

ARTIGO ORIGINAL

Série histórica da tuberculose resistente a múltiplos medicamentos (TB-MR) no estado do Pará, Brasil, 2005-2014

Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) historical series in the state of Pará, Brazil, 2005-2014

Serie histórica de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos (TB-MR) en estado de Pará, Brasil, 2005-2014

Paula Sousa da Silva Rocha,¹ Marcos Valério Santos da Silva,¹ Marcieni Ataíde de Andrade¹

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiente e Sociedade na Amazônia da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Recebido em: 06/06/2016 / Aceito em: 29/07/2016 / Disponível online: 08/04/2017
paularochoa@ufpa.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A tuberculose resistente a múltiplos medicamentos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado, pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas acometidas. O presente estudo teve por objetivo avaliar a evolução dos desfechos do tratamento para a TB-MR no estado do Pará nos anos de 2005 a 2014. **Métodos:** Pesquisa descritiva, retrospectiva de série histórica e de abordagem quantitativa. Os dados analisados foram de 284 casos de TB-MR ocorridos entre os anos de 2005 a 2014 no estado, fornecidos pela Secretaria do Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA). Análise descritiva foi realizada utilizando-se o software Microsoft Excel 2010®. **Resultados:** No ano de 2014 ocorreu a menor frequência de altas por cura (46%) e no ano de 2006 houve o maior índice (92,6%). Observou-se também um aumento na frequência dos casos de abandono do tratamento no período analisado. O desfecho falência apresentou a frequência mais alta em 2013 (8,8%), seguido do ano de 2014 (6,7%). Em relação aos óbitos, o pico se deu no ano de 2008 (18,9%) seguido do ano de 2007 (13,6%). **Conclusões:** Foi possível conhecer as características da evolução da TB-MR no Pará e foi observado que não houve melhoras nos índices da doença no estado durante o período analisado. Neste contexto, vale ressaltar a importância de políticas públicas de controle da doença mais eficazes e o incentivo às pesquisas voltadas para a epidemiologia da multiresistência no Pará e no Brasil.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos. Distribuição. Saúde coletiva. Brasil.

ABSTRACT

Background and Objectives: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a challenge to healthcare professionals, because its treatment and control are difficult and the number of infected people is large. The present study aimed to assess the evolution of treatment for MDR-TB in the state of Pará from 2005 to 2014. **Methods:** The investigation was descriptive, quantitative, retrospective and presented a historical series. The examined data, provided by the State Health Secretariat of Pará, originated from 284 MDR-TB cases registered from 2005 to 2014 in the state. A statistical descriptive analysis was carried out using the software Microsoft Excel 2010®. **Results:** The highest (92.6%) and lowest (46%) hospital discharge rates were registered in 2006 and 2014, respectively. The number of noncompliance cases increased in the studied period. Treatment failure peaked out in 2013 (8.8%) and 2014 (6.7%). As for deaths, the highest rates occurred in 2008 (18.9%) and 2007 (13.6%). **Conclusions:** The study allowed to know the characteristics of MDR-TB evolution in Pará. There was no improvement in the disease indexes in the analyzed time interval. It is important to emphasize the relevance of more efficient public policies oriented to control the infection and the need to sponsor research about the epidemiology of multiresistance in Pará and Brazil.

Descriptors: Multi-drug resistant tuberculosis. Distribution. Public health. Brazil.

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 7(2):96-100, 2017. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: ROCHA, Paula Sousa da Silva; DA SILVA, Marcos Valério Santos; DE ANDRADE, Marcieni Ataíde. Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005-2010. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 2, maio 2017. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7691/6040>>. Acesso em: 27 out. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/reciv7i2.7691>.



RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos (TB-MR) constituye un gran desafío a enfrentar, dado su difícil tratamiento y control, así como por el gran número de afectados. Este estudio objetivó evaluar la evolución de los desenlaces del tratamiento para TB-MR en el estado de Pará en los años de 2005 a 2014. **Métodos:** Investigación descriptiva, retrospectiva, de serie histórica, con abordaje cuantitativo. Los datos analizados correspondieron a 284 casos de TB-MR ocurridos entre 2005 y 2014 en el estado, informados por la Secretaría de Estado de Salud Pública de Pará (SESPA). Se realizó análisis descriptivo, utilizándose software Microsoft Excel 2010®. **Resultados:** Durante 2014 se dio la menor frecuencia de altas por cura (46%), y en 2006 se obtuvo el mayor índice (92,6%). Se observó también un aumento de la frecuencia de abandono del tratamiento en el período analizado. El desenlace interrupción presentó su mayor frecuencia en 2013 (8,8%), seguido del año 2014 (6,7%). Respecto de los fallecimientos, el pico ocurrió en el año 2008 (18,9%), seguido del año 2007 (13,6%). **Conclusión:** Resultó posible conocer las características de la evolución de TB-MR en Pará. También observamos que no hubo mejoras en los índices de la enfermedad en nuestro estado durante el período analizado. En ese marco, vale destacar la importancia de políticas públicas de control de la enfermedad orientadas a la epidemiología de la multiresistencia en Pará y en Brasil. **Descriptores:** Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos; Distribución; Salud Pública; Brasil.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública mundial, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo no Brasil e no mundo.¹ Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) relatam que mais de 650.000 casos surgem mundialmente por ano. Oficialmente foram registrados 300.000 casos de pacientes com tuberculose (TB), dos quais, 136 000 foram diagnosticados com sucesso como sendo a forma resistente da doença, mas, deste total identificado, somente 97.000 pessoas foram tratadas corretamente.²⁻⁵

A OMS define a TB-MR como uma doença causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, a pelo menos, isoniazida e rifampicina, diagnosticado através da realização do teste bacteriológico. O desenvolvimento da TB-MR pode ser atribuído a diversos aspectos como: tratamentos inadequados, má absorção das medicações, baixa adesão ao tratamento pelo paciente, diagnóstico e início do tratamento específico tardio apesar de ser uma doença de conversão bacteriológica lenta.⁴

No cenário mundial entre os 22 países com as maiores cargas da doença, o Brasil ocupa a 19ª posição, com taxa de incidência de 37,9/100.000 habitantes. No ano de 2010, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 70.550 casos novos da doença foram notificados e foram realizados 10.459 retratamentos, o que representa 12,1% dos casos.⁶ No Brasil, a incidência de casos de TB-MR é maior nos estados mais populosos e o Rio de Janeiro possui a maior proporção com 37,4%, seguido pelos estados de São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também se destacam pelo grande número de casos.⁷

A resistência aos medicamentos ameaça gravemente o controle da TB no mundo, uma vez que levanta a possibilidade de um evento onde as drogas não são mais eficazes para o tratamento da doença.^{8,9}

A ocorrência da TB-MR varia segundo a região e é mais frequente em pacientes que foram previamente tratados.¹⁰ Esta resistência bacteriana pode ocorrer em duas formas: a primária, quando o paciente nunca rece-

beu tratamento e a adquirida, decorrente do uso inadequado dos fármacos, como esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou por falta temporária de medicamentos, ocorrendo a seleção de bacilos resistentes.^{8,9} Segundo as recomendações publicadas pela OMS no ano de 2006, a ocorrência da TB-MR está diretamente associada ao número de tratamentos anteriores para a TB sensível, tendo os indivíduos previamente tratados quatro vezes mais chances de desenvolver qualquer resistência.⁷

Em nosso país, 95,8% dos casos notificados são de resistência secundária, ou seja, casos em que o indivíduo foi tratado com tuberculostáticos ou com história prévia de uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TBMR, entre os casos novos de TB, é de 0,4% ao ano.⁷

Apesar de se ter observado o desenvolvimento de políticas nacionais específicas para o controle da doença, ainda observamos um aumento de casos de TB-MR nos últimos 20 anos, embora a distribuição da medicação no Brasil seja gratuita. Isto se deve ao fato de que possuímos um frágil sistema de saúde, aliado a problemas relacionados à adesão dos pacientes ao tratamento como, por exemplo, o abandono e a utilização de maneira inadequada e irregular dos medicamentos.^{11,12}

Trata-se de uma doença que possui um efeito substancialmente negativo na economia por seu elevado custo, pois possui longos e caros regimes de tratamento, frequentes internações, utilização de drogas injetáveis, com uma menor probabilidade de sucesso do tratamento.^{4,10} Outro fator importante a ser destacado trata-se da diferença de custo médio para o tratamento da TB sensível e da TB-MR, pois além de piorar o prognóstico da doença, ocorre o aumento dos gastos para o governo em mais de 30 vezes. Enquanto o tratamento para TB sensível custa em média US\$ 120, para a TB-MR este custo é de US\$ 3.200.¹³

Diante deste contexto, não devemos somente considerar os gastos com o tratamento, mas também o impacto negativo advindo com extensa destruição do parênquima pulmonar o que reflete negativamente na qualidade de vida do paciente, e este quadro também

dificulta o cálculo de futuros gastos, tanto para o paciente quanto para os cofres públicos, o que caracteriza a TB-MR como uma doença de gastos incalculáveis.^{13,14}

Para tal, os estudos voltados para a análise da evolução da doença a partir da análise social, epidemiológica e clínica da patologia são de extrema importância, por permitir o uso destes dados como ferramenta para o combate e controle eficazes da TB-MR.¹⁵

Com a finalidade de contribuir para a construção de conhecimento acerca da doença, este artigo traz os resultados da pesquisa cujo objetivo foi o de avaliar a evolução histórica da TB-MR no estado do Pará nos anos de 2005 a 2014.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa descritiva, retrospectiva de série histórica e de abordagem quantitativa. Os dados selecionados foram todos os casos de TB-MR notificados no estado do Pará entre os anos de 2005 e 2014, totalizando 284 casos. Os dados foram fornecidos pela Secretaria do Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA).

Esta pesquisa é parte da dissertação de mestrado intitulada "Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014", que foi aprovada pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Pará e do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob número de pareceres 1.259.706 e 1.338.289, respectivamente.

As informações referentes à doença (falência, cura, abandono, óbito, tratamento completo) foram coletados através do banco de dados da SESPA. Estes desfechos foram considerados segundo padronização definida pela OMS¹²: cura - paciente cujo resultado de pesquisa de BAAR no escarro foi negativo no último mês de tratamento ou em, pelo menos, em uma ocasião prévia; tratamento completo - paciente que completou o tratamento mas que não atende aos critérios definidos para alta por cura, abandono - interrupção de tratamento por dois meses ou mais; falência - paciente que durante o tratamento apresentou resultado positivo na pesquisa de BAAR no

quinto mês ou posteriormente, óbito - óbito do paciente durante a realização do tratamento, independente da causa.

Os desfechos do tratamento foram analisados segundo o ano de ocorrência das notificações. Os dados foram tabulados e analisados por meio do *software Microsoft Excel 2010*[®] e, posteriormente, houve a distribuição das frequências dos resultados em tabelas e gráficos para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

RESULTADOS

Neste estudo foi observado que no período de 2005 a 2014, foram realizadas 284 notificações de casos de TB-MR no estado do Pará, com uma média de 28 notificações por ano (Tabela 1). No ano de 2010 ocorreu a maior frequência de notificações (n=39), seguido de 2008 (n=37) e 2011 (n=35) e a menor frequência ocorreu no ano de 2014 (n=15).

No que se refere ao abandono do tratamento, o ano de 2014 foi o que apresentou o maior índice, com 40% do total de casos, seguido do ano de 2009 com 25,8% casos. Os anos de 2006 e 2007 apresentaram os menores índices, com 3,7% e 4,5% dos casos em cada ano, respectivamente.

Outro indicador importante a ser analisado refere-se à falência do tratamento e o ano de 2013 foi o que mais se apresentou elevado em relação a este índice (8,8%), seguido do ano de 2010 (5,1%). Nos anos de 2009 e 2012 não foram notificados casos de falência do tratamento para TB-MR.

Em relação aos óbitos dos pacientes com TB-MR, a taxa atingiu seu pico no ano de 2008 com 18,7% dos casos, seguido dos anos de 2007 e 2009 com 13,6% e 9,7% casos cada ano, respectivamente.

DISCUSSÃO

A avaliação dos Programas Nacionais, Estaduais e Municipais de Controle da doença ocorre através da análise de diversos indicadores, e o principal destes é o índice de cura, incluído nas principais pactuações realizadas por municípios, estados e pela esfera nacional.¹⁶

O Pará é considerado área endêmica segundo o MS.

Tabela 1. Desfecho dos casos de TB-MR notificados no estado do Pará nos anos de 2005 a 2014.

| ANO | Abandono | | Cura | | Falência | | Tratamento completo | | Óbito | | Total |
|------|----------|------|------|------|----------|-----|---------------------|-----|-------|------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| 2005 | 2 | 10.5 | 15 | 78.9 | 1 | 5.3 | 1 | 5.3 | 0 | 0.0 | 19 |
| 2006 | 1 | 3.7 | 25 | 92.6 | 1 | 3.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 27 |
| 2007 | 1 | 4.5 | 16 | 72.7 | 1 | 4.5 | 1 | 4.5 | 3 | 13.6 | 22 |
| 2008 | 5 | 13.5 | 24 | 64.9 | 1 | 2.7 | 0 | 0.0 | 7 | 18.9 | 37 |
| 2009 | 8 | 25.8 | 20 | 64.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 9.7 | 31 |
| 2010 | 3 | 7.7 | 32 | 82.1 | 2 | 5.1 | 0 | 0.0 | 2 | 5.1 | 39 |
| 2011 | 3 | 8.6 | 30 | 85.7 | 1 | 2.9 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 | 35 |
| 2012 | 3 | 12.0 | 21 | 84.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 4.0 | 25 |
| 2013 | 2 | 5.9 | 29 | 85.3 | 3 | 8.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 34 |
| 2014 | 6 | 40.0 | 7 | 46.7 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 | 1 | 6.7 | 15 |

Dos 315 municípios brasileiros considerados prioritários no combate à doença, 11 estão no estado do Pará. Só na capital, a cidade de Belém, é responsável pela metade de todos os casos novos no estado. Esta realidade demonstra a doença está distante de ser erradicada, pois ainda os desafios aos problemas relacionados às questões sociais, econômicas e estruturais da região, o que contribui para o agravamento da epidemia da TB-MR.¹⁷

Estudos relatam a fragilidade do sistema de saúde do nosso país em manejar eficientemente casos diagnosticados de TB, favorecendo o desenvolvimento de cepas resistentes ao tratamento. As principais causas deste cenário estão os tratamentos inadequados, as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e baixa adesão ao tratamento da TB.^{6,18} No presente estudo foi possível observar que houve um aumento nas taxas de abandono no período analisado. Sabe-se que, dentre as causas da falência e do abandono da terapêutica estão a prescrição incorreta, reações adversas a terapia medicamentosa, etilismo e problemas relacionados à situação socioeconômica do paciente.¹⁹ Este aumento nas taxas de falência e abandono identificados alertam para a necessidade para a detecção precoce dos casos de TB-MR, para que ocorra a diminuição da cadeia de transmissão e a redução dos gastos com tratamentos.¹⁹

A elevada proporção de abandono entre pacientes com TB-MR observada na pesquisa é preocupante, por favorecer a disseminação do bacilo resistente entre a população e conseqüentemente, aumentar os índices de morbi-mortalidade da doença.²⁰ Segundo em estudo realizado no Estado do Acre, as taxas de abandono foram superiores a 5%, conforme preconizado pelo MS, corroborando com os achados desta pesquisa.²¹ Em um estudo realizado em Porto Alegre, os índices de abandono também foram altos e variaram entre 8 e 17%, e destacou também que o abandono é mais frequente durante os três primeiros meses do tratamento.²²

No Brasil, a taxa de abandono é de 17%, considerada alta, sendo em algumas regiões este percentual ainda maior. Esse cenário leva ao não rompimento da cadeia de transmissibilidade da doença, pois os doentes permanecem como fonte de transmissão do bacilo, o desenvolvimento da resistência medicamentosa e a recidiva da doença o que demanda um aumento no tempo e no custo do tratamento. Essa realidade é refletida no percentual insatisfatório de cura da TB que no nosso país não ultrapassa os 75% dos casos tratados apesar do Brasil ter sido o país pioneiro a utilizar o tratamento de 6 meses em 1980.²³

Pacientes com TB-MR estão mais propensos a evoluírem à óbito e a fracassos de tratamento, o que pode ser relacionado ao desenvolvimento de efeitos colaterais das medicações utilizadas no tratamento da doença. Mundialmente, no ano de 2009 somente 48% dos pacientes que iniciaram o tratamento, foram tratados com sucesso. No mesmo ano, observou-se também que mortalidade atingiu 15% destes pacientes e a falência ou abandono ocorreram em 28%.¹¹ A multirresistência é uma porta aberta ao desenvolvimento da Tuberculose Extensivamente Resistente (TB-XDR), que possui proporções

negativas muito maiores nos indicadores epidemiológicos da doença. Também em 2009, em 14 países foram identificados 200 pacientes com esta forma e o tratamento ocorreu em somente 33% dos casos identificados e 26% evoluíram a óbito.¹¹

Neste cenário, estudos relatam que somente haverá redução na incidência de TB-MR quando 75% dos casos forem detectados e 80% deles apresentarem tratamento favorável. Diante destes desafios e para cumprir as metas do Plano Global da OMS *Stop TB Partnership* para o controle da TB proposto no ano de 2006 e com a perspectiva de erradicar a doença no ano de 2050, o controle das formas TB-MR/XDR passaram ser grande prioridade pela comunidade internacional, tendo ações como: o acesso a um diagnóstico "rápido e efetivo"; o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doença ativa e infecção e novas abordagens nas ações de controle de infecção em contatos institucionais e intradomiciliares.²² Os indivíduos pertencentes aos grupos de maior risco de serem portadores de cepas de *M. tuberculosis* resistentes são: portadores de infecção por HIV ou de comorbidades, contatos de TB-MR, moradores de rua e pacientes atendidos em hospitais/ emergências, delegacias ou prisões e que não dispõem de medidas eficazes para o controle da doença.²⁴

Outro fator que dificulta o tratamento dos doentes multirresistentes diz respeito ao acompanhamento destes por mais de um serviço de saúde. Segundo o Ministério da Saúde (MS) e em consonância com a OMS, orienta que o acompanhamento dos pacientes ocorra em uma unidade de referência terciária, além de se garantir o Tratamento Diretamente Observado (TDO). Nos casos em que não existe a possibilidade da supervisão do serviço terciário por motivos como: distância geográfica da moradia dos doentes, dificuldades de acesso diário à residência do paciente ou do paciente em ir ao serviço, cabe a Atenção Básica (AB) realizar esse acompanhamento por meio da supervisão do tratamento.²⁵

Com a realização desta pesquisa, foi possível observar que o desafio em se combater a doença ainda é muito grande, pois apesar do coeficiente da doença ter diminuído na população em questão, possivelmente em decorrência da melhora no manejo dos casos de TB sensível, ainda temos baixos índices de cura da doença. Emerge nesse cenário, a grande necessidade de esquemas mais eficazes em períodos menores de tratamento.

Também é relevante destacar que houve uma escassez de trabalhos sobre a epidemiologia da TB-MR no estado do Pará, o que dificulta a territorialização da doença segundo aspectos culturais, clínicos, sociais e epidemiológicos. Desta forma, a presente pesquisa possui grande relevância por descrever a evolução da doença em nosso estado, desta forma, auxiliando no desenvolvimento de estratégias de combate à doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à divisão de controle da Tuberculose da Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA) em disponibilizar as informações necessárias à construção desta pesquisa.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Shen X, DeRiemer K, Yuan Z, et al. Drug resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000–2006: Prevalence, trends, and risk factors [Internet]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009 [citado em 2016 jun 06];13(2):253-259. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486066/>
2. WHO, World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. [Internet]. World Health Organization. [citado 2016 jan 25]. 171 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1
3. Arbex MA, Varella MC, Siqueira HR, et al. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol* 2010;36(5):626-640. doi: 10.1590/S1806-37132010000500016
4. Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet Infect Diseases* 2013;13(9):777-784. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70128-2
5. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, et al. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Diseases* 2015;15(10):1193-1202. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00062-6
6. Coelho AGV. Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP), Brasil. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
7. Ribeiro FK. A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente. [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2014.
8. Almeida MG, Barbosa DR, Almeida DF. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. *Rev Epidemiol Control Infect* 2013;3(4):117-122. doi: 10.17058/reci.v3i4.3564
9. Latrilha FO. Transmissão e prevalência da resistência de Mycobacterium tuberculosis, após a implantação do DOTS, no município de Guarulhos no período de 2007 a 2011. [dissertação]. São Paulo: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; 2014.
10. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011. *European Resp Journal* 2011;38(1):516-528. doi: 10.1183/09031936.00073611
11. Ferreira AC, Silva Júnior JL, Conde MB, et al. Desfechos clínicos do tratamento de tuberculose utilizando o esquema básico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil com comprimidos em dose fixa combinada na região metropolitana de Goiânia. *J bras pneumol* 2013;39(1):76-83. doi: 10.1590/S1806-37132013000100011
12. Dalcolmo MP. Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil [Internet]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. [citado 2016 fev 16]. 23 p. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/TB-medicamentos-INCO-TB-Margareth-AT-1.pdf>
13. Lopes ML, Conceição EC, Souza e Guimarães RJ, et al. Annual frequency and distribution of tuberculosis resistance in the public health laboratory network of Pará State, Brazil. *Rev Pan-Amaz Saude* 2012;3(4):27-33. doi: 10.5123/S2176-62232012000400003
14. Arbex MA, Siqueira HR, D'Ambrosio L, et al. The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. *J bras pneumol* 2015;41(6):554-559. doi: 10.1590/s1806-37562015000000299
15. Barbosa IR, Pereira LM, Medeiros PF, et al. Análise da Distribuição Espacial da Tuberculose na Região Nordeste do Brasil, 2005-2010. *Epidemiol Serv Saúde Brasília* 2013;22(4):687-695. doi: 10.5123/S1679-49742013000400015
16. Bartholomay P. Fatores associados ao abandono de tratamento da tuberculose nos municípios considerados prioritários para o desenvolvimento das ações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2013.
17. Ribeiro WA. Tuberculose: um perfil epidemiológico dos municípios de Belém e Ananindeua-PA no período de 2006 a 2008. *Rev Para Med Belém* 2011;25(1):1-7.
18. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *The Lancet Infect Diseases* 2013;13(6):529-539. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70030-6
19. Ferreira KR, Cavalcante EGR, De-La-Torre-Ugarte-Guanilo MC, et al. Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. *Rev esc enferm* 2011;45(sup 2):1685-1689. doi: 10.1590/S0080-62342011000800008
20. Micheletti VC, Moreira JS, Ribeiro MO, et al. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre Brazil. *J bras pneumol* 2014;40(2):155-163. doi: 10.1590/S1806-37132014000200009
21. Rocha DS, Adorno RC. Abandono ou descontinuidade do tratamento da tuberculose em Rio Branco, Acre. *Saúde soc* 2012;21(1):232-245. doi: 10.1590/S0104-12902012000100022
22. Campani ST, Moreira JS, Tietbohel CN. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre (RS). *J bras pneumol* 37(6):776-782. doi: 10.1590/S1806-37132011000600011
23. Chirinos NE, Meirelles BH. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. *Rev Texto & Contexto Enfermagem* 2011;20(3):399-406. doi: 10.1590/S0104-07072011000300023
24. Kritski AL. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *J bras pneumol* 2010;6(2):157-8. doi: 10.1590/S1806-37132010000200001
25. Ballesterio JGA, Moncaio AC, Silva LM, et al. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. *Esc Anna Nery* 2014;18(3):515-521. doi: 10.5935/1414-8145.20140073