

ARTIGO ORIGINAL

Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012

Epidemiology and spatial distribution of cases of multidrug-resistant tuberculosis (mdr-tb) in Brazil, 2008-2012

Manoel Guedes de Almeida¹, Débora Regina Marques Barbosa², Dhony Ferraz da Silva Almeida³

¹ Universidade Federal do Piauí, Piauí, Brasil.

² Instituto de Ensino Superior Múltiplo, Timon, MA, Brasil.

³ Hospital Maria da Penha, Lajedo, Pernambuco, Brasil.

Recebido em: 14/05/2013

Aceito em: 02/10/2013

manoel.medufpi@gmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Tuberculose multirresistente (TBMR) é definida como a resistência a, no mínimo, rifampicina e isoniazida, importantes drogas no tratamento da TB. Representa importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, tendo em vista suas implicações na morbimortalidade dos pacientes acometidos. Diante deste contexto, este trabalho objetiva descrever as características epidemiológicas e espaciais da TBMR no Brasil. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo do perfil de casos TBMR diagnosticados no Brasil entre os anos de 2008 e 2012. A amostra foi composta pelos casos notificados no SINAN, totalizando 645 casos segundo variáveis relacionadas ao tempo (ano), ao espaço (local de ocorrência) e à pessoa (característica da doença nas populações estudadas). As análises descritivas foram realizadas utilizando-se os softwares *Microsoft Excel 2010*[®] e *TabWin 3.2*[®]. **Resultados:** Dos 645 casos analisados, 65,74% foram do sexo masculino, com ampla variação etária e maior prevalência entre 20 e 60 anos (81,24%), em pardos (45,27%) e indivíduos com baixa escolaridade. Observou-se pouca associação entre TBMR e HIV (8,68%). A forma pulmonar foi a mais frequente (92,4%). Rio de Janeiro (25,74%), Rio Grande do Sul (12,84%) e Pará (8,99%) concentram a maior parte dos casos. O percentual de casos que evoluíram de TB a TBMR foi maior em Roraima (0,68%). **Conclusão:** Esse estudo possibilitou conhecer as características gerais da TBMR no Brasil e sua distribuição espacial entre os Estados. A elaboração de Políticas Públicas eficazes no controle da TB parte do conhecimento de suas características nas populações acometidas, bem como da identificação e tratamento adequados dos casos com vistas à redução dos casos de multirresistência.

DESCRITORES

Tuberculose multirresistente
Epidemiologia
Distribuição
Brasil

ABSTRACT

Background and Objectives: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is defined as resistance to at least rifampicin and isoniazid, important drugs in TB treatment. It represents an important public health problem in Brazil and worldwide, considering its implications on the morbimortality of affected patients. Given this context, this study aims to describe the epidemiological and spatial characteristics of MDR-TB in Brazil. **Methods:** This is a retrospective study of MDR-TB cases diagnosed in Brazil between 2008 and 2012. The sample consisted of cases reported to SINAN, totaling 645 cases according to variables related to time (year), space (place of occurrence) and the individual (characteristics of the disease in the studied populations). Descriptive analyses were performed using the software *Microsoft Excel 2010*[®] and *TabWin 3.2*[®]. **Results:** Of the 645 cases analyzed, 65.74% patients were male, with a wide age range and a higher prevalence between 20 and 60 years (81.24%) in mixed ethnicity (45.27%) and individuals with low educational level. There was little association between MDR-TB and HIV (8.68%). Pulmonary disease was frequent (92.4%). Rio de Janeiro (25.74%), Rio Grande do Sul (12.84%) and Pará (8.99%) have most of the cases. The percentage of patients who developed MDR-TB from TB was higher in Roraima (0.68%). **Conclusion:** This study allowed us to understand the general characteristics of MDR-TB in Brazil and its spatial distribution in the states. The development of effective public policies for TB control starts with the knowledge of its characteristics in the affected populations, as well as the identification and adequate treatment of cases aiming to reduce multidrug resistance cases.

KEYWORDS

MDR-TB
Epidemiology
Distribution
Brazil

INTRODUÇÃO

A tuberculose representa importante problema de saúde pública, acometendo grande parte da população e determinando quadro alarmante de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Estima-se que um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, podendo desenvolver a doença e transmitir o bacilo.¹⁻¹⁶ Nos países em desenvolvimento, as graves desigualdades sociais, o aumento da pobreza e a má distribuição de renda, quando associados a precárias condições médico-sanitárias e à dificuldade no acesso aos serviços de saúde, levam à maiores taxas de infecção pelo bacilo, ao agravamento da doença, a elevada frequência de coinfeção, comorbidades, com especial importância o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e ao desenvolvimento de cepas resistentes a múltiplas drogas.^{1-2, 15} Nesse contexto, um dos mais graves problemas da atualidade é a tuberculose multirresistente (TBMR).

A TBMR é definida internacionalmente como a doença provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente à, pelo menos, rifampicina e isoniazida, drogas mais potentes no combate à tuberculose; no Brasil, no entanto, TBMR é definida como qualquer forma clínica de TB em que o teste bacteriológico detecta resistência a rifampicina, isoniazida e a pelo menos uma droga pertencente ao esquema 1 ou esquema 3 de tratamento.³⁻⁹⁻¹² Os esquemas supracitados dizem respeito ao tratamento padrão de TB no Brasil, a saber: esquema 1, para pacientes sem tratamento prévio; esquema 2 para pacientes com meningite tuberculosa e esquema 3, para casos em que houve falência ou impossibilidade de uso dos esquemas anteriores.^{1, 3, 9, 12}

A escassez de outros tratamentos efetivos leva à possibilidade de disseminação do bacilo e aumento da incidência da doença, implicando em maior morbimortalidade por tuberculose. A cultura e o teste de sensibilidade não são realizados rotineiramente no Brasil, o que dificulta a identificação precoce de casos de TB e do perfil de resistência primária do bacilo.¹²

As doenças em geral trazem importantes relações com o espaço geográfico e simbólicos nas sociedades onde se inserem, ao passo que interferem nas formas com que os indivíduos vivem suas vidas, se orientam no espaço e atribuem valores a si e aos outros. Desse modo, cada doença traz consigo aspectos que a determinam e/ou condicionam e que vão além de sua patogenia. Com efeito, esses fatores interferem na distribuição, impacto e permanência das doenças nas populações, sendo importante ao campo da saúde seu estudo aprofundado, de modo a possibilitar intervenções adequadas e políticas públicas eficazes.

Diante desse contexto geral, o presente estudo tem por objetivo descrever as características epidemiológicas dos casos notificados de TBMR e sua distribuição espacial no Brasil.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo-retrospectivo de série histórica, com abordagem quantitativa. Foram considerados todos os casos novos de TBMR notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ocorridos no Brasil entre 2008 e 2012.

Optou-se por tal delineamento de estudo por ele possibilitar desvelar a ocorrência, em termos gerais, da TBMR no Brasil no período considerado e caracterizar as manifestações epidemiológicas

da doença e sua distribuição espacial nos Estados brasileiros, desse modo possibilitando a análise temporal dos eventos e suas características geoespaciais.

Materiais e fontes

Os dados foram coletados através de tabulações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). As bases populacionais utilizadas para cálculos foram coletadas em censos e projeções demográficas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referentes ao período do estudo.

Variáveis

As variáveis clínicas e demográficas utilizadas neste estudo foram as seguintes: ano de diagnóstico, Unidade Federativa (UF) de residência, sexo, idade, escolaridade, cor/raça, casos de pacientes institucionalizados, gestantes, forma clínica, órgãos ou sistemas acometidos na forma extrapulmonar, coinfeção pelo HIV, diagnóstico de HIV e evolução do caso.

Processamento e análise dos dados

Os números de casos e óbitos foram analisados por distribuição espacial segundo UF de residência, ano de ocorrência e características sócio-demográficas dos indivíduos acometidos. Foi calculado o coeficiente de conversão (CC) de casos de TB em TBMR através da razão entre o número de casos de TB pelo número de casos de TBMR para o mesmo período e UF de residência, dado em percentual. Os coeficientes de incidência e mortalidade foram calculados para 10.000 habitantes.

Considerando o uso de dados secundários na elaboração deste trabalho e a disparidade entre fontes diferentes, optou-se por utilizar apenas o SINAN para coleta de dados quantitativos referentes aos casos de TBMR notificados no Brasil no período em estudo. Os dados foram tabulados e analisados por meio dos *softwares* Microsoft Excel 2010® e TabWin 3.2.®

RESULTADOS

Foi notificado no SINAN, no período em estudo, um total de 645 casos novos de TBMR. O maior número de casos foi no ano de 2011 (20,53%) e o menor em 2012 (19,33%). Houve maior prevalência entre homens, com pico em 2009 (73,86%) e menor frequência em 2011 (60,95%). A maior frequência no sexo feminino ocorreu em 2008 (39,29%), sendo que seu menor valor ocorreu no ano seguinte, em 2009 (26,14%). Os coeficientes de incidência (CI) para ambos os sexos seguiu esse mesmo padrão geral de variação temporal, como pode ser observado na Tabela 1.

A idade dos pacientes com TBMR notificada teve ampla variação, desde menores que um ano até maiores de 80 anos de idade. São raros casos em jovens com menos de 15 anos, com leve aumento de prevalência entre 15 e 19 anos e pico nos intervalos de 20 a 39 anos e de 40 a 59 anos (43,41% e 37,83%, respectivamente). Juntos, esses dois intervalos representam 81,24% de todos os casos notificados no período (Gráfico 1).

Diversos pacientes com TBMR advêm de instituições, como hospitais psiquiátricos, presídios ou orfanatos e outras, totalizando 6,67% dos casos notificados no período do estudo. Convém ressaltar que presidiários, sozinhos, coadunam 3,72% do total de casos e 55,81% dentre os indivíduos institucionalizados (Tabela 2).

Houve maior prevalência de formas multirresistentes de

Tabela 1. Caracterização de casos de TBMR no Brasil segundo ano de diagnóstico e sexo do paciente. Brasil, 2008-2012.

Ano/sexo	Masculino			Feminino			Total		
	N	%	CI	N	%	CI	N	%	CI
2008	34	60,71	0,04	22	39,29	0,02	56	100	0,03
2009	113	73,86	0,12	40	26,14	0,04	153	100	0,08
2010	118	64,84	0,13	64	35,16	0,07	182	100	0,95
2011	103	60,95	0,1	66	39,05	0,07	169	100	0,09
2012	56	65,88	0,06	29	34,12	0,03	85	100	0,04
Total	424	65,74	0,5	221	34,26	0,02	645	100	0,07

N = número absoluto de casos; CI: coeficiente de incidência; TBMR: tuberculose multirresistente.

tuberculose em indivíduos de baixa escolaridade. Mais da metade dos pacientes com TBMR (58,29%) têm apenas o ensino fundamental completo, com importante número de analfabetos (4,5%) e semi-analfabetos (25,58%), considerados aqueles com escolaridade limitada à quarta série do ensino fundamental. Há maior prevalência em indivíduos de cor parda (45,27%), seguida pela cor branca (35,81%). Indivíduos indígenas ou de cor autodeclarada amarela representaram apenas 0,62% do total, cada um (Tabela 2).

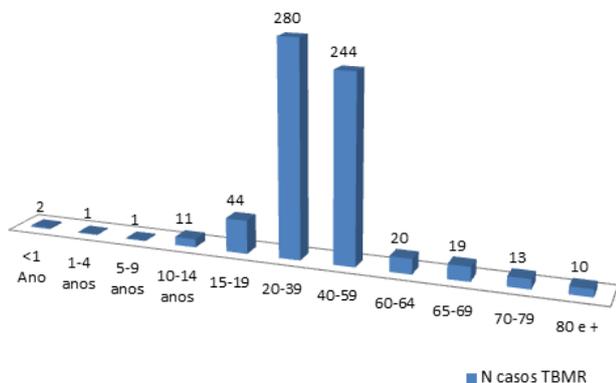
No período do estudo, a forma pulmonar da TBMR foi predominante e crescente, representando 92,40% do total, com aumento

Tabela 2. Caracterização de pacientes com TBMR segundo origem institucional, escolaridade, gestação, cor/raça e forma clínica. Brasil, 2008-2012.

Institucionalização	N	%
Ign/Branco	31	4,81
Não	571	88,53
Presídio	24	3,72
Orfanato	1	0,16
Hospital Psiquiátrico	1	0,16
Outro	17	2,64
Total	645	100

Escolaridade	N	%
Ign/Branco	128	19,84
Analfabeto	29	4,5
1ª a 4ª série incompleta do EF	100	15,5
4ª série completa do EF	65	10,08
5ª a 8ª série incompleta do EF	142	22,01
EF completo	40	6,2
Ensino médio incompleto	48	7,44
Ensino médio completo	75	11,63
Educação superior incompleta	8	1,24
Educação superior completa	7	1,09
Não se aplica	3	0,47
Total	645	100

Gráfico 1. Prevalência de TBMR no Brasil segundo faixa etária. Brasil, 2008-2012.



N: número absoluto de casos; TBMR: tuberculose multirresistente.

de 2,43% no período. A forma extrapulmonar e extrapulmonar em concomitância com a forma pulmonar representaram, respectivamente, 4,65% e 2,95% do total de pacientes, tendo desenhado curva decrescente entre 2008 e 2012 (Tabela 2). As formas extrapulmonares mais frequentes no período foram gangrena periférica (34,48%), seguida pela forma miliar (20,69%), óssea e geniturinária (13,79% cada uma), ocular e meningoencefálica (N=2; 6,90% cada uma) e cutânea (N=1; 3,45%).

É importante frisar a ocorrência de TBMR em gestantes, haja vista sua potencial letalidade tanto à mãe quanto ao feto. Houve, para o período, registro de apenas dois casos (0,31%), cuja idade gestacional foi ignorada no ato do registro. Das gestantes com tuberculose, a grande maioria (24,65%) não apresentou formas multirresistentes da doença.

No período deste estudo, foram notificados 56 casos de coinfeção de HIV e TBMR, 13,94% do total (excetuando-se casos

Casos de TBMR segundo cor/raça	N	%
Ign/Branco	29	4,5
Branca	231	35,81
Preta	85	13,18
Amarela	4	0,62
Parda	292	45,27
Indígena	4	0,62
Total	645	100

Paciente gestante com TBMR	N	%
Ign/Branco	16	2,48
Idade gestacional Ignorada	2	0,31
Não	159	24,65
Não se aplica	468	62,56
Total	645	100

Forma clínica	N	%
Pulmonar	596	92,4
Extrapulmonar	30	4,65
Pulmonar-extrapulmonar	19	2,95
Total	645	100

N: número absoluto de casos; Ign: casos ignorados; TBMR: tuberculose multirresistente; EF: ensino fundamental; ES: ensino superior.

Tabela 3. Casos de HIV em pacientes com TBMR no Brasil segundo ano de diagnóstico. Brasil, 2008-2012.

Ano	Positivo		Negativo		Em andamento		Não realizado		Total N
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2008	4	60,71	7,14	29	6	10,71	17	30,36	56
2009	11	73,86	7,19	81	20	13,07	41	26,8	153
2010	16	64,84	8,79	107	13	7,14	46	25,27	182
2011	12	60,95	7,1	97	13	7,69	47	27,81	169
2012	13	65,88	15,29	45	11	12,94	16	18,82	85
Total	56	65,74	8,68	359	63	9,77	167	25,89	645

N: número absoluto de casos; TBMR: tuberculose multirresistente; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

cujos testes estão em andamento ou não foram realizados). O ano de menor prevalência, 2008, representou 7,14% do total de casos. No entanto, uma curva crescente de prevalência se deu através dos anos seguintes, com pico de 15,29% em 2012. Os testes para HIV, no entanto, não foram realizados em 25,89% dos pacientes (Tabela 3).

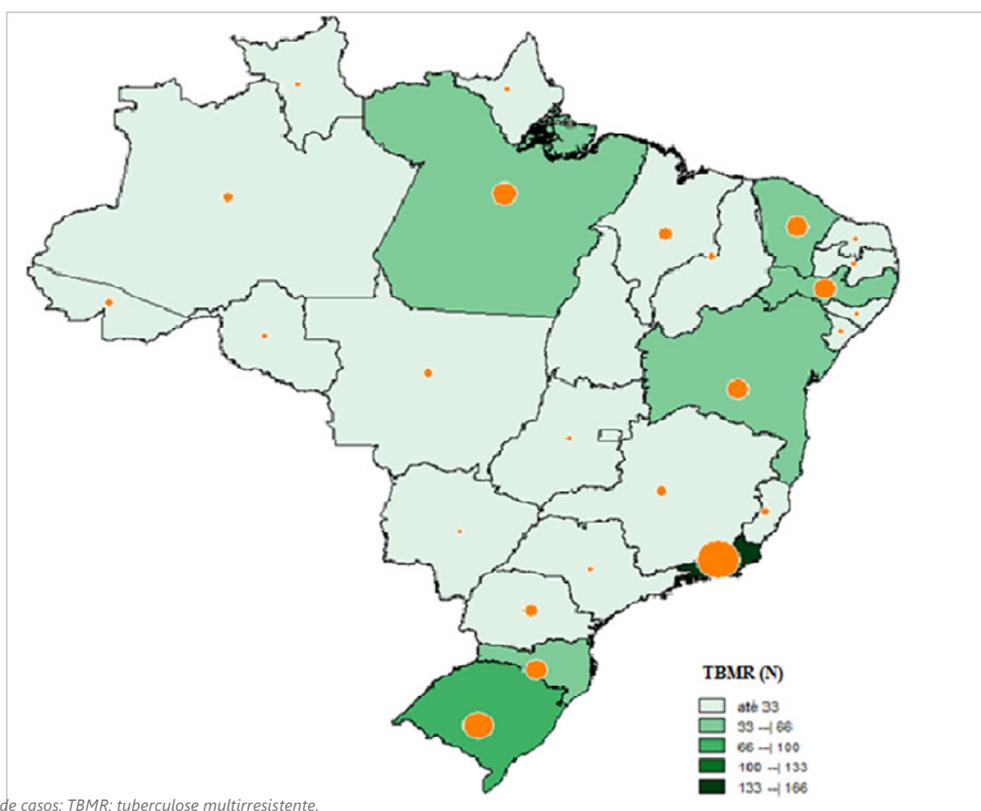
Os casos notificados de TBMR não se distribuem de maneira uniforme sobre o território. Os Estados com maior número de casos foram Rio de Janeiro (N=166; 25,74%), Rio Grande do Sul (N=84; 12,84%) e Pará (N = 58; 8,99%) que, juntos, concentram 47,75% dos casos de TBMR. Estado de Roraima apresenta o maior coeficiente de conversão de TB em TBMR (CC=0,68%), seguido por Santa Catarina (CC=0,42%) e Pará (CC=0,28%). São Paulo e Amapá apresentaram 1 caso de TBMR notificado, enquanto Distrito Federal e Tocantins não tiveram notificações de TB multirresistente.

A distribuição espacial de casos notificados segundo Unidade Federativa de residência reflete importantes heterogeneidades entre

os Estados quanto à TBMR, apresentando focos de distribuição em 25 dos 26 Estados brasileiros.

DISCUSSÃO

É consenso na literatura associar o surgimento de cepas de TBMR a falhas nos serviços de saúde, principalmente no que diz respeito ao tratamento adequado dos casos notificados, deixando fluir a cadeia natural de transmissão do bacilo. Pesquisas apontam ainda a baixa adesão ao tratamento e/ou tratamento farmacológico inadequado como importantes fatores para o surgimento de TBMR. No Brasil, em 2000, a taxa de abandono foi considerada alta e situou-se em torno de 17%, sendo mais elevada em algumas regiões, como São Paulo, onde superou os 20,4%. O fato de São Paulo apresentar poucos casos de TB multirresistente relaciona-se à utilização no Estado



N: número absoluto de casos; TBMR: tuberculose multirresistente.

Obs.: os círculos representam a frequência relativa de casos de TBMR em cada UF.

Figura 1. Distribuição espacial de casos notificados de TBMR por Unidade Federativa. Brasil, 2008-2012.

do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) além do SINAN para notificação dos casos diagnosticados.

No entanto, estudos da Organização Mundial de Saúde apontam para a influência de padrões epidemiológicos da TB em determinadas comunidades, com características locais endêmicas, que acabam facilitando o surgimento de multirresistência.⁵ O próprio processo biológico de surgimento de cepas de TB resistentes a múltiplas drogas, que ocorre de forma aleatória e determina a variabilidade genética do bacilo, condicionam padrões de resistência também variáveis e de difícil controle.

Diferenças significativas na epidemiologia da TBMR entre casos brasileiros e internacionais têm sido demonstradas desde os primeiros casos nacionais.³ Os países desenvolvidos investiram no controle da TB através de amplo desenvolvimento de políticas sociais e de saúde que visavam tanto à qualidade de vida da população quanto ao melhor acesso aos serviços de saúde e tratamento adequado dos casos diagnosticados. Apesar do Brasil ter desenvolvido políticas nacionais específicas para a tuberculose, a introdução de esquemas terapêuticos em associação a um sistema de saúde ainda frágil, com elevadas taxa de abandono do tratamento pelos pacientes levaram ao aumento do número de casos de TBMR nos últimos 20 anos.¹

No entanto, a partir do recorte temporal deste estudo, é possível perceber aumento importante no número de casos de TBMR no Brasil até no ano de 2010, a partir do qual houve queda importante no coeficiente de incidência da doença. Essa tendência pode ser explicada pelo surgimento de outros bancos de dados de notificação de TBMR, como o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente (Sistema TBMR) que inspiraria, mais recentemente, o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB), ambos destinados ao acompanhamento e notificação de casos especiais de TB, como reações adversas ao tratamento, toxicidade, resistência ou comorbidades que inviabilizem o esquema básico. Outros trabalhos, no entanto, apontam continuidade do número de casos de TBMR ao longo dos anos ao considerarem outros bancos de dados.⁹⁻¹¹ Desse modo, ficam claras as limitações do SINAN na identificação desses casos e dificuldade em se levantar o número total de casos, eliminando duplicatas, haja vista os diferentes locais de notificação.

Apesar de vários trabalhos^{1,3-4} mostrarem a importante associação entre TB e HIV, sobretudo nas regiões Sul e Sudeste,⁴ onde essa taxa chega a 20,9%, a associação de HIV com TBMR na série desta pesquisa foi de 8,68%. Ainda assim, foi maior do que a observada em estudo realizado em 2003 na São Paulo por Melo et. al.¹ (3%).

A TBMR, na série histórica considerada, atingiu principalmente pacientes adultos jovens, do sexo masculino e de meia idade. Foi mais frequente em pacientes do sexo masculino (65,74%) e pardos (45,27%) assim como em outros estudos brasileiros.^{1,6-7} Há importante predomínio de adultos jovens, sobretudo em idade produtiva, entre 20 e 60 anos (81,24%), o que corrobora para a importância social e econômica desta enfermidade sobre as populações. Salienta-se que mais da metade (58,29%) dos pacientes com TBMR tem completo apenas o ensino fundamental, reforçando a associação da doença com a pobreza e acesso precário à saúde, educação e aos bens e serviços coletivos ofertados pelo Estado.⁷

Outro grupo de risco para o desenvolvimento de TBMR evidenciado por este estudo consta de pessoas institucionalizadas. A prevalência encontrada na série analisada (6,66%) para esse grupo foi superior aos resultados obtidos em estudo semelhante realizado em São Paulo¹ (4,12%), sendo importantes neste grupo os pacientes

presidiários, representando 55,81% dos casos de multirresistência entre pacientes institucionalizados nos casos analisados neste trabalho.

Assim como no estudo realizado por Vieira et. al.⁸ (2007), grande parte dos pacientes apresentou a forma pulmonar de TB (92,4%) com aumento de 2,43% entre 2008 e 2012. Convém ressaltar que os valores encontrados, para o mesmo período, referentes à forma extrapulmonar da doença foram de 4,65%, com redução entre os anos de 1,83%.

O principal reservatório do *M. tuberculosis* é o homem e a sua forma de transmissão se dá de pessoa a pessoa, através de micropartículas dispersas no ar. Desse modo, grandes conglomerados urbanos e com elevada prevalência de TB representam reservatórios geográficos do bacilo, o que corrobora para manutenção das taxas de prevalência da doença ao longo dos anos e maior número de complicações, como é o caso do desenvolvimento de cepas resistentes a várias drogas.^{8-12, 15-17} Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Pará foram as cidades com maior número de casos notificados de TBMR no período. A cidade de São Paulo não pode ser considerada nessa análise, tendo em vista utilizar outra base de notificações que não o SINAN.

O desenvolvimento de cepas resistentes sugere a fragilidade no sistema de saúde em resolver de maneira eficiente os casos diagnosticados de TB. Além disso, questões sociais, relacionadas às dificuldades no acesso aos serviços de saúde, e culturais, ao uso indevido de medicamentos e à má adesão ao tratamento da TB. A associação de TBMR e HIV, apesar de ainda pequena no país, merece destaque por sua tendência crescente e pela maior mortalidade dos pacientes que apresentam ambos os agravos⁹⁻¹⁰. No entanto, diversos estudos¹²⁻¹⁷ apontam a ocorrência esporádica de TBMR em pacientes com HIV, não sendo este fator de risco ao desenvolvimento de multirresistência.

Neste estudo, ao avaliarmos os casos de TBMR notificados através do SINAN no Brasil, foi possível desvelar o predomínio do sexo masculino, da raça parda, com baixa escolaridade e a maioria dos pacientes consistia em adultos jovens entre a segunda e terceiras décadas de vida. A prevalência de TBMR em indivíduos institucionalizados foi importante, sobretudo entre presidiários. Houve coinfeção TBMR-HIV em 13,49% dos casos. A forma pulmonar foi predominante. Os Estados com maior número de casos notificados na base deste estudo foram Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Pará.

Com todo efeito, é indubitável que o conhecimento da epidemiologia e dos fatores de risco de adoecimento é imprescindível na elaboração de políticas e ações em saúde de maneira racional e estratégica no combate à TB e à multirresistência, assim como a identificação precoce e tratamento eficiente dos casos diagnosticados.

A escassez de trabalhos recentes sobre a epidemiologia da TBMR no país dificulta o processo de territorialização da doença com base em seus fatores determinantes e condicionantes, sejam eles sociais, culturais ou clínico-epidemiológicos. Desse modo, o presente trabalho se situa no tempo de maneira significativa por trazer à luz as características da doença, mesmo que apenas em âmbito Estadual, permitindo traçar um desenho geral de caracterização da doença.

No entanto, importante viés deste estudo é a abordagem a partir de Unidades Federativas, não sendo possível, a partir deste, a localização de casos em nível local a partir de casos notificados em cada município. Convém ressaltar também que a utilização do SINAN como única fonte de dados possui limitações imperativas frente a outros sistemas de notificação ora em uso. Esse fato implica em dificuldade importante na obtenção e sistematização de informações referentes à TBMR no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Melo FA, Afiune JB, Ribeiro LHG, et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(1):27-34.
2. Barbosa DRM, Almeida MG, Martins LM, et al. Aspectos socioculturais da tuberculose e diálogo com políticas públicas em saúde no Brasil. *G&S.* 2013;(edição especial):2135-2145.
3. Seiscento M, Melo FAF. Tuberculose multirresistente. Tratado de infectologia. São Paulo: Editora Atheneu; 1996.
4. Andrade LG, Souza CA, Barros HG, et al. Aspectos gerais da Tuberculose e causas de abandono do tratamento: Município de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Ciência & Tecnologia.* 2011;11(2):28.
5. Dye C, Espinal MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proc Biol Sci.* 2001;268(1462):45-52.
6. Seiscento M, Melo FAF, Neto JI, et al. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J. Pneumol.* 1997;23(5):237-244.
7. Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FAF, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J. Pneumol.* 1999;25(2):63-69.
8. Vieira RDCA, Fregona G, Palaci M, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(1):56-65.
9. Gonçalves WC. Perfil da resistência aos fármacos antituberculose em pacientes atendidos em serviços de saúde do Piauí. [Dissertação]. Ceará: Universidade Federal do Ceará - UFC; 2012.
10. Incoth A. Managements Sciences for Health. Projeto Fortalecendo o Sistema de Farmacovigilância para a introdução de novos medicamentos no Brasil [mensagem pessoal]. Disponível em: <regina.zuim@gmail.com>.
11. Zuim R. Projeto InCo- TB – Inovações para o controle da Tuberculose. Documentação da experiência brasileira com a implementação do 4:1 DFC para o tratamento da tuberculose: relatório do estudo de caso. Disponível em <<http://www.bcgfap.com.br/web/wp-content/uploads/2013/03/Documentacao-da-experiencia-brasileira-com-a-implementacao-do4.1-dfc-para-o-tratamento-da-tuberculose.pdf>>.
12. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saude Publica* 2007;41(Supl. 1):34-42.
13. Spellman CW, Matty JK, Weis SE. A survey of drug-resistant Myco-bacterium tuberculosis and its relationship with HIV infection. *AIDS.* 1998;12(2):191-5
14. Boudville IC, Wong SY, Snodgrass I. Drug resistant tuberculosis in Sin-gapore. *Ann Acad Med Singapore.* 1997;26(5):549-56.
15. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Bras Pneumol.* 2003;29(2):89-97.
16. Piller RVB. Epidemiologia da tuberculose. *Pulmão RJ.* 2012;21(1):4-9.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.