



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

ROSÂNGELA PALHETA DE OLIVEIRA MENESES

PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE
RESISTENTE NA BAHIA

Salvador

2010

ROSÂNGELA PALHETA DE OLIVEIRA MENESES

**PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE
RESISTENTE NA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia em Serviços de Saúde.

Orientadora: Prof^a Dra. Susan Martins Pereira

Co-orientador: Prof. Dr. José Uéleres Braga

Salvador

2010

Ficha Catalográfica
Elaboração: Biblioteca do Instituto de Saúde Coletiva

M543p Meneses, Rosângela Palheta de Oliveira.

Prevalência da tuberculose resistente na Bahia / Rosângela Palheta de Oliveira
Meneses. - Salvador: R.P.O.Meneses, 2010.

56 f. + anexos

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Susan Martins Pereira.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da
Bahia.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose Resistente. 3. Epidemiologia da Tuberculose. 4.
Inquérito Epidemiológico. I. Título.

CDU 616.24-002.5

ROSÂNGELA PALHETA DE OLIVEIRA MENESES

PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE RESISTENTE NA BAHIA

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia em Serviços de Saúde, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 18 de junho de 2010.

Banca Examinadora

Prof^a Dra. Susan Martins Pereira – Orientadora
Doutora em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva/UFBA

Prof. Dr. José Uéleres Braga – Co-Orientador
Doutor Saúde Coletiva pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Fundação Nacional de Saúde e UERJ

Prof^a Dra. Eliana Dias Matos
Doutora em Medicina pela Universidade Federal da Bahia
Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Benedito (in memoriam) e Maria, que na simplicidade do seu amor ofereceram todo o alicerce para o meu caminhar.

A Gerson, parceiro incansável em todas as horas e cúmplice em todos os projetos.

A Lucas, meu estímulo para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

A Deus, certeza de presença constante em minha vida,

A Alcina Andrade, pelo incentivo, respeito e amizade que dedica à sua equipe, da qual orgulhosamente faço parte,

À Equipe do Programa Estadual de Controle da Tuberculose, Ana Luísa, Maria do Carmo e Neci, pela confiança, estímulo e parceria na condução do programa em minhas ausências. Ana, obrigada por sua dedicação e amizade,

Aos orientadores, Susan e Uéleres, que sabiamente souberam conduzir as ansiedades me indicando o caminho a seguir,

A Sônia Brandão, amiga sempre presente,

A Izabel Xavier e Cida Araújo, pela experiência partilhada,

Aos colegas do Mestrado, pela amizade semeada nas dificuldades e alegrias compartilhadas especialmente Marta Pereira, Ramon Saavedra, Shirlei Fonseca e Cida Rodrigues, sempre afetuosos em suas palavras,

De modo particular, agradeço a todos os que participaram do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose, coordenadores de PCT, profissionais de saúde e usuários dos Serviços de Saúde, responsáveis pela base deste trabalho.

SIGLAS E ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
CDC	Centers For Disease Control and Prevention (Centros para Controle e Prevenção de Doenças)
CEP/ SESAB	Comitê de Ética em Pesquisa/ Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DFC	Dose Fixa Combinada
HIV	Human immunodeficiency virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IERDTB	Inquérito Epidemiológico de Resistência a Drogas usadas no Tratamento da Tuberculose
INRDTB	Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose
IUATLD	International Union Against TB and Lung Diseases (União Internacional contra TB e Doenças do Pulmão)
LACEN-BA	Laboratório Central da Bahia
M.tb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PNCT/ MS	Programa Nacional de Controle da Tuberculose/ Ministério da Saúde
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado
US	Unidade de Saúde
USAID	United States Agency for International Development (Agência Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional)
XDR TB	Extensive Drug-Resistant TB (TB extensivamente drogarresistente)

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Municípios Participantes do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose.

Figura 2: Etapas de definição do banco de dados analisados no estudo.

Tabela 1: Número de Casos e Prevalência de TBMR, Resistência Primária, Resistência Adquirida e Monorresistência a Isoniazida. Bahia - 2006/2007.

Tabela 2: Prevalência da Resistência Primária ao Tratamento da Tuberculose segundo Características Sociais e Comorbidades e Razão de Prevalência. Bahia - 2006/2007.

Tabela 3: Prevalência da Resistência Adquirida ao Tratamento da Tuberculose segundo Características Sociais e Comorbidades e Razão de Prevalência. Bahia - 2006/2007.

Tabela 4: Tuberculose Multirresistente - Bahia - 2006/2007.

Tabela 5: Prevalência da Tuberculose Multirresistente segundo Características Sociais e Comorbidades - Bahia - 2006/2007.

Tabela 6: Prevalência da TB Monorresistente à Isoniazida segundo Características Sociais e Comorbidades - Bahia - 2006/2007.

SUMÁRIO

**DEDICATÓRIA
AGRADECIMENTOS
SIGLAS E ABREVIATURAS
LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

RESUMO	9
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	11
REVISÃO DE LITERATURA	12
OBJETIVO	16
MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29
ANEXOS:	
-Tabela 5: Prevalência da Tuberculose Multirresistente segundo Características Sociais e Comorbidades - Bahia - 2006/2007	33
-Tabela 6: Prevalência da TB Monorresistente à Isoniazida segundo Características Sociais e Comorbidades - Bahia - 2006/2007	34
- Questionário do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose	35
-Projeto de Dissertação	36

PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE RESISTENTE NA BAHIA

RESUMO

Introdução: Este estudo analisou o perfil da resistência aos medicamentos contra a tuberculose, a partir da participação do estado da Bahia no II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose realizado nos anos 2006 e 2007. **Método:** Estudo transversal, do tipo descritivo, exploratório, realizado em 16 municípios do estado da Bahia. Foram incluídos os sintomáticos respiratórios que tiveram tuberculose confirmada por baciloscopia e cultura e foram notificados no SINAN. Foi estimada a prevalência de resistência (primária, adquirida, multirresistência, monorresistência a Isoniazida) e analisadas associações segundo sexo, idade, raça/cor, escolaridade e comorbidades. **Resultados:** Entre os 687 casos de tuberculose estudados e com informações disponíveis no SINAN, 67,1% eram do sexo masculino; 52,4% estavam na faixa etária ≥ 25 e < 45 anos, 87,3% eram não brancos (562/644) e as comorbidades identificadas foram 20,8% HIV+, 1,2% com Aids, 17,2% com problemas de alcoolismo, 4,4% com diabetes e 1,5% com doença mental. Verificou-se que a resistência primária foi 10,59% e a resistência adquirida foi 16,44%. A multirresistência (MR) global foi observada em 1,3% dos pacientes, a MR primária de 0,81%, a MR adquirida de 5,47% e a monorresistência a isoniazida foi 3,8%. **Considerações Finais:** Concluiu-se que a multirresistência aos tuberculostáticos na Bahia é baixa, entretanto as prevalências da resistência primária e da resistência adquirida são altas. A análise destes resultados poderá colaborar na definição de estratégias para o efetivo controle da doença no estado e sugere-se que novas investigações busquem identificar os fatores que contribuem para a resistência primária, indicador da ocorrência da transmissão da TBMR na comunidade.

Palavras-chave: Tuberculose. Tuberculose Resistente. Epidemiologia da Tuberculose. Inquérito Epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: This study analyzed the profile of drug resistance for tuberculosis in Bahia, from participation in the Second National Survey of Drug Resistance in Tuberculosis held in years 2006 and 2007 with the participation of 16 municipalities, including the capital. **Method:** Cross sectional, descriptive, exploratory, conducted in 16 counties of the state of Bahia. We included symptomatic patients who had TB confirmed by sputum smear and culture were reported in SINAN. It was estimated the prevalence of resistance (primary, acquired, multidrug resistance, a single drug isoniazid) and analyzed associations by gender, age, race, education, and comorbidities. **Results:** Among 687 cases of tuberculosis studied and information available from SINAN, 67.1% were male, 52.4% were aged ≥ 25 and <45 years, 87.3% were non-whites (562 / 644) and comorbidities identified HIV were 20.8%, 1.2% with AIDS, 17.2% with alcohol abuse, 4.4% to 1.5% with diabetes and mental illness. It was found that the primary resistance was 10.59% and 16.44% was acquired resistance. The multidrug resistance (MDR) rate was observed in 1.3% of patients, the primary of 0.81% MR, MR gained 5.47% and single drug isoniazid was 3.8%. **Conclusion:** We concluded that the multiresistance to antitubercular drugs in Bahia is low, however the prevalence of primary resistance and acquired resistance are high. Analysis of these results may assist in developing strategies for effective disease control in the state and it is suggested that further research can identify factors that contribute to primary resistance, indicating the occurrence of transmission of MDR-TB in the community.

Keywords: Tuberculosis. Resistant Tuberculosis. Epidemiology of Tuberculosis. Epidemiological investigation.

INTRODUÇÃO

Após mais de um século de identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, o surgimento da multirresistência (resistência simultânea a Rifampicina e Isoniazida) e a elevação do número de pessoas infectadas pelo HIV são ameaças ao controle da tuberculose (TB). Verifica-se em diferentes regiões do mundo a ocorrência da tuberculose multirresistente (TBMR) e, mais recentemente, a identificação de bacilos extensivamente resistentes - XDR (*extensive drug-resistant*), situação que amplia a magnitude do problema especialmente pelas poucas opções terapêuticas que possam modificar esse cenário.

Trata-se de um problema relevante para a saúde pública considerando-se que o portador do *M.tuberculosis* resistente tem o potencial de transmissibilidade 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 *et al*, 2008).

A resistência 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 tuberculostáticos. Além disso, pode ser um fenômeno decorrente de tratamentos que não foram bem conduzidos seja por fatores ligados aos serviços de saúde, seja por fatores relacionados ao próprio doente. O processo de mutação é independente para cada um dos medicamentos, por isso toda monoterapia inevitavelmente levará ao fracasso e à seleção de resistências (CAMINERO, 2003).

REVISÃO DE LITERATURA

Os cinco países com maior carga da tuberculose bacilífera no mundo são Índia, China, Indonésia, Nigéria e África do Sul. Estima-se que 55% dos casos estejam distribuídos na Ásia, 31% na África, 6% na Região do Mediterrâneo Oriental, 5% na Europa e 3% na região das Américas. Dos 9,27 milhões de casos estimados em 2007, esperava-se que 15% fossem HIV positivo e dentre estes, 79% estivessem na África e 11% no Sudeste Asiático. A OMS definiu como prioritários os 22 países que apresentam alta carga de tuberculose e epidemia do HIV. Onze destes países estão situados na Ásia, nove na África, um na Europa (Rússia) e um na América do Sul que é o Brasil (OMS, 2007).

Na região das Américas as mais altas taxas de incidência de casos bacilíferos em 2007, ocorreram no Haiti (82/100 mil hab.), Peru (64/100 mil hab.) e Bolívia (60/100 mil hab.). Brasil e Peru representam 50% dos casos estimados para a região, chegando a 75% ao somar os casos da Bolívia, Equador, Haiti, Honduras, Guiana, México, Nicarágua e República Dominicana. O Chile possui uma das mais baixas taxas de incidência da TB da América do Sul, com 16,5 casos/100 mil hab. Este país apresenta regiões com taxas inferiores a 10 casos/100 mil hab. e outras variando entre 10 e 19 casos/100 mil hab. (MARCONE, 2006).

A gravidade da tuberculose no Brasil torna-se evidente quando se compara seus indicadores com os países desenvolvidos como o Canadá, que apresentou em 2007 uma estimativa de 1.669 casos de TB e taxa de incidência de 5/100 mil hab., enquanto a estimativa brasileira foi de 92 mil casos de TB e taxa de incidência de 48/100 mil hab. Em 2008 ocorreram aproximadamente 71 mil casos novos e uma taxa de incidência de 37,4/100 mil hab. e taxa de mortalidade de 2,5/100 mil hab. O país apresenta tendência de queda nas taxas de incidência de 1,6% ao ano, com o registro das taxas mais altas (por 100 mil habitantes) em 2008 nos estados de Rio de Janeiro (68,6) e Amazonas (67,9) e as mais baixas em Tocantins (13,7) e Goiás (13,9). Os estados brasileiros que mais contribuíram em número de casos da doença em 2008 foram São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Rio Grande do Sul e Minas Gerais (SVS, 2009).

A Bahia ocupa o 8º lugar entre as maiores taxas de incidência do país e é o 3º estado com maior número de doentes. Segue a mesma tendência do país quanto à redução no número de casos novos (7.296 em 2001 e 5.535 em 2008) assim como nas taxas de incidência (55,2/100 mil hab. em 2001 e 38,2/100 mil hab. em 2008) e de mortalidade, tendo apresentado 3,2/100 mil hab. em 2001 e 2,3/100 mil hab. em 2008. Os maiores números de casos do Estado ocorrem nos municípios de Salvador, Feira de Santana e Itabuna.

Em 2007, estimou-se a ocorrência de 510.545 casos de TBMR no mundo, principalmente entre 27 países, dos quais 15 no Leste Europeu representando 85% do total. Entre os casos de TB testados para sensibilidade às drogas em 2007, 29.778 casos de tuberculose multirresistente foram diagnosticados e notificados e 54% eram da Europa. Ainda que haja evidência do aumento das notificações, o número de casos de TBMR nesse ano representava apenas 6% dos 500 mil casos estimados que existam em todo o mundo e 9% dos casos estimados de TBMR com baciloscopia positiva. Embora as taxas de prevalência sejam consideradas baixas na maioria dos países, observa-se aumento em algumas regiões como nas repúblicas da antiga União Soviética e na China (OMS, 2009).

Estudos realizados sobre multirresistência aos tuberculostáticos no Brasil e no mundo (BARROSO, 2003; SOUZA, 2006; ROZMAN, 2004) demonstraram que tratamento prévio de TB foi um dos fatores de risco mais importantes para o seu desenvolvimento. 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 os seguintes fatores como determinantes: insuficiente realização do tratamento diretamente observado, suprimento limitado ou irregular das drogas, baixa qualidade dos medicamentos, liberação de tuberculostáticos sem prescrição, falta de uniformidade nos regimes de tratamento entre serviços de saúde públicos e privados, 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).

Em hospital de referência no Peru, no período 2000-2001, a incidência de TBMR foi maior em homens, 51,8% dos pacientes tinham entre 22 e 33 anos

de idade, 44,4% com história prévia de tratamento antituberculose e 11,1% eram HIV positivo. Em termos globais, 59,4% foram classificados como resistentes e 27,5% eram multidrogarresistentes. O autor aponta para a necessidade de estudos voltados para a população geral a fim de determinar a magnitude da transmissão ativa e a emergência da resistência a drogas (BALDEVIANO, 2003). Estudo epidemiológico que analisou isolados clínicos obtidos em centros hospitalares de Bogotá, Colômbia, referente ao período 1995 a 2006, encontrou monorresistência global de 9,4% e a multidrogarresistência de 2,9% (HERNANDEZ, 2008). Estudo com metodologia similar realizado no Chile identificou que a multirresistência alcança menos de 1% do total de pacientes com tratamentos anteriores contra a TB, produzindo de 8 a 12 casos anuais. Entretanto, 90% dos casos de resistência a Rifampicina estão associados a resistência a Isoniazida, presumido-se uma alta probabilidade de multidrogarresistência (MARCONE, 2006).

No Brasil, analisando especialmente unidades de saúde especializadas, a exemplo de 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 e a associação mais freqüente foi o abandono de tratamento, semelhante a outros resultados obtidos no país (FIÚZA DE MELO 2003). A presença de cavidades pulmonares, realização de tratamentos irregulares e número de tratamentos anteriores foram os fatores mais importantes para a ocorrência dos casos de TBMR identificados no Ceará (BARROSO, 2003). Em Minas Gerais, a análise dos fatores associados à TBMR entre pacientes de uma unidade de referência, mostrou que a resistência é mais comum no sexo masculino, com apresentação de emagrecimento acentuado, alta positividade na baciloscopia de escarro, grandes cavitações e tratamento anterior para tuberculose. A única variável que se manteve independentemente associada ao risco de TBMR nesse estudo foi a presença de tratamentos anteriores, sendo que os indivíduos com história prévia de tratamento de tuberculose tinham catorze vezes mais chances de apresentar resistência do que aqueles indivíduos sem história prévia de tuberculose (SOUZA et al, 2006). Um estudo retrospectivo realizado

no Espírito Santo mostra o perfil de resistência observado em 57 casos de TBMR identificados entre 2000 e 2004. Verificou-se 19,3% de resistência primária e 80,7% de resistência adquirida e, entre estes, a média de tratamentos anteriores foi de $2,26 \pm 1,32$, variando de 1 a 6 tratamentos anteriores (VIEIRA et al, 2006). Em hospital de referência da Bahia, análise realizada com pacientes internados entre 2001 e 2003 verificou-se que 41 do total de 217 amostras avaliadas eram resistentes a pelo menos uma droga (19%). A resistência primária foi encontrada em 7,0% (10/145) e a resistência adquirida de 43,1% (31/72) das cepas analisadas. A resistência geral aos medicamentos antituberculose foi significativamente associada com a história de tratamento anterior, abandono do tratamento e internação prévia (MATOS et al, 2007).

A utilização do regime de curta duração no Brasil a partir da década de 80 com a apresentação da Isoniazida e Rifampicina juntas na mesma cápsula contribuiu para a prevenção da emergência da resistência em tuberculose. Entre as ações desenvolvidas a partir de 1995 e que tiveram importância na evolução do controle da TBMR no país destacam-se: a) o protocolo desenvolvido para padronização do tratamento TBMR entre 1995 e 1998; b) a realização do primeiro inquérito nacional para conhecimento da magnitude do problema da resistência às drogas usadas no tratamento da TB no Brasil em meados da década de 90; c) a validação do regime terapêutico para TBMR (2000); d) início da Vigilância Epidemiológica da TBMR em 2000 com notificação de casos e criação de banco de dados específico; e) em 2005, realização do estudo de controle de qualidade dos fármacos de primeira e segunda linha utilizados contra a TB; f) realização do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose, iniciado em 2006 (DALCOLMO et al, 2007).

A situação do Brasil frente ao problema da resistência em TB possui dois importantes registros:

- Um inquérito de prevalência patrocinado pela OMS e realizado na segunda metade da década de 80 com o objetivo de avaliar a resistência

inicial¹ entre os casos de TB da América Latina, teve a participação de 10 países, sendo o Brasil representado por oito estados. Os resultados do Brasil mostraram 9,1% de resistência a uma droga, 2,1% a duas drogas, 0,6% para mais que duas drogas e 11,8% de resistência inicial total (LASZLO e KANTOR, 1994).

- O Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil - IERDTB² realizado no período 1995-97 com os principais resultados mostrando uma resistência primária de 8,5% e multirresistência de 1,1% enquanto a resistência adquirida verificada foi 21,0% e multirresistência de 7,9%. A droga com maior percentual de resistência foi a Isoniazida, tanto primária (4,4%) quanto adquirida (11,3%) enquanto a Rifampicina apresentou 1,3% e 6,6%, primária e adquirida respectivamente (BRAGA, BARRETO e HIJJAR, 2002).

A resistência às drogas disponíveis para tratamento da TB permite a manutenção da cadeia de transmissão de bacilos resistentes, transforma uma doença curável em um grande problema de saúde pública sem grandes perspectivas de superação em curto prazo e significa um retrocesso aos tempos que antecederam a quimioterapia, período em que havia elevado número de mortes (NASCIMENTO, 2005).

OBJETIVO

Este estudo deriva do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose (INRDTB) e tem o objetivo de dimensionar a prevalência da resistência primária e adquirida³ na Bahia, analisando aspectos relacionados à sua ocorrência como as características demográficas de pacientes com TB possivelmente relacionadas à resistência, a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes com diagnóstico de TB, a associação entre resistência e soropositividade ao HIV e outros fatores relacionados à ocorrência de

¹ Resistência inicial: a resistência observada em pacientes novos, que não relatam história de tratamento prévio com medicamentos para a tuberculose.

² Também referido como I **Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos Antituberculose no Brasil** por DALCOLMO *et al*, 2007

³ **Resistência primária:** presença de organismos resistentes a um ou mais fármacos em paciente nunca tratado para TB. **Resistência adquirida, pós-primária ou secundária:** presença de organismos resistentes a um ou mais fármacos em paciente tratado previamente para TB.

resistência aos tuberculostáticos (retratamento, alcoolismo, condição sócio-econômica, comorbidades).

Os resultados deste estudo preenchem lacunas ainda existentes, já que estudos de base populacional neste tema não são comuns. Espera-se que o conhecimento obtido possa contribuir para o direcionamento de medidas de controle efetivas que permitam maior êxito aos programas de controle e reduzam o avanço desta forma de TB.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, do tipo descritivo exploratório. Este estudo analisou os dados referentes à Bahia no II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose, coordenado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde com apoio da OMS e outras entidades internacionais como CDC, USAID E IUATLD⁴ e realizado nos anos de 2006 e 2007. O inquérito apresentou como principais objetivos “determinar a prevalência da resistência global, primária e adquirida às drogas usadas no tratamento de TB no Brasil” e, devido ao impacto da epidemia do HIV sobre a TB, conhecer a prevalência de coinfeção TB/HIV (Protocolo II INRDTB, 2005). Sete estados já tiveram participação concluída (BA, DF, MG, RJ, RS, SC e SP) e 03 estados se encontram em fase de finalização (CE, PA e PB).

A Bahia está situada ao sul da região Nordeste, com extensão territorial de 567.692,7 km² e uma população estimada de 14.637.364 habitantes (2009), distribuídos em 417 municípios. Oito dos atuais dez municípios prioritários para o controle da TB, segundo critérios definidos pelo PNCT/MS, fizeram parte da pesquisa de âmbito nacional.

O processo de seleção da amostra delineado para o II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose foi realizado de acordo com a técnica de **amostragem por conglomerados proporcional à população**, conforme diretrizes propostas pela OMS, a mais apropriada para estudos realizados em

⁴ Organização Mundial de Saúde (OMS); Centers For Disease Control and Prevention (CDC); United States Agency for International Development (USAID); International Union Against TB and Lung Diseases (IUATLD).

países com as dimensões do Brasil, com grande número de centros diagnósticos de TB (OMS, 2003; Protocolo II INRDTB, 2005).

De acordo com estas diretrizes foram selecionados aleatoriamente 16 municípios baianos (Figura 1), que representaram 58% dos casos bacilíferos do estado no ano 2002, incluindo a capital. Cada uma das 30 unidades de saúde representou um agrupamento (ou cluster) com metas pré-definidas de inclusão de casos no tempo máximo de um ano e meio, enquanto os centros com maior carga de pacientes admitiram mais de um cluster. A inclusão de casos já tratados foi prevista para as unidades de saúde (US) de acordo com as notificações do ano de referência a fim de permitir avaliação do nível de resistência adquirida.

As equipes do PCT locais foram submetidas a treinamento específico composto por cinco módulos referentes a Competências Gerais e Específicas (Laboratório e Aconselhamento HIV/Aids), a fim de assegurar padronização e boa qualidade dos procedimentos. A participação das unidades de saúde esteve condicionada a assinatura do Termo de Anuência pelo gestor municipal da saúde e diretores das unidades. Questionário padronizado foi aplicado aos indivíduos maiores de 18 anos, com sintomas respiratórios (tosse com expectoração por período igual ou superior a três semanas) ou com alterações pulmonares verificadas em exame radiológico, identificados na demanda das US e que confirmaram participação na pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram realizados os exames necessários ao diagnóstico da TB e da resistência aos fármacos e, quando o paciente aceitou, também foi realizada a sorologia para HIV. A classificação final dos pacientes como “caso novo” ou alguma das situações de “retratamento” deu-se mediante análise do questionário, registros na unidade de saúde e na base de dados do SINAN envolvendo a coordenação local, regional e estadual da pesquisa.

As baciloscopias necessárias ao diagnóstico dos pacientes constituiu-se em responsabilidade da Unidade de Saúde, conforme rotina local para o pronto início de tratamento dos casos confirmados. O LACEN-BA realizou as culturas e testes de sensibilidade que foram submetidos ao controle de qualidade

executado no Laboratório de Referência Nacional - o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (RJ) e no Laboratório de Referência Supranacional pertencente à rede da OMS/IUATLD situado na Argentina (Protocolo II INRDTB, 2005).

O II Inquérito foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP/MS sob o Parecer nº 1022/2005, Registro CONEP 11189 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia- CEP/SESAB sob o Parecer nº 05/2006.

O banco de dados para análise da situação da resistência em TB na Bahia foi disponibilizado pela coordenação nacional do II Inquérito com a anuência do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/MS, contendo os casos de tuberculose diagnosticados entre os sintomáticos respiratórios examinados.

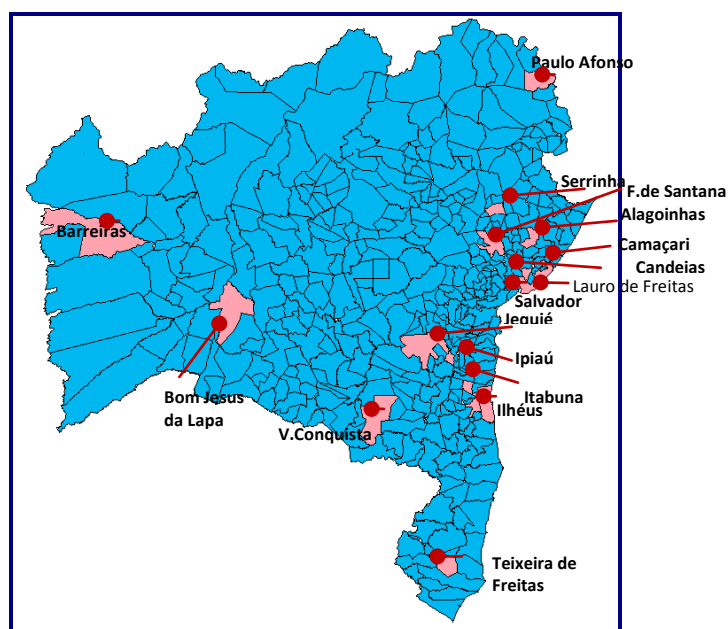


Figura 1 – Municípios participantes do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose – BAHIA – 2006.

Com o objetivo de analisar variáveis não contempladas pelo instrumento de coleta de dados do II INRDTB, foi realizada a vinculação do banco de dados da pesquisa com o banco de dados do SINAN referente aos casos de TB do período 2006 a 2008 (Figura 2). Desta forma, além de sexo, idade e tratamento anterior foi possível avaliar outras variáveis independentes como raça/cor, escolaridade e comorbidades como Aids, diabetes, alcoolismo e doença

mental. Devido à forte miscigenação que caracteriza a população baiana, foram definidas duas categorias para a análise da variável raça/cor: branco e não branco. Os seguintes desfechos foram considerados: resistência global, primária e adquirida, multidrogarresistência global, primária e adquirida e monorresistência a Isonazida.

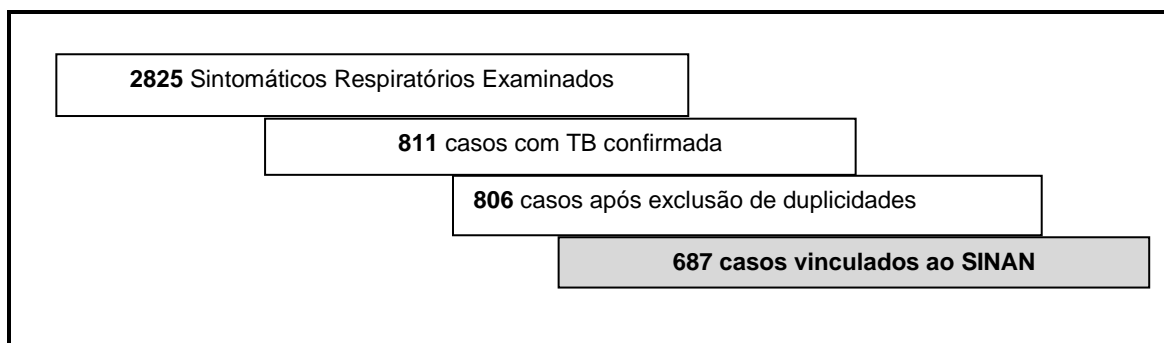


Figura 2 – Etapas de definição do banco de dados analisados no estudo

O sistema de criptografia no SINAN dificultou a localização de alguns casos de tuberculose diagnosticados no período do II Inquérito, prejudicando a vinculação através das variáveis comuns aos dois bancos.

A análise estatística foi realizada com o software STATA versão 9.0., através do qual foram calculadas as prevalências e as razões de prevalência (RP) com respectivos intervalos de confiança 95% (IC).

RESULTADOS

Os resultados observados com a análise dos 687 casos de tuberculose vinculados ao banco de dados do SINAN mostraram que 67,1% das pessoas eram do sexo masculino, adultos jovens (52,4%) e não brancos (87,3%). Entre as comorbidades registradas verificou-se que 20,8% eram HIV+ (143), 1,2% estavam com Aids (8), 17,2% com problemas de alcoolismo (118), 4,4% com diabetes (30) e 1,5% com doença mental (10).

Avaliando a participação dos dezesseis municípios selecionados para o estudo, verificou-se que a capital concentrou 61,1% dos casos (420/687) e seis municípios representaram 25,1% do banco de dados: Feira de Santana (68), Itabuna (34), Vitória da Conquista (26), Jequié (25), Ilhéus (20) e Barreiras (20).

A Tabela 1 apresenta a prevalência de resistência aos tuberculostáticos, observando-se que a resistência adquirida (16,44%) é superior à resistência primária (10,59%). Foram observados 26 casos de monorresistência a Isoniazida e um caso de monorresistência a Rifampicina (resultado não mostrado na tabela). A multirresistência foi observada em 1,3% dos pacientes pesquisados.

Tabela 1: Número de Casos e Prevalência de TBMR, Resistência Primária, Resistência Adquirida e Monorresistência Isoniazida Bahia - 2006/2007

Classificação	n	(%)	p-valor
Multirresistência			
Não	678	98,70	
Sim	9	1,30	0,000
Total	687	100,00	
Monorresistência a Isoniazida			
Não	661	96,20	
Sim	26	3,80	0,000
Total	687	100,00	
Resistência Primária			
Não	549	89,41	
Sim	65	10,59	0,000
Total	614	100,00	
Resistência Adquirida			
Não	61	83,56	
Sim	12	16,44	0,000
Total	73	100,00	

A prevalência de **resistência primária** entre homens e mulheres foi semelhante, (11,65% e 10,05%, respectivamente). Quanto à idade, os indivíduos com idade ≥ 45 anos tiveram prevalência 13% maior quando comparado aos indivíduos com idade < 25 anos (RP=1,13; IC95% 0,69-1,85). Na análise da escolaridade, a resistência foi maior entre aqueles que tinham escolaridade média a superior (12,77%) e a presença de HIV positivo, Aids ou diabetes também foi maior quando comparado aos que não tinham estas comorbidades. Na análise da associação entre as covariáveis e a ocorrência de resistência primária não foi observada significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2: Prevalência da Resistência Primária ao tratamento da Tuberculose segundo Características Sociais e Comorbidades e Razão de Prevalência Bahia - 2006/2007

Variáveis	Resistência Primária		RP (IC95%)
	Não	Sim	
Sexo			
Feminino	182 (88,35)	24 (11,65)	1
Masculino	367 (89,95)	41 (10,05)	0,86 (0,54-1,39)
Total	549 (89,41)	65 (10,59)	
Idade			
<25 anos	101 (91,82)	9 (8,18)	1,00
≥25 anos e <45 anos	287 (89,13)	35 (10,87)	1,06 (0,67-1,68)
≥45 anos	161 (88,46)	21 (11,54)	1,13 (0,69-1,85)
Total	549 (89,41)	65 (10,59)	
Raça			
Branca	68 (89,47)	8 (10,53)	1
Não Branca	449 (89,62)	52 (10,38)	0,99 (0,49-1,99)
Total	517 (89,60)	60 (10,40)	
Escolaridade			
Médio a superior	123 (87,23)	18 (12,77)	1
1ª série a fundamental	305 (90,77)	31 (9,23)	0,75 (0,44-1,27)
Analfabeto	27 (90,00)	3 (10,00)	0,97 (0,32-2,94)
Total	455 (89,74)	52 (10,26)	
HIV			
Não	337 (90,59)	35 (9,41)	1
Sim	114 (86,36)	18 (13,64)	1,45 (0,85-2,47)
Total	451 (89,48)	53 (10,52)	
AIDS			
Não	169 (91,35)	16 (8,65)	1
Sim	5 (83,33)	1 (16,67)	1,93 (0,30-12,25)
Total	174 (91,10)	17 (8,90)	
Consumo de álcool			
Não	183 (88,83)	23 (11,17)	1
Sim	84 (89,36)	10 (10,64)	0,95 (0,47-1,92)
Total	267 (89,00)	33 (11,00)	
Diabetes			
Não	224 (89,60)	26 (10,40)	1
Sim	24 (88,89)	3 (11,11)	1,07 (0,35-3,30)
Total	248 (89,53)	29 (10,47)	
Doença Mental			
Não	237 (89,43)	28 (10,57)	1
Sim	8 (100,00)	0 (0,00)	-
Total	245 (89,74)	28 (10,26)	

Na Tabela 3 observou-se que a **resistência adquirida** foi maior entre indivíduos do sexo masculino (16,98%), contudo não houve significância estatística. Entre indivíduos com idade ≥45 anos, esta forma de resistência foi 40% menor do que na faixa etária de <25 anos (RP 0,60; IC95% 0,18-2,03). Não foi observado nenhum caso entre os indivíduos de cor branca, ao passo que entre os não brancos a prevalência foi de 18,3%. A escolaridade com maior prevalência foi observada entre os indivíduos com nível médio a superior. Houve maior prevalência entre os indivíduos HIV positivo (27,27%), enquanto a

resistência foi mais elevada entre os não portadores das demais comorbidades analisadas.

Tabela 3: Prevalência da Resistência Adquirida ao Tratamento da Tuberculose segundo Características Sociais e Comorbidades e Razão de Prevalência Bahia - 2006/2007

Variáveis	Resistência Secundária		RP (IC95%)
	Não	Sim	
Sexo			
Feminino	17 (85,00)	3 (15,00)	1
Masculino	44 (83,02)	9 (16,98)	1,13 (0,34-3,76)
Total	61 (83,56)	12 (16,44)	
Idade			
<25 anos	6 (66,67)	3 (33,33)	1
≥25 anos e <45 anos	32 (84,21)	32 (15,79)	0,92 (0,33-2,59)
≥45 anos	23 (88,46)	3 (11,54)	0,60 (0,18-2,03)
Total	61 (83,56)	12 (16,44)	
Raça			
Branca	6 (100,00)	0 (0,00)	1
Não Branca	50 (81,97)	11 (18,03)	-
Total	56 (83,58)	11 (16,42)	
Escolaridade			
Médio a superior	3 (60,00)	2 (40,00)	1
1ª série a fundamental	43 (82,69)	9 (17,31)	0,69 (0,18-2,64)
Analfabeto	3 (100,00)	0 (0,00)	-
Total	49 (81,67)	11 (18,33)	
HIV			
Não	38 (82,61)	8 (17,39)	1
Sim	8 (72,73)	3 (27,27)	1,57 (0,50-4,96)
Total	46 (80,70)	11 (19,30)	
AIDS			
Não	20 (80,00)	5 (20,00)	1
Sim	2 (100,00)	0 (0,00)	-
Total	22 (81,48)	5 (18,52)	
Consumo de álcool			
Não	18 (85,71)	3 (14,29)	1
Sim	21 (87,50)	3 (12,50)	0,88 (0,20-3,88)
Total	39 (86,67)	6 (13,33)	
Diabetes			
Não	28 (82,35)	6 (17,65)	1
Sim	3 (100,00)	0 (0,00)	-
Total	31 (83,78)	6 (16,22)	
Doença Mental			
Não	29 (82,86)	6 (17,14)	1
Sim	2 (100,00)	0 (0,00)	-
Total	31 (83,78)	6 (16,22)	

Observou-se a multirresistência global de 1,31%, a primária de 0,81% e a adquirida de 5,47% (Tabela 4) As maiores prevalências ocorreram entre indivíduos do sexo masculino, na faixa etária ≥45 anos, não brancos e escolaridade média a superior. As comorbidades com maior prevalência de multirresistência foi entre os que soropositivos ao HIV e diabéticos, entretanto não houve significância estatística (Tabela 5/Anexos). Por outro lado, a monorresistência a isoniazida foi maior no sexo feminino, entre os que tinham idade ≥25 anos e <45 anos, eram brancos e tinham alta escolaridade. A

comorbidade de maior prevalência neste desfecho ocorreu em 5,08% dos que referiram consumo de álcool (RP 1,92; IC95% 0,63-5,83) (Tabela 6/Anexos).

Tabela 4: Tuberculose Multirresistente - Bahia - 2006/2007

Classificação	n	(%)
TBMR Global		
Não	678	98,69
Sim	9	1,31
Total	687	100,00
TBMR Primária		
Não	609	99,19
Sim	5	0,81
Total	614	100,00
TBMR Adquirida		
Não	69	94,53
Sim	4	5,47
Total	73	100,00

DISCUSSÃO

A Bahia colaborou com o estudo internacional que analisou a resistência em tuberculose na América Latina na segunda metade da década de 1980 e participou também do primeiro inquérito epidemiológico brasileiro realizado nos anos 1995-1997 sobre este tema. Considerando-se que as publicações desses estudos não apresentam os resultados específicos da Bahia, o ineditismo dos dados ora analisados poderá subsidiar a definição de ações essenciais ao controle da tuberculose resistente no estado.

A resistência primária de 10,59% neste estudo foi superior à prevalência de 8,5% encontrada para o Brasil no inquérito realizado nos anos 90 e a prevalência de resistência adquirida obtida foi elevada, mas inferior ao resultado do país no mesmo inquérito (21,0%). Estudo realizado entre 2001 e 2003 no hospital estadual de referência da Bahia, encontrou resistência primária de 7,0% e adquirida de 43,1%, entretanto trata-se de uma unidade de saúde que concentra os casos de TB mais complicados, inclusive os resistentes, mas que sinaliza a extensão do problema observado nos casos geralmente encaminhados pela rede básica de saúde.

Ao comparar os resultados analisados neste estudo com os dados⁵ ainda não publicados do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose, verifica-se a resistência primária a Isoniazida de 3,1% (19/614), inferior ao observado para o Brasil (6,0%), assim como os dados de multiresistência primária (0,81%) e adquirida (5,47%) na Bahia são inferiores aos nacionais (respectivamente 1,4% e 7,5%).

A alta prevalência de resistência primária indica a necessidade de expansão mais acelerada da estratégia do tratamento diretamente observado (TDO), intervenção mais imediata junto aos pacientes faltosos, avaliação dos contatos dos casos TBMR e diagnóstico precoce da resistência através da ampliação do acesso aos exames específicos. Tais medidas poderão evitar o agravamento da situação epidemiológica ao interromper a circulação de bacilos resistentes na comunidade, evitando o adoecimento com poucas chances de cura.

Em relação às características gerais encontradas na população do estudo, a predominância da ocorrência de TB global no sexo masculino e em adultos jovens coincide com a literatura, a exemplo dos estudos em centros de referência no Rio de Janeiro e Bahia (SIQUEIRA *et al*, MATOS *et al*). Analisando as comorbidades, observou-se a detecção de 20,8% de coinfectados TB-HIV no total de 687 casos de tuberculose detectados, reforçando a importância desta avaliação em todos os doentes adultos o mais precocemente possível, visto que a coexistência dos dois agentes infecciosos é um dos responsáveis pelo aumento da mortalidade (JAMAL e MOHERDAUI, 2007; WOLFART, 2003). Verificou-se também que a prevalência de resistência (primária e adquirida) em relação à sorologia para HIV foi maior entre os que apresentavam HIV+.

Neste estudo, as prevalências de resistência primária, adquirida, multirresistência e monorresistência a Isoniazida foram mais altas entre os indivíduos com escolaridade média a superior, embora a maior parte dos doentes apresentasse escolaridade entre 1.^a série até o fundamental. Tal resultado poderá ser mais explorado em outros estudos.

⁵ Comunicação de autor no III Encontro Nacional de Tuberculose, 2008.

De acordo com os parâmetros da OMS, a prevalência de TBMR primária superior a 2% indica precariedade nos programas de controle (OMS,1997). A Bahia apresentou 1,3% de multirresistência global, mas na avaliação da TBMR primária, de acordo com critério da OMS, a prevalência encontrada também não alcança tal gravidade, indicando que o investimento na qualificação dos programas de controle podem resultar em medidas preventivas eficazes.

Os indicadores epidemiológicos globais da tuberculose são preocupantes, embora haja tendência de redução na carga da doença também na Bahia, segundo os boletins divulgados pelo PNCT. A resistência aos tuberculostáticos no estado é pouco conhecida e os estudos disponíveis refletem condições encontradas no âmbito hospitalar ou laboratorial. Embora tenha participado de pesquisas de maior abrangência, apenas a avaliação da América Latina apresentou dados específicos dos locais participantes nas tabelas publicadas. Por esta razão, os dados analisados neste estudo podem indicar parâmetros comparativos para uso em novas pesquisas. O conhecimento do problema da resistência aos tuberculostáticos pelos profissionais de saúde deve repercutir na assistência prestada aos doentes aprimorando a abordagem inicial, visando anamnese mais apurada e identificação de possíveis fatores que possam interferir na adesão ao tratamento. A definição de prioridades nas ações dos programas de controle deve incrementar o diagnóstico precoce da TB e da TBMR, com a realização dos exames de controle de tratamento e registro adequado no sistema de informação para melhor monitoramento dos indicadores.

Os resultados encontrados na avaliação de resistência a uma, duas ou mais drogas realizada na América Latina, na década de 80 (LASZLO e KANTOR, 1994), já foram superiores ao conjunto do país indicando que este seria um problema real a enfrentar. Segundo o protocolo do II Inquérito, a resistência primária à Rifampicina apresentado pela Bahia em 1995-97 foi mais elevada do que a encontrada para a Região Nordeste (BRAGA *et al*, 2002). Embora estes estudos não sejam comparáveis por diferenças metodológicas, o estudo atual pode contribuir para uma análise da evolução do problema no estado já que as participações em pesquisas de maior amplitude evidenciam o interesse no

enfrentamento do problema a partir do conhecimento mais profundo sobre a situação epidemiológica da TB e da TBMR.

A utilização de dados do SINAN permitiu identificar a possibilidade de subnotificação de casos de tuberculose, como também a falta de completude nas informações. Além disso, um problema específico no sistema operacional do SINAN contribuiu para a redução da amostra analisada pela impossibilidade de confirmar vinculação com o banco de dados do II Inquérito. Estas ocorrências sinalizam para a importância de um sistema de informação que responda às demandas da vigilância epidemiológica em todas as áreas de atuação. Embora a análise da ocorrência da resistência sob o ponto de vista de algumas variáveis sociais e comorbidades não signifiquem relação de causalidade, são importantes para a compreensão das condições sob as quais vivem aqueles atingidos pela TB.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estudo coincide com o momento em que o Programa Nacional de Controle da Tuberculose adota mudanças importantes e que terão repercussão no controle da resistência às drogas contra a TB com a incorporação da Dose Fixa Combinada – DFC, ou seja, o uso de quatro medicamentos juntos em uma mesma apresentação. Esta medida, juntamente com a realização de cultura e teste de sensibilidade para todos os casos de retratamento e para casos novos de TB com persistência da baciloscopia positiva ao final do segundo mês, poderá aumentar a adesão do paciente ao tratamento, diminuir o número de tratamentos irregulares e favorecer a detecção precoce da resistência.

A Bahia apresentou prevalência de resistência primária elevada e a multiresistência geral pode ser considerada baixa. Este é o segundo inquérito do Brasil com a participação da Bahia e trata-se de um tema que poderá interessar outros pesquisadores e instituições no aprofundamento da análise quanto aos fatores que contribuem para a resistência primária, indicador da ocorrência da transmissão da TBMR na comunidade. Embora os achados não tenham apresentado significância estatística, não devem ser esquecidos. As dificuldades na vinculação dos bancos de dados sinalizam para a possibilidade de subnotificação de casos, situação que requer uma vigilância ativa das equipes de saúde.

As ações desenvolvidas nos serviços de saúde e as equipes que colaboraram com este estudo foram essenciais para o conhecimento da situação no estado e reflexão sobre a qualidade na atenção aos portadores de TB. A ampla discussão do problema no âmbito da Atenção Básica, com a proposição de estratégias adequadas ao perfil de cada local para expansão do Tratamento Diretamente Observado, é o que concretamente poderá impedir o avanço da TBMR e da XDR-TB.

REFERÊNCIAS

1. BALDEVIANO VC. Perfis genéticos (RFLP-*is6110*) y resistencia a drogas em aislamientos de *m. tuberculosis* de pacientes internados em un hospital referencial del Callao, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2003; 20 (2).
2. BARRETO, ML, CARMO, EH. Determinantes das condições de saúde e problemas prioritários no país. Caderno da 11ª Conferência Nacional de Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2000, PP. 235-259
3. BARROSO, EC. et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. J Pneumol 29(6), nov-dez de 2003
4. BARROSO, EC. et al. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. J Pneumol 27(6) – nov-dez de 2001.
5. BRAGA JU, BARRETO AMW, HIJJAR MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte I – Aspectos metodológicos. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 2002, Vol. 10(1): 65-73.
6. _____. Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte II: Validade e Confiabilidade das Medidas. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 2002, Vol.10(2): 71-77.
7. _____. Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais Resultados. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 2003; Vol.11(1): 76-81.
8. _____. Resultados Preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência Comunicação do autor, III Encontro Nacional de Tuberculose, Simpósio: Tratamento da Tuberculose. Salvador, 18-21/06/2008.
9. CAMINERO, J. Guía de La Tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTER, 2003.
10. CAMPOS, HS. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 1999, Vol. 7(1): 51-64.
11. DALCOLMO,MP, ANDRADE, MKN, Picon, PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev Saúde Pública 2007; 41(Supl. 1):34-42.
12. DYE, C, ESPINAL, MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? Proceedings of The Royal Society B 268, 45-52. 2001.

13. ESPINAL, M. A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. INT J TUBERC LUNG DIS, Volume 5, N^o 10, Outubro 2001 , pp. 887-893(7).
14. FAUSTINI A, HALL , AJ, PERUCCI , CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax 2006;61:158–163
15. GOMES, RDM. Tuberculose Multirresistente. 2008. 121 f. Dissertação de Mestrado em Medicina. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Portugal.
16. HERNÁNDEZ, JE, MURCIA, MI., DE LA HOZ, F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. Rev. salud pública, Feb 2008, vol.10, no.1, p.126-136. ISSN 0124-0064.
17. JAMAL, LF e MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Rev. Saúde Pública 2007;41 (Supl.1):104-110.
18. LASZLO, A. e KANTOR, I.N. de. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America Bulletin of the World Health Organization, 1994, 72 (4): 603-610
19. MARCONE E, P. Aplicaciones de la biología molecular en el programa nacional de tuberculosis de Chile: ¿Lujo o necesidad? Rev. chil. enferm. respir., Santiago, v. 22, n. 3, setembro 2006 .
20. MARTÍNEZ, JI et al. Patrones de transmisión de la tuberculosis en un área sanitaria de Madrid. Rev Esp Salud Pública, N.º 5 - Septiembre-October 2003; 77: 541-551.
21. MATOS, ED et al. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients in a Tertiary Hospital in Bahia. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2007;11(3):331-338.
22. MELO, FAF. et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36(1):27-34, jan-fev, 2003.
23. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica. CRPHF. Projeto MSH. Rio de Janeiro, 2007.
24. _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose. Brasília, 2005.
25. MONTEIRO, PC.; GAZETTA, CE. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais do controle da tuberculose em um Hospital Escola - 1999 a 2004. Arq Ciênc Saúde 2007 abr-jun;14(2):99-106.

26. MONTORO, E. et al. Tuberculose droga-resistente em Cuba. Resultados dos três projetos globais. *Tuberculosis* (2006) 86, 319–323.g
27. NASCIMENTO, DR. As pestes do século XX – tuberculose e AIDS NO Brasil, uma história comparada. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2005. 196 p.
28. NATAL, S. Emergência da Resistência às Drogas. *Boletim de Pneumologia Sanitária* - Vol. 10, Nº 2 - jul/dez – 2002.
29. OLIVEIRA, HB. e MOREIRA FILHO, DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 7(4), 2000.
30. ROZMAN LM; SANTO, AH; ROZMAN, MA. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. *Cad. de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(5):1051-1059, mai, 2007.
31. SILVA JÚNIOR, JB, CARMO, EH, BARRETO, ML,. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2003; 12(2): 63-75.
32. SIQUEIRA, HR *et al.* Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. *J. Brasileiro de Pneumologia*, 2009; 35(1):54-62
33. SOUZA, MB, ANTUNES, CMF, GARCIA GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras Pneumol.* 2006;32(5):430-7.
34. VENDRAMINI, SHF. et al. Aspectos epidemiológicos atuais da tuberculose e o impacto da estratégia DOTS no controle da doença. *Rev Latino-am Enfermagem* 2007 janeiro-fevereiro; 15(1).
35. VIEIRA, RCA et al. Perfil Epidemiológico dos Casos de Tuberculose Multirresistente do Espírito Santo. *Rev Bras Epidemiol* 2007; 10(1): 56-65.
36. VILARIÇA, AS, GOMES, C., PINA, J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente – epidemiologia e factores preditivos. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vol XIV, N.º 6, Novembro/Dezembro 2008.
37. WOLFART, M. *Mycobacterium tuberculosis*: Prevalência de cepas resistentes em indivíduos HIV positivos. Porto Alegre, 2003. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina.
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva. 1997.

39. _____. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis. Geneva, Switzerland, 2001. WHO/CDC/TB/2001
40. _____. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. May 2007.
41. _____. Anti-Tuberculosis Drug Resistance In The World. Fourth Global Report. 2008.
42. _____. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009.
43. XAVIER, MIM, BARRETO, ML. Tuberculose na cidade de Salvador, Bahia, Brasil: o perfil na década de 1990. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(2):445-453, fev, 2007.

ANEXOS

Tabela 5 - Prevalência da Tuberculose Multirresistente segundo Características Sociais e Comorbidades Bahia - 2006/2007

Variáveis	Multirresistência	
	Não	Sim
Sexo		
Feminino	225 (99,56)	1 (0,44)
Masculino	453 (98,26)	8 (1,74)
Total	678 (98,69)	9 (1,31)
Idade		
<25 anos	118 (99,16)	1 (0,84)
≥25 anos e <45 anos	355 (98,61)	5 (1,39)
≥45 anos	205 (98,56)	3 (1,44)
Total	678 (98,69)	9 (1,31)
Raça		
Branca	82 (100,00)	0 (0,00)
Não Branca	554 (98,58)	8 (1,42)
Total	636 (98,76)	8 (1,24)
Escolaridade		
Médio a superior	143 (97,95)	3 (2,05)
1ª série a fundamental	385 (99,23)	3 (0,77)
Analfabeto	33 (100,00)	0 (0,00)
Total	561 (98,94)	6 (1,06)
HIV		
Não	414 (99,04)	4 (0,96)
Sim	139 (97,20)	4 (2,80)
Total	553 (98,57)	8 (1,43)
AIDS		
Não	208 (99,05)	2 (0,95)
Sim	8 (100,00)	0 (0,00)
Total	216 (99,08)	2 (0,92)
Consumo de álcool		
Não	223 (98,24)	4 (1,76)
Sim	117 (99,15)	1 (0,85)
Total	340 (98,55)	5 (1,45)
Diabetes		
Não	281 (98,94)	3 (1,06)
Sim	29 (96,67)	1 (3,33)
Total	310 (98,73)	4 (1,27)
Doença Mental		
Não	296 (98,67)	4 (1,33)
Sim	10 (100,00)	0 (0,00)
Total	306 (98,71)	4 (1,29)

Tabela 6 - Prevalência da TB Monorresistente à Isoniazida segundo Características Sociais e Comorbidades - Bahia - 2006/2007

Variáveis	Monorresistência a Isoniazida	
	Não	Sim
Sexo		
Feminino	217 (96,02)	9 (3,98)
Masculino	444 (96,31)	17 (3,69)
Total	661 (96,22)	26 (3,78)
Idade		
<25 anos	116 (97,48)	3 (2,52)
≥25 anos e <45 anos	345 (95,83)	15 (4,17)
≥45 anos	200 (96,15)	8 (3,85)
Total	661 (96,22)	26 (3,78)
Raça		
Branca	77 (93,90)	5 (6,10)
Não Branca	542 (96,44)	20 (3,56)
Total	619 (96,12)	25 (3,88)
Escolaridade		
Médio a superior	139 (95,21)	7 (4,79)
1ª série a fundamental	370 (95,36)	18 (4,64)
Analfabeto	33 (100,0)	0 (0,0)
Total	542 (95,59)	25 (4,41)
HIV		
Não	402 (96,17)	16 (3,83)
Sim	139 (97,20)	4 (2,80)
Total	541 (96,43)	20 (3,57)
AIDS		
Não	202 (96,19)	8 (3,81)
Sim	8 (100,00)	0 (0,00)
Total	210 (96,33)	8 (3,67)
Consumo de álcool		
Não	221 (97,36)	6 (2,64)
Sim	112 (94,92)	6 (5,08)
Total	333 (96,52)	12 (3,48)
Diabetes		
Não	273 (96,13)	11 (3,87)
Sim	29 (96,67)	1 (3,33)
Total	302 (95,54)	12(4,46)
Doença Mental		
Não	289 (96,33)	11 (3,67)
Sim	10 (100,00)	0 (0,00)
Total	299 (95,81)	11 (4,19)

II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose

QUESTIONÁRIO
II INQUÉRITO DE RESISTÊNCIA A DROGA ANTI-TB

Nº PACIENTE

CODIGO DA UNIDADE

1 Data da Entrevista 2 Nome do Paciente

3 Endereço 4 DDD e Telefone

5 Nº Registro Prontuário do Paciente 6 Sexo M - Masculino F - Feminino 6.1 A senhora está grávida? S - Sim N - Não
Se a paciente estiver grávida, interromper a entrevista e excluir do estudo.
Se feminina

7 Data do Nascimento 8 Idade Anos
Se paciente é menor de 18 anos, interromper a entrevista e excluir do estudo.

9 Está em uso ou usou algum medicamento para Tuberculose nos últimos 30 dias? S - Sim N - Não NS - Não Sei
Se sim, interromper a entrevista e excluir do estudo

10 Você realizou teste de HIV nos últimos 2(dois) meses? S - Sim N - Não NS - Não Sei 10.1 Data da realização do teste 10.2 Resultado P - Positivo N - Negativo SI - Sem Informação 10.3 Aceita realizar o teste de HIV? S - Sim N - Não

11 Há quanto tempo você esta com estas queixas? Marque a opção se dia, mês ou ano Dia Mes Ano

Antes desta Doença

12 Já teve Tuberculose? S - Sim N - Não NS - Não Sei 13 Já teve tosse com escarro por mais de 3 (três) semanas? S - Sim N - Não NS - Não Sei 14 Já escarrou sangue, teve dor no peito ou outro sintoma de doença no pulmão? S - Sim N - Não NS - Não Sei

15 Já fez Raio X do pulmão? S - Sim N - Não NS - Não Sei 16 Já fez exame de escarro? S - Sim N - Não NS - Não Sei

17 Já tomou remédio para Tuberculose por mais de um mês? S - Sim N - Não NS - Não Sei 17.1 Por quanto tempo você tomou este remédio? Marque a opção se dia, mês ou ano Dia Mes Ano

17.2 Onde você foi tratado? UF: _____
 Unidade: _____

17.3 Qual foi o resultado do seu tratamento? 1 - Curado 2 - Não Curado 3 - Não Sei

Se o paciente responder SIM a alguma das perguntas de 12 a 17, verificar o prontuário do doente, outros documentos (livro preto), e o banco de dados do SINAN/TB antes de responder ao restante do questionário

18 Depois de rever cuidadosamente o prontuário, e outros documentos disponíveis na unidade (livro preto), em outras unidades e no banco de dados ao SINAN, o paciente foi tratado para TB anteriormente? S - Sim N - Não

18.1 Quais os remédios usados pelo paciente? Isoniazida Estreptomina Etambutol Pirazinamida Rifampicina Etionamida
Marque todos que se aplicam:

18.2 Quantas vezes o paciente foi tratado? _____

18.3 Quando o paciente foi tratado? _____ Mês _____ Ano

18.4 Em que unidade o paciente recebeu tratamento? _____

18.5 Qual foi o resultado do último tratamento? Curado/completou tratamento Continua em tratamento Abandonou Tratamento falhou Transferido Desconhecido

***** **Decisão Final** *****

19 Paciente foi tratado anteriormente para TB por mais de um mês? S - Sim N - Não 19.1 Se sim, qual foi o resultado do último tratamento? Curado/completou o tratamento Recidiva Abandonou Transferido Crônico - completou o tratamento e ainda continua tuberculose ativa Desconhecido

20 Classificação do Paciente Caso novo (nunca foi tratado ou tratado por menos de um mês)
 Re-tratamento depois de cura anterior/tratamento completado (declarado curado/tratamento completado e diagnosticado novamente com tuberculose ativa)
 Re-tratamento após abandono
 Re-tratamento após falência
 Crônica (permanece escarro e/ou cultura positivo depois de completar um esquema de tratamento supervisionado)
 Desconhecido

Profissional Responsável: _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO PROFISSIONAL – EPIDEMIOLOGIA EM SERVIÇOS DE SAÚDE

ROSÂNGELA PALHETA DE OLIVEIRA MENESES

PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE
RESISTENTE NA BAHIA

Salvador

2009

ROSÂNGELA PALHETA DE OLIVEIRA MENESES

**PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE
RESISTENTE NA BAHIA**

Projeto de Dissertação apresentado no Exame de Qualificação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito do Curso de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva, Área de Concentração Epidemiologia em Serviços de Saúde.

Orientadora: Prof^a Dra. Susan Martins Pereira

Co-orientador: Prof. Dr. José Uéleres Braga

Salvador

2009

PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE RESISTENTE NA BAHIA

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto contagiosa que apesar dos recursos terapêuticos disponíveis, permanece como um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Após mais de um século de identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da doença, observa-se uma séria ameaça ao seu controle: o surgimento da multirresistência aos quimioterápicos e a elevação do número de pessoas infectadas pelo HIV (estima-se 33 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV em 2007). A convivência entre o *M.tuberculosis* os dois agentes infecciosos faz da tuberculose uma das principais causas de morbi-mortalidade em pessoas soropositivas.

É uma enfermidade vinculada a fatores econômicos e sociais tais como o crescimento demográfico, a desigualdade, a influência das migrações. Em geral, as pessoas acometidas vivem em grandes aglomerações onde se observa alta densidade, habitações precárias e insalubres, desemprego, desnutrição, falta de acesso a serviços de saúde. Além destas, outras situações contribuem para o aumento da incidência da tuberculose como a maior expectativa de vida das pessoas propiciando a reativação endógena⁶; a baixa efetividade dos programas de controle; o insuficiente investimento do poder público.

A tuberculose mantém uma relação inversa com a melhoria das condições de vida da população, ou seja, quanto melhor as condições de vida, menor a incidência da TB. Isto pode ser evidenciado ao comparar a incidência da TB em países desenvolvidos e a incidência no Brasil (OMS, 2009). Enquanto se

⁶ Reativação de bacilos que se encontravam em inatividade metabólica no indivíduo infectado no passado.

estima 1.669 casos de TB e taxa de incidência de 5/100 mil hab. para o Canadá, no Brasil, país em desenvolvimento que convive com as chamadas “doenças da pobreza” e as “doenças da modernidade” (Barreto e Carmo, 2000)., são estimados 92 mil casos de TB e uma taxa e incidência de 48/100 mil hab. em 2007. Para reverter o atual quadro epidemiológico da TB, além dos avanços terapêuticos alcançados, são necessárias ações que reduzam as desigualdades sociais, eliminem a pobreza e promovam a melhoria no modo de vida das populações.

Antes da descoberta da quimioterapia, a tuberculose constituía-se em grande ameaça para o homem que, ao adoecer, contava apenas com os tratamentos sintomáticos. Com a descoberta do bacilo e o reconhecimento da tuberculose como uma doença infecciosa e transmissível, iniciou-se a fase sanatorial com o isolamento dos doentes. Assumia-se que esta era a única medida capaz de controlar a disseminação na comunidade, já que o seu principal mecanismo de transmissão é por via aérea através da fala, espirro e tosse. Neste período, a maior parte dos doentes sem tratamento morriam, alguns cronicavam e poucos conseguiam curar-se espontaneamente. A situação se modificou com a evolução dos antibióticos que hoje asseguram quase 100% de cura à terapia, se corretamente prescrita e administrada em pacientes nunca tratados e infectados por bacilos sensíveis às drogas (CAMINERO, 2005).

Ao declarar a tuberculose como emergência mundial desde 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta para a necessidade de ações que reduzam o sofrimento humano e evitem a expansão da tuberculose multirresistente (TBMR). Observa-se em diferentes regiões do mundo a ocorrência da TBMR e mais recentemente a identificação de bacilos extensivamente resistentes - XDR (extensive drug-resistant) contribuindo para a magnitude do problema.

A tuberculose no Mundo, no Brasil e na Bahia

Os cinco países com maior carga da tuberculose bacilífera são Índia, China, Indonésia, Nigéria e África do Sul. Estima-se que a distribuição da doença entre os continentes seja observada do seguinte modo: Ásia 55%, África 31%, Mediterrâneo Oriental 6%, Europa 5% e região das Américas 3%. Dos 9,27 milhões de casos estimados em 2007, espera-se que 15% sejam HIV positivo e dentre estes, 79% estejam na África e 11% no Sudeste Asiático (OMS, 2007). Por ser uma preocupação global, a OMS considera prioritários os 22 países do mundo que apresentam alta carga de tuberculose, ou seja, mais de 70 mil casos por ano considerando-se também a epidemia do HIV. Onze destes países estão situados na Ásia, nove na África, um na Europa (Rússia) e um na América do Sul que é o Brasil.

Na região das Américas, Haiti, Peru e Bolívia apresentam as mais altas taxas de incidência de casos bacilíferos em 2007, respectivamente 82, 64 e 60/100 mil habitantes (OMS). Brasil e Peru representam 50% dos casos estimados para a região, que atinge 75% ao somar os casos da Bolívia, Equador, Haiti, Honduras, Guiana, México, Nicarágua e República Dominicana. O Chile possui uma das mais baixas taxas de incidência da TB da América do Sul, conseguindo reduzir para 16,5 casos/100 mil hab. e apresentando regiões com taxas inferiores a 10 casos /100 mil hab. e outras variando entre 10 e 19 casos /100 mil hab. (MARCONE, 2006).

O Brasil registrou aproximadamente 72 mil casos novos e apresentou uma taxa de incidência de 38/100 mil em 2007. As ações de controle são intensificadas em 315 municípios prioritários, que concentram 70% do total de casos do país. Apresenta tendência de queda nas taxas de incidência de cerca de 1,6% ao ano, com o registro das taxas mais altas (por 100 mil habitantes) em 2007 nos estados de Rio de Janeiro (71,7) e Amazonas (66,9) e as mais baixas em Goiás (8,6) e Distrito Federal (12,0). Os estados brasileiros que mais contribuem em número de casos da doença são, em ordem decrescente, São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Minas Gerais e Rio Grande do Sul (SVS, 2009).

A Bahia ocupa o 7º lugar entre as maiores taxas de incidência e o 3º em carga de doentes. Segue a mesma tendência do país quanto a redução no número de casos novos (7.296 em 2001 e 5.774 em 2007) e nas taxas de incidência (55,2 em 2001 e 41,0 em 2007)⁷. A tendência de redução também ocorre na taxa de mortalidade, tendo apresentado 3,1 em 2003 e 2,3 em 2008⁸. O estado segue a estratégia nacional de controle ao priorizar 25 municípios para intensificação das ações de controle com os maiores números de casos entre residentes de Salvador, Feira de Santana e Itabuna.

A resistência às drogas em Tuberculose

A TBMR é definida pela OMS como a forma de tuberculose que apresenta bacilos resistentes a Rifampicina e a Isoniazida. No Brasil, são classificados como TBMR os casos que apresentam resistência *in vitro* a Rifampicina, Isoniazida e mais um fármaco entre os que compõem os esquemas padronizados no país, já que o esquema III⁹ era adotado anteriormente independentemente da realização de testes de sensibilidade. Considera também os que apresentam resistência a Rifampicina e Isoniazida com falência bacteriológica comprovada ao esquema III, mediante tratamento supervisionado. Pode ser classificada como resistência primária ou inicial¹⁰ ou resistência pós-primária, secundária ou adquirida¹¹. (BRASIL, 2007).

Ao lado dos grandes avanços no desenvolvimento de fármacos capazes de combater as infecções bacterianas, os microorganismos desenvolveram mecanismos de defesa aos agentes antibacterianos evoluindo para a resistência. Em microbiologia quando 1% ou mais organismos de uma amostra é detectado como resistente, sabe-se que o sucesso terapêutico estará prejudicado (CANNETTI, 1965; GOBLE, 1993; FRIEDEN, 1993; CDC, 1993; PLIKAYTIS, 1994 apud NATAL, 2002). Este fenômeno dificulta o tratamento de

⁷ Taxa de incidência por 100 mil habitantes. Fonte: SINAN.

⁸ Taxa de mortalidade por TB de 2008 (por 100 mil habitantes), sujeita a alteração. Fonte: SIM.

⁹ Tratamento adotado nos casos de falência aos esquemas I e IR, composto por Estreptomicina (S), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) e Etionamida (Et)

¹⁰ Resistência primária ou inicial: presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente que nunca foi tratado para TB ou que foi tratado por menos de 30 dias.

¹¹ Resistência pós-primária, secundária ou adquirida: presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente tratado para TB por 30 dias ou mais. Esses pacientes incluem os casos identificados como recidiva, retorno após abandono e falência.

infecções e significa ameaça à saúde pública quando a transmissão do agente infeccioso resistente ocorre através do ar, como é o caso do *M. tuberculosis*. Se isto acontece, a pessoa infectada pode desenvolver a doença com poucas chances de cura.

O agente causador da tuberculose é um microorganismo cujo crescimento e atividade metabólica depende essencialmente da oferta de oxigênio e do *ph* do meio onde se encontra. Seu lento processo de divisão celular dura de 16 a 20 horas e o microorganismo pode permanecer em estado latente por longo período quando se hospeda no organismo humano.

O bacilo possui uma característica que favorece o desenvolvimento de resistência: mesmo que uma colônia seja originada de uma mesma célula, há comportamentos diferenciados entre os bacilos diante dos medicamentos. A partir das sucessivas divisões celulares e do tamanho da população bacilar, em um momento surgirá um determinado número de microorganismos mutantes naturais espontâneos que se comportam como resistentes a algum dos fármacos antituberculose. Esta mutação é independente para cada um dos medicamentos, por isso toda monoterapia inevitavelmente levará ao fracasso e à seleção de resistências (CAMINERO, 2003).

As populações bacilares estão distribuídas no organismo sob diferentes perspectivas de crescimento. Quando estão metabolicamente ativas e em crescimento contínuo são as mais numerosas e se situam no interior das paredes cavitárias. Neste local, encontram as condições ideais para seu desenvolvimento, sendo facilmente identificadas na expectoração. Os doentes que são tratados inadequadamente são vítimas falhas farmacológicas motivando o desenvolvimento de resistência. A droga mais atuante nesta população é a Isoniazida. Quando se encontra em fase de inibição ácida, os bacilos tornam-se pouco numerosos, têm velocidade de crescimento reduzida pela insuficiente oxigenação e pelo meio ácido das regiões inflamatórias das paredes cavitárias ou no interior dos macrófagos. A ação dos fármacos é dificultada pela ausência de ação metabólica, por isso é chamada de flora bacilar persistente, combatida principalmente pela ação esterilizante da

Pirazinamida. Os bacilos em fase de multiplicação esporádica, também com número reduzido de bacilos, contribui para as recidivas ao apresentar longos períodos de dormência, com eventuais e breves momentos metabólicos levando ao crescimento intermitente, sendo eliminados pela rápida capacidade esterilizante da Rifampicina. A população bacilar totalmente dormente não sofre ação dos fármacos devido à falta de atividade metabólica, sendo responsáveis pela recaída dos indivíduos que venham a apresentar imunodeficiência severa em algum momento da vida (CAMINERO, 2003).

Os pacientes portadores de bacilos resistentes possuem um potencial de transmissibilidade semelhante aos portadores de bacilos sensíveis, representando um sério risco de contágio, sobretudo entre os contatos mais próximos. A relevância do problema é evidenciada pela reduzida probabilidade de cura devido a restrita oferta de drogas eficazes, especialmente quando a resistência é verificada com a Isoniazida e a Rifampicina, os mais potentes fármacos utilizados no controle da tuberculose. As opções terapêuticas disponíveis para estas circunstâncias apresentam baixa eficácia e efetividade, alto custo e maior risco de toxicidade quando se compara aos fármacos do esquema padronizado. O adoecimento causado por bacilos resistentes acarreta intenso sofrimento humano, provocando lesões cavitárias que comprometem a função pulmonar. Tais danos limitam as potencialidades do indivíduo e elevam a mortalidade (SIQUEIRA et al, 2008).

O tratamento da TB é orientado por dois princípios. O primeiro refere-se à associação de fármacos que evite a seleção de resistências, devido a grande quantidade de bacilos na maioria das lesões, o que pode prejudicar a ação dos medicamentos. Com a associação de três drogas, torna-se menos provável o desenvolvimento de resistência. A segunda fundamenta-se na manutenção do tratamento por longo período para que as drogas possam atuar também sobre a população bacilar latente. Esta possui maior dificuldade de multiplicação devido às condições metabólicas desfavoráveis nas proximidades da lesão (CAMINERO, 2005).

Em 2007, estimou-se que existiriam 510.545 casos de TBMR no mundo, principalmente entre 27 países, 15 dentre estes no Leste Europeu representando 85% do total. Entre os casos de TB testados para sensibilidade às drogas em 2007, 29.778 casos de tuberculose multirresistente foram diagnosticados e notificados e 54% eram da Europa. Ainda que haja evidência do aumento das notificações, o número de casos de TBMR nesse ano representava apenas 6% dos 0,5 milhões casos estimados que existam em todo o mundo e 9% dos casos estimados de TBMR com baciloscopia positiva. Embora as taxas de prevalência sejam consideradas baixas na maioria dos países, observa-se aumento em algumas regiões como nas repúblicas da antiga União Soviética e na China (OMS, 2009).

Diferentes estudos realizados em vários países e também no Brasil (BARROSO, 2003; SOUZA, 2006; ROZMAN, 2004) demonstram que tratamento prévio é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de multirresistência aos tuberculostáticos. 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 Korea, Serra Leoa, Barcelona na Espanha, Suazilândia) enumerou os seguintes fatores como determinantes da TBMR: precária administração do tratamento do paciente, falta de tratamento diretamente observado, suprimento limitado ou irregular das drogas, baixa qualidade dos medicamentos, liberação de tuberculostáticos sem prescrição, falta de uniformidade nos regimes de tratamento empregados pelos setores de saúde públicos e privados e problemas na gestão dos Programas Controle de TB. Observou-se maior ocorrência de multidrogarresistência entre 35 e 64 anos e a realização de tratamento anterior para TB ficou evidenciado como um forte preditor de resistência (ESPINAL et al, 2001). Na Europa, tratamento anterior é o mais forte determinante para multidrogarresistência, embora entre os relatórios analisados outros fatores também tenham sido citados tais como influência da imigração, idade e sexo, infecção pelo HIV (Faustini, Hall e Perucci, 2006).

O Peru apresenta altas taxas de incidência de TB com níveis de resistência primária de 17,8% e adquirida de 23,5% em 1999. Um estudo em hospital de

referência no período 2000-2001, verificou entre os casos TBMR a predominância do sexo masculino, 51,8% dos pacientes tinham entre 22 e 33 anos de idade, 44,4% com história prévia de tratamento antituberculose e 11,1% eram HIV positivo. No total de pacientes 59,4% foram classificados como resistentes (primária 45,2% e adquirida 71,1%) e 27,5% eram multidrogarresistentes (primária 16,1% e adquirida 36,8%). Embora o estudo seja referente a pacientes hospitalizados, o autor aponta para a necessidade de estudos voltados para a população geral a fim de determinar a magnitude da transmissão ativa e a emergência da resistência a drogas (BALDEVIANO, 2003).

Em Bogotá, um estudo de epidemiologia molecular do período 1995 a 2006, encontrou monorresistência global de 9,4% e a multidrogarresistência de 2,9% (HERNANDEZ, 2008). Um estudo com a mesma metodologia, identificou que o Chile tem baixa resistência primária e a multirresistência alcança menos de 1% do total de pacientes com tratamentos anteriores contra a TB, produzindo entre 8 e 12 casos anuais. Entretanto, 90% dos casos de resistência a Rifampicina estão associados a resistência a Isoniazida, presumido-se uma alta probabilidade de MDR. Os estudos de biologia molecular aplicado à TB oferece importante contribuição para o controle da TB, especialmente no atual estágio de controle da doença, com ênfase na caracterização de transmissibilidade do bacilo, detecção precoce da resistência bacteriana e controle do adoecimento dos portadores de infecção latente (MARCONE, 2006).

Em um centro de referência de TBMR em São Paulo, verificou-se a predominância da resistência pós-primária em 74% dos casos e 100% dos casos estudados eram resistentes a Rifampicina+Isoniazida. Os mais acometidos eram do sexo masculino, adultos jovens e a associação mais freqüente foi o abandono de tratamento, resultados semelhantes a outros estudos no país (FIÚZA DE MELO 2003). A presença de cavidades pulmonares, realização de tratamentos irregulares e número de tratamentos anteriores foram os fatores mais importantes para a TBMR identificados por BARROSO no Ceará (2003).

Ao avaliar os fatores associados a TBMR entre pacientes de uma unidade de referência em Minas Gerais, concluiu-se que a resistência é mais comum no sexo masculino, com apresentação de emagrecimento acentuado, alta positividade na baciloscopia de escarro devido às cepas resistentes, grandes cavitações avaliadas na radiologia de tórax. Neste estudo verificou-se que os casos com tratamento anterior para tuberculose tinha uma chance 18,98 vezes maior de desenvolver resistência. A única variável que se manteve independentemente associada ao risco de tuberculose multirresistente foi a presença de tratamentos anteriores para tuberculose sendo que os indivíduos com história prévia de tratamento de tuberculose, avaliados neste estudo, tinham 14 vezes mais chances de apresentar resistência do que aqueles indivíduos sem história prévia de tuberculose (SOUZA et al, 2006).

Um estudo retrospectivo de TBMR realizado no Espírito Santo mostra o perfil de resistência observado em 57 casos identificados entre 2000 e 2004. Verificou-se 19,3% de resistência primária e 80,7% de resistência adquirida e, entre estes, a média de tratamentos anteriores foi de $2,26 \pm 1,32$, variando de 1 a 6 tratamentos anteriores (VIEIRA et al, 2006). Na Bahia, estudo foi realizado com pacientes internados no Hospital Especializado Octávio Mangabeira entre julho de 2001 e julho de 2003 e tinha o objetivo de avaliar a prevalência de resistência primária e adquirida de cepas isoladas de pacientes internados, identificar fatores associados à resistência e avaliar o impacto sobre a mortalidade hospitalar. Verificou-se que 41 do total de 217 amostras avaliadas eram resistentes a pelo menos uma droga (19,0%). A resistência primária foi encontrada em 7,0% (10/145) e a resistência adquirida de 43,1% (31/72) das cepas analisadas). A resistência geral aos medicamentos antituberculose foi significativamente associada com a história de tratamento anterior, abandono do tratamento e internação prévia (Matos et al, 2007).

O Brasil pôde se prevenir da emergência da resistência em tuberculose quando instituiu o regime de curta duração adotando, na década de 80, a apresentação da Isoniazida e Rifampicina juntas na mesma cápsula. Entre as ações desenvolvidas a partir de 1995 e que contribuíram para a evolução do controle da TBMR no país destacam-se o Protocolo desenvolvido para padronização do

tratamento TBMR entre 1995 e 1998, a realização do I Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose no Brasil no período 1996-1997, a validação do regime terapêutico para TBMR composto pela associação de Ofloxacina, Amicacina ou Estreptomicina, Etambuto, Terizidona e Clofazimina e início da vigilância epidemiológica com notificação de casos e criação de banco de dados (DALCOLMO et al, 2007).

A tuberculose é um grande problema de saúde pública, consenso observado nos vários estudos e a resistência às drogas disponíveis é um complicador para o tratamento. A manutenção da cadeia de transmissão de bacilos resistentes transforma uma doença curável em um problema sem grandes perspectivas de superação a curto prazo, pois significa um retrocesso aos tempos que antecederam a quimioterapia com elevado número de vidas perdidas. Dimensionar a prevalência da resistência às drogas antituberculose é uma necessidade frente aos indicadores epidemiológicos da Bahia. As contribuições deste estudo poderão repercutir nos serviços de saúde que atendem os casos de tuberculose, contribuindo para o direcionamento de medidas de controle efetivas que permitam maior êxito aos programas de controle e impeçam o avanço desta forma de TB.

Objetivo

Estimar a prevalência da resistência primária e adquirida aos fármacos adotados no tratamento contra a tuberculose na Bahia, analisando aspectos relacionados a sua ocorrência.

Objetivos específicos:

- Identificar as características demográficas de pacientes com tuberculose possivelmente relacionadas a resistência a tuberculostáticos.

- Estimar a prevalência da resistência primária e adquirida segundo sexo, faixa etária, tratamento prévio, estado sorológico para HIV.
- Estimar a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes com diagnóstico de tuberculose.
- Identificar a existência de associação entre soropositividade ao HIV e resistência a drogas em tuberculose.
- Identificar a existência de outros fatores relacionados à ocorrência de resistência às drogas (retratamento, alcoolismo, condição sócio-econômica, comorbidades).

Metodologia

O estudo analisará os dados da Bahia no II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose (INRDTB) realizado nos anos de 2006 e 2007. O inquérito epidemiológico buscou identificar o atual padrão de resistência aos medicamentos de 1ª e 2ª linha utilizados no tratamento contra a tuberculose no Brasil, sendo específico para cada estado participante. Desse modo, as amostras foram representativas dos pacientes dos estados de modo a permitir análises epidemiológicas padronizadas comparáveis ao primeiro inquérito (Protocolo II INRDTB, 2005).

Desenho do estudo

Estudo transversal.

Período do estudo

Os anos 2006 e 2007.

Local do estudo

O estudo foi conduzido em 30 unidades de saúde de 16 municípios do Estado da Bahia¹².

População deste estudo

Indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de tuberculose através de baciloscopia e cultura para *M.tuberculosis* classificados como:

- Paciente novo: sem tratamento anterior de tuberculose
- Paciente que realizou tratamento anterior (retratamento), mas sem uso de tuberculostáticos até 30 dias antes da coleta de amostra de escarro.

Tamanho da amostra do II Inquérito

O número de casos necessários ao estudo foi calculado tendo por base o nº total de casos novos com baciloscopia¹³ positiva registrados em 2002 e a prevalência esperada de resistência à rifampicina em 2002, segundo resultado obtido no I Inquérito Nacional (Bahia: resist. primária = 2,3% e adquirida = 13,6%) (Protocolo II INRDTB, 2005).

Critério de exclusão

- Menores de 18 anos de idade
- Gestantes
- Uso de tuberculostáticos em menos de 30 dias antes da coleta de amostra do escarro.

Seleção da Amostra

O processo de seleção da amostra delineado para o *II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose*, foi realizado de acordo com a técnica

¹² Alagoinhas, Barreiras, Bom Jesus da Lapa, Camaçari, Candeias, Feira de Santana, Ilhéus, Itabuna, Ipiaú, Jequié, Lauro de Freitas, Paulo Afonso, Salvador, Serrinha, Teixeira de Freitas e Vitória da Conquista.

¹³ Baciloscopia: exame bacteriológico que permite a confirmação do diagnóstico da tuberculose

de amostragem por conglomerados proporcional à população (OMS, 2003; Protocolo II INRDTB, 2005):

1. Compilou-se uma lista populacional cumulativa do número de pacientes notificados em 2002 em todas as unidades de saúde que tratam TB, ou seja, considerou-se o **nº de casos de tuberculose notificados no ano de 2002** em cada uma das unidades de saúde participantes.
2. Determinou-se o número de pacientes por conglomerado: Tamanho total da amostra/ Nº de conglomerados
3. Cálculo do intervalo da amostragem: Nº total de pacientes registrados / Nº de conglomerados.
4. Selecionou-se de maneira aleatória um número entre 0 e o intervalo da amostra.
5. Selecionou-se a unidade de saúde para o primeiro conglomerado utilizando-se o número aleatório selecionado. Quando o número de pacientes notificados pela unidade de saúde era inferior ao número de pacientes por conglomerado, foi selecionada a primeira unidade (acima ou abaixo) que comportasse o número de pacientes do conglomerado. A seleção dos demais conglomerados foi feita adicionando-se o intervalo amostral ao número do primeiro conglomerado.
6. O mesmo processo foi usado para a seleção de todos os conglomerados.

Coleta de dados

Aplicação de questionário padronizado (em anexo), para coleta de dados de identificação, queixa atual, tratamento anterior para TB.

Treinamento

Os profissionais diretamente vinculados ao Programa de Controle da Tuberculose (PCT) foram convidados a participar da pesquisa e treinados no último trimestre de 2005 pela coordenação nacional do II Inquérito.

O treinamento teve carga horária de 24 horas e foi composto por três módulos referentes a competências gerais dirigidos a toda a equipe e dois módulos específicos (Laboratório e Aconselhamento HIV/Aids). Foi ressaltada a importância do cumprimento dos procedimentos referentes à realização das entrevistas, correta classificação dos indivíduos e processos laboratoriais de modo a assegurar a padronização e credibilidade da pesquisa.

Entrevistas

A realização de entrevistas para o II Inquérito integrou-se às demais ações de saúde das equipes locais do PCT, responsáveis pela identificação de sintomáticos respiratórios. Com o objetivo de qualificar as atividades, as equipes locais eram supervisionadas por pesquisadoras regionais que realizaram os seguintes procedimentos:

- Avaliação do preenchimento dos questionários
- Re-entrevista de 10% dos entrevistados
- Consulta ao banco de dados do SINAN estadual para verificação de registros anteriores e correta classificação dos casos confirmados, fundamental para a avaliação da resistência primária e adquirida.

PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS¹⁴: Realizado no laboratório de referência estadual, o LACEN. O resultado das baciloscopias para confirmação do diagnóstico dos sintomáticos respiratórios examinados foi realizado pelos laboratórios locais, que reservavam parte da amostra e enviavam para o LACEN realizar demais exames:

¹⁴ Segundo:

- BRASIL/MS/FUNASA/CENEPI/CRPHF - , 2ª ED. Revisada e ampliada, Rio de Janeiro, 1994, 115 p.

- World Health Organization. Laboratory Services in Tuberculosis Control. Part II: Microscopy. Geneva: WHO, 1998.

- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Aziz M, Laszlo A, Rieder H, Espinal M, Wrihr A (eds). 2ª Ed. Geneva: WHO, 2003.

- BACILOSCOPIA: Método de coloração Ziehl-Neelsen.
- MÉTODO DE DESCONTAMINAÇÃO: Método de Petroff.
- CULTURA: Meio de Lowenstein Jensen.
- IDENTIFICAÇÃO DOS ISOLADOS: Prova da niacina ou da sonda genética.
- TESTE DE SENSIBILIDADE: Método das Proporções.

Um sistema de controle de qualidade dos procedimentos laboratoriais foi utilizado para garantir confiabilidade e comparabilidade entre países. O laboratório de referência nacional foi o laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (RJ), enquanto o Laboratório de Referência Supranacional foi um dos laboratórios pertencentes à rede da OMS/IUATLD e situava-se na Argentina (Protocolo II INRDTB, 2005).

Definição de variáveis:

As variáveis sexo, idade, residência, tratamento prévio e estado sorológico para HIV serão estudadas para cada forma de resistência, conforme descrito abaixo:

Resistência Primária: presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente que nunca foi tratado para TB ou que foi tratado por menos de 30 dias.

Resistência pós-primária, secundária ou adquirida: presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente tratado para TB por 30 dias ou mais.

Plano de análise

- 1) Análise descritiva da resistência e a distribuição na população do estudo de acordo com as variáveis disponíveis.

2) Cálculo da prevalência de resistência primária e adquirida entre os casos TB (**nº de casos resistentes/ total de casos X 100**) com os respectivos intervalos de confiança.

3) As prevalências serão calculadas segundo as seguintes características:

- sexo e faixa etária
- tratamento anterior contra a TB
- estado sorológico para HIV

4) Serão analisadas as associações existentes através dos cálculo da estimativa das razões de prevalência para os fatores demográficos

A análise estatística será executada com o software estatístico STATA versão 9.0.

Aspectos éticos

- A pesquisa foi aprovada pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa e pelo Comitê de Ética em Pesquisa/SESAB.

- As unidades de saúde selecionadas participaram do estudo após assinatura de Termo de Anuência dos Secretários Municipais de Saúde ou Gerentes das Unidades de Saúde.

- As entrevistas foram realizadas após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A recusa não interferiu na assistência demandada pelo usuário do serviço de saúde.

- O teste sorológico para HIV foi oferecido a todos os pacientes mediante aconselhamento pré e pós-teste realizado voluntariamente, não se constituindo em condição para inclusão no estudo.

Cronograma

Atividade	Abr/2009	Mai/2009	Jun/2009	Jul/2010	Ago/2010	Set/2010
Aulas e Oficinas de Pesquisa orientada	X	X	X	X	X	
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X
Redação do Projeto	-	-	-	X	X	X
Atividade	Out/2009	Nov/2009	Dez/2009	Jan/2010	Fev/2010	Mar/2010
Qualificação do projeto	X					
Tabulação e análise dos dados	X	X	X			
Redação do relatório final				X	X	X
Apresentação Dissertação						X

Referências:

1. BALDEVIANO VC. Perfis genéticos (RFLP-*is6110*) y resistencia a drogas em aislamientos de *m. tuberculosis* de pacientes internados em un hospital referencial del Callao, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2003; 20 (2).
2. BARRETO, ML, CARMO, EH. Determinantes das condições de saúde e problemas prioritários no país. Caderno da 11ª Conferência Nacional de Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2000, PP. 235-259
3. BARROSO, EC. et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. J Pneumol 29(6), nov-dez de 2003
4. BARROSO, EC. et al. Prevalência da tuberculose multirresistenten no Estado do Ceará, 1990-1999. J Pneumol 27(6) – nov-dez de 2001.
5. BRAGA JU, BARRETO AMW, HIJJAR MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte I – Aspectos metodológicos. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 2002, Vol. 10(1): 65-73.

6. _____. Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte II: Validade e Confiabilidade das Medidas. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro, 2002, Vol.10(2): 71-77.
7. _____. Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais Resultados. Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro , 2003; Vol.11(1): 76-81.
8. CAMINERO, J. Guía de La Tuberculosis para Médicos Especialistas. UICTER, feb 2003.
9. CAMPOS, HS. *Mycobacterium tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? Boletim de Pneumologia Sanitária, Rio de Janeiro , 1999, Vol. 7(1): 51-64.
10. DALCOLMO,MP, ANDRADE, MKN, Picon, PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev Saúde Pública 2007; 41(Supl. 1):34-42.
11. DYE, C, ESPINAL, MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? Proceedings of The Royal Society B 268, 45-52. 2001.
12. ESPINAL, M. A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. INT J TUBERC LUNG DIS, Volume 5, Nº 10, Outubro 2001 , pp. 887-893(7).
13. FAUSTINI A, HALL , AJ, PERUCCI , CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax 2006;61:158–163
14. GOMES, RDM. Tuberculose Multirresistente. 2008. 121 f. Dissertação de Mestrado em Medicina. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Portugal.
15. HERNÁNDEZ, JE, MURCIA, MI., DE LA HOZ, F. Epidemiología Molecular de la Tuberculosis en Bogotá en Aislados Clínicos obtenidos durante 11 Años. Rev. salud pública, Feb 2008, vol.10, no.1, p.126-136. ISSN 0124-0064.
16. MARCONE E, P. Aplicaciones de la biología molecular en el programa nacional de tuberculosis de Chile: ¿Lujo o necesidad? Rev. chil. enferm. respir., Santiago, v. 22, n. 3, setembro 2006 .
17. MARTÍNEZ, JI et al. Patrones de transmisión de la tuberculosis en un área sanitaria de Madrid. Rev Esp Salud Pública, N.º 5 - Septiembre-Octubre 2003; 77: 541-551.

18. MATOS, ED et al. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Patients in a Tertiary Hospital in Bahia. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2007;11(3):331-338.
19. MELO, FAF. et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36(1):27-34, jan-fev, 2003.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica. CRPHF. Projeto MSH. Rio de Janeiro, 2007.
21. _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose. Brasília, 2005.
22. MONTEIRO, PC.; GAZETTA, CE. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais do controle da tuberculose em um Hospital Escola - 1999 a 2004. Arq Ciênc Saúde 2007 abr-jun;14(2):99-106.
23. MONTORO, E. et al. Tuberculose droga-resistente em Cuba. Resultados dos três projetos globais. Tuberculosis (2006) 86, 319–323.g
24. NASCIMENTO, DR. As pestes do século XX – tuberculose e AIDS NO Brasil, uma história comparada. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2005. 196 p.
25. NATAL, S. Emergência da Resistência às Drogas. Boletim de Pneumologia Sanitária - Vol. 10, Nº 2 - jul/dez – 2002.
26. OLIVEIRA, HB. e MOREIRA FILHO, DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 7(4), 2000.
27. ROZMAN LM; SANTO, AH; ROZMAN, MA. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. Cad. de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(5):1051-1059, mai, 2007.
28. SILVA JÚNIOR, JB, CARMO, EH, BARRETO, ML,. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. Epidemiologia e serviços de Saúde, 2003; 12(2): 63-75.
29. SOUZA, MB, ANTUNES, CMF, GARCIA GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. J Bras Pneumol. 2006;32(5):430-7.
30. VENDRAMINI, SHF. et al. Aspectos epidemiológicos atuais da tuberculose e o impacto da estratégia DOTS no controle da doença. Rev Latino-am Enfermagem 2007 janeiro-fevereiro; 15(1).

31. VIEIRA,RCA et al. Perfil Epidemiológico dos Casos de Tuberculose Multirresistente do Espírito Santo. Rev Bras Epidemiol 2007; 10(1): 56-65.
32. VILARIÇA, AS, GOMES, C., PINA, J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente – epidemiologia e factores preditivos. Revista Portuguesa de Pneumologia, Vol XIV, N.º 6, Novembro/Dezembro 2008.
33. WORLD HEALTH ORGANIZACION. Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. May 2007.
34. _____. Anti-Tuberculosis Drug Resistance In The World. Fourth Global Report.2008.
35. _____. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009.
36. XAVIER, MIM, BARRETO, ML. Tuberculose na cidade de Salvador, Bahia, Brasil: o perfil na década de 1990. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(2):445-453, fev, 2007.