DIÓGENES COELHO JÚNIOR

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE TUBERCULOSE RESISTENTE DIAGNOSTICADOS NO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 2012 A 2017

Monografia para conclusão de Residência Médica em Infectologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Orientadora: Prof. Dra. Giselle Burlamaqui Klautau
Coorientadora: Prof. Ms. Roberta Figueiredo Cavalin

São Paulo
2020

Aos pacientes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas,
por terem compartilhado suas chagas e seu viver,
essenciais para a formação do eu médico, infectologista e humano.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Giselle Klautau, eterna orientadora da infectologia e da vida, cujos ensinamentos extrapolaram o academicismo e se tornaram um exemplo de humanidade e luta.

À Roberta Cavalin, por me guiar e iluminar muito do que aqui se construiu. Obrigado por apostar nesse projeto, que muito me ensinou.

À Dra. Maria Josefa Penon Rujula (Pepita), Dra. Inês Kazue e Dra. Laedi Alves, médicas do CVE, e à Rosa Marcusso, pelo carinho e dedicação na elaboração do projeto, além de fornecimento e análise dos dados, que aqui se concretizam em um trabalho que busca acrescentar na saúde coletiva do estado de São Paulo.

À banca examinadora, Dra. Ana Angélica e Dr. Éder Gatti, por dedicar seu conhecimento e acrescentar neste trabalho que traz consigo o ponto final de três anos de residência e as reticências de uma vida que está por vir.

À Letícia, meu amor, companheira dessa e outras vidas, pela cumplicidade, apoio e carinho nas decisões fáceis e nas desbravadoras. Obrigado pelo exemplo de luta e determinação, que se tornou a luz que ilumina o meu caminho nas horas mais difíceis. A você toda gota de sangue quente que passa por esse coração!

Aos meus pais e irmão, pelo amor e apoio, sempre lado a lado com a tristeza pela distância que um dia há de se resumir em um sentimento de que valeu a pena essa saudade.

À Ritalina e Frida, pequenos seres que bagunçam a rotina e tornam o dia a dia mais feliz, exemplos de companheirismo e amor eterno, repletos de uma inocência que nada no mundo é capaz de tirar.

À família Emiliana, amigos e companheiros, exemplos de cumplicidade na luta sem fim. Vocês, nestes três anos, foram capazes de me mostrar que a compreensão do outro extrapola qualquer barreira e que não há leão no mundo que deva nos impedir de proporcionar o que nossos pacientes merecem.

Aos médicos do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em especial à Dra. Mônica, Dra. Ana Paula, Dra. Cláudia Hasegawa, Dra. Juçara, Dra. Aline Ibanês, Dr. Ivan, Dr. Wladimir Queiroz, Dr. Vladimir Silva, Dr. José Ângelo, Dr. Marcos Vinícius e Dr. Jamal, por terem compartilhado seus saberes e seu viver. Carrego um pouco de cada, que muito se tornou nessa trajetória.

"Após quase quatro horas de espera, Heitor foi avaliado por um médico que não o cumprimentou e que tampouco se apresentou, e que se limitou a interrogá-lo com meia dúzia de perguntas, encaminhando-o, em seguida, para “bater uma chapa do pulmão” e fazer um “exame do catarro”. Ademais, o “Dr.” havia lhe colocado uma máscara de pano, com a recomendação, lacônica, de que a mesma não deveria ser retirada, pois servia para “proteger o pessoal do hospital”. O homem Heitor sentiu-se esmagado."
(Rodrigo Siqueira Batista)

RESUMO

A tuberculose (TB), ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é considerada, uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes, um grande agravo de saúde pública e uma emergência mundial, com taxas de resistência medicamentosa alarmantes. O risco de uma pessoa adoecer após contato com um doente depende de múltiplos fatores endógenos, como a resposta imune, idade, comorbidades, medicações em uso e coinfecções. A resistência do *M. tuberculosis* aos medicamentos é ocasionada por mutações cromossômicas espontâneas e em pequenas proporções, com causa multifatorial. Neste contexto, as estratégicas do Ministério da Saúde vão ao encontro da *End TB Strategy* da Organização Mundial de Saúde, com o objetivo de reduzir o peso da doença até 2015. Este trabalho se justifica pela necessidade de melhor conhecimento das características do grupo populacional com TB resistente no estado de São Paulo, Brasil, e possui como objetivo principal Identificar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com TB resistente. Foram analisadas as notificações de TB resistente no estado de São Paulo diagnosticadas entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, obtidas no Sistema de Controle de Pacientes com TB. Foi identificada uma população predominantemente do gênero masculino, entre 30-39 anos, com baixa escolaridade, cor preta ou parda, em sua maioria casos novos, 71% bacilíferos, com alta prevalência de drogadição (25%), alcoolismo (26%), tabagismo (19%), infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (18%) e com Síndrome da Imunodeficiência Humana (17%), sendo 347 em privação de liberdade. As maiores resistências observadas foram à Isoniazida (74%) e à Rifampicina (33%). Foi elaborado mapa coroplético do Estado de São Paulo, demonstrando maior concentração nas regiões próximas à capital, e mapa da cidade de São Paulo, com distribuição heterogênea dos casos. Este trabalho apontou que a compreensão do perfil epidemiológico é essencial para um adequado direcionamento de ações, bem como o reconhecimento de populações chave e com alto risco de adoecimento.

Palavras-chave: Tuberculose resistente. São Paulo. Perfil epidemiológico. Epidemiologia. *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is considered one of the most prevalent infectious diseases, a major public health problem and a worldwide emergency, with alarming drug resistance rates. The risk of a person becoming ill after contact with a sick person depends on multiple endogenous factors, such as the immune response, age, comorbidities, medications in use and co-infections. *M. tuberculosis* resistance to drugs is caused by spontaneous chromosomal mutations in small proportions, with a multifactorial cause. In this context, the Ministério da Saúde strategies meet the World Health Organization's End TB Strategy, with the aim of reducing the burden of the disease by 2015. This paper is justified by the need for better knowledge of the characteristics of the population group with TB resistant in the state of São Paulo, Brazil, and its main objective is to identify the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with resistant TB. We analyzed notifications of resistant TB in the state of São Paulo diagnosed between January 2012 and December 2017, obtained from the *Sistema de Controle de Pacientes com TB*. A predominantly male population was identified, between 30-39 years old, with low education, black or brown, mostly new cases, 71% bacilliferous, with a high prevalence of drug addiction (25%), alcoholism (26%), smoking (19%), infected with the Human Immunodeficiency Virus (18%) and with Human Immunodeficiency Syndrome (17%), with 347 being deprived of freedom. The greatest resistance observed was Isoniazid (74%) and Rifampicin (33%). A choroplethic map of the State of São Paulo was prepared, showing a greater concentration in the regions close to the capital, and a map of the city of São Paulo, with a heterogeneous distribution of cases. This paper pointed out that the understanding of the epidemiological profile is essential for an adequate targeting of actions, as well as the recognition of key populations and with high risk of illness.

Keywords: Resistant tuberculosis. Sao Paulo. Epidemiological profile. Epidemiology. Mycobacterium tuberculosis

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fluxograma para seleção da população ……..…… 34

FIGURA 2 - Mapa coroplético do Estado de São Paulo com distribuição das notificações de TB resistente de 2012 a 2017 de acordo com o número de casos em cada município ……..……. 49

FIGURA 3 - Mapa coroplético do município de São Paulo com distribuição das notificações de TB resistente de 2012 a 2017 de acordo com o número de casos em cada subdistrito …….. 50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com faixa etária ……..… 35

TABELA 2 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com cor ……..……..… 36

TABELA 3 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com tipo de caso ……..……..… 38

TABELA 4 - Perfil de sensibilidade às drogas observada nas notificações ……..… 45

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com gênero …..…….……..… 36

GRÁFICO 2 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com cor …..……..… 37

GRÁFICO 3 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com escolaridade …..……..……..… 37

GRÁFICO 4 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com sequência de tratamento …..……..… 38

GRÁFICO 5 - Resultado da baciloscopia de escarro em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ……..… 39

GRÁFICO 6 - Resultado de cultura de escarro em porcentagem observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ……..… 40

GRÁFICO 7 - HIV observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 …..…….……..… 41

GRÁFICO 8 - AIDS observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 …..…….……..… 41

GRÁFICO 9 - Diabetes observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 …..……..… 42

GRÁFICO 10 - Alcoolismo observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 …..……..… 42

GRÁFICO 11 - Transtorno mental observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 43

GRÁFICO 12 - Drogadição observada em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 43

GRÁFICO 13 - Tabagismo observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 44

GRÁFICO 14 - Distribuição do tipo de resistência observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 45

GRÁFICO 15 - Perfil de sensibilidade à Rifampicina observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 46

GRÁFICO 16 - Perfil de sensibilidade à Isoniazida observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 46

GRÁFICO 17 - Perfil de sensibilidade à Pirazinamida observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 47

GRÁFICO 18 - Perfil de sensibilidade ao Etambutol observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 47

GRÁFICO 19 - Perfil de sensibilidade à Estreptomicina observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017 ….. 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BK	Bacilo de Kock
CEP	Código de Endereçamento Postal
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”
DOTS	Directly Observed Treatment Short-course
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MDR	Multidrogarresistência
MNT	Micobactéria não tuberculose
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
Plano Nacional	Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública
PETB-SP	Plano de Eliminação da Tuberculose do Estado de São Paulo
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
Prodesp	Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RR	Resistência à Rifampicina
SES-SP	Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose
TB-MR	Tuberculose multiresistente
TB-MDR	Tuberculose multidrogarresistente

TB-RR	Tuberculose com resistência à Rifampicina
TBWEB	Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para diagnóstico da Tuberculose
XDR	Resistência extensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15

1.1 Transmissão 16

1.2 Risco de adoecimento 16

1.3 Diagnóstico da TB 17

1.4 Diagnótico da TB resistente 17

1.5 Mecanismos de resistência 18

1.6 Classificação da resistência 19

1.7 Tipos de resistência de acordo com o perfil de sensibilidade 19

1.8 Causas de resistência às drogas 19

1.9 História da TB no Brasil 21

1.10 Politicas públicas de combate à TB no Brasil 22

1.10.1 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose 24

1.11 Aspectos epidemiológicos da TB no Brasil 25

1.12 Vigilância e aspectos epidemiológicos da TB no estado de São Paulo 26

1.12.1 Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo 27

1.13 Vigilância e aspectos epidemiológicos da TB no município de São Paulo28

2 JUSTIFICATIVA 29

3 OBJETIVOS 30

3.1 Objetivo principal 30

3.2 Objetivos secundários 30

4 METODOLOGIA 31

4.1 Delineamento do estudo 31

4.2 População do estudo 31

4.3 Banco de dados 31

4.4 Cenário de estudo 32

4.5 Análise descritiva da população 32

4.6 Análise espacial dos dados 32

4.7 Aspectos éticos 33

5 RESULTADOS 34

5.1 Análise descritiva da população 35

5.1.1 Comorbidades 40

5.2 Análise da distribuição espacial das notificações **48**
5.2.1 Estado de São Paulo *48*
5.2.2 Município de São Paulo *49*
REFERÊNCIAS **56**

1 INTRODUÇÃO

"Febre, hemoptise, dispnéia e suores noturnos.
A vida inteira que podia ter sido e que não foi.
Tosse, tosse, tosse."
(MANUEL BANDEIRA)

A Tuberculose (TB) possui como agente etiológico qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis: M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canetti, M. microti, M. pinnipedi e M. caprae* (Brasil, 2019a). O principal reservatório do *M. tuberculosis* é o ser humano, mas também pode ser encontrado em primatas, aves, gado bovino e outros mamíferos (VERONESI E FOCACCIA, 2015).

A espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch (BK), um bacilo fino, ligeiramente curvo, que mede de 0,5 a 3 μm e que possui como uma de suas principais características ser um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (BRASIL 2019a). É um microorganismo aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano) e com baixa permeabilidade, capaz de ocasionar baixa efetividade da maioria dos antibióticos, bem como facilitar sua sobrevida nos macrófagos (BRASIL, 2019a).

A TB é considerada, desde a antiguidade, como uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes. Apesar da descoberta de tratamento eficaz e específico, há cerca de 50 anos, segue como grande agravo de saúde pública, com notoriedade mundial (BRASIL, 2007). Conhecida no século XIX como peste branca, foi capaz de levar à óbito milhares de pessoas no mundo. Já na metade do século XX, houve uma redução acentuada de sua incidência, consequente da melhoria das condições básicas de vida. Porém, ocorreu um novo aumento de casos à partir da década de 1980, tanto pela emergência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e consequente Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), quanto pela ampliação da miséria, urbanização descontrolada, desestruturação dos serviços de saúde e dos programas de controle da TB (BRASIL, 2019a).

Nesse contexto, desde 1993, a TB é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma emergência mundial (BRASIL, 2007) e segue entre as

dez maiores causas de óbito no mundo, bem como a doença infecciosa com maior número de óbitos (WHO, 2018). Ademais, dados epidemiológicos estimados sugerem que são diagnosticados mais de 10 milhões de novos casos de tuberculose por ano, sendo que, desses, mais de um terço não é notificado (WHO, 2018).

Dados da OMS consideram a TB resistente uma crise de saúde pública. A melhor estimativa é que, em 2017, 558 mil pessoas desenvolveram TB resistente à Rifampicina, sendo que desses, 82% apresentavam TB multidrogarresistente (TB-MDR). A maioria dos casos se encontra concentrada na Índia (24%), China (13%) e a Federação da Rússia (10%). Mundialmente, em 2017, 3,5% dos novos casos de TB e 18% dos casos anteriormente diagnosticados apresentaram resistência medicamentosa. As proporções mais altas (> 50% em casos tratados anteriormente) estão em países da Antiga União Soviética. Entre os casos de TB com multidrogarresistência (MDR), em 2017, 8,5% foram estimados ter TB extensivamente resistente a medicamentos (WHO, 2018).

As estimativas identificam a tuberculose como uma ameaça global a ser enfrentada, com necessidade de implementação progressiva de ações que busquem o seu controle (WHO, 2019).

1.1 Transmissão

A principal via de transmissão da TB é por via aérea, a partir da inalação de núcleos secos de partículas contendo bacilos expelidos pela tosse, fala ou espirro do doente com TB ativa de vias respiratórias (pulmonar ou laríngea) (BRASIL, 2011). A principal fonte de infecção são as pessoas doentes e com baciloscopia positiva, enquanto as pessoas com baciloscopia negativa, apesar de cultura positiva, e as pessoas com formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença de forma efetiva (BRASIL, 2011).

1.2 Risco de adoecimento

O risco de uma pessoa adoecer após contato com o BK depende de múltiplos fatores endógenos, destacando-se a resposta imune individual, idade, comorbidades, medicações em uso, coinfecções e demais fatores (BRASIL, 2019a). Estimativas apontam que cerca de 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M.*

tuberculosis irão adoecer, sendo metade nos dois primeiros anos seguintes ao contato e a outra metade ao longo de sua vida (BRASIL, 2019a).

Neste contexto, segundo Zumla (2010):

> Os desafios colocados pela infecção pelo *M. tuberculosis*, sua história natural, suas interações com o sistema imunológico e seus mecanismos de evasão exigem investimentos mais sérios para pesquisas científicas básicas. É assustador a tarefa de desvendar os mistérios dos mecanismos de sobrevivência desenvolvidos pelo *M. tuberculosis* para superar a resposta imune humana e seu uso bem-sucedido da população humana para sobreviver e prosperar ao longo de séculos.

1.3 Diagnóstico da TB

A TB pode se apresentar de múltiplas formas e acometer vários órgãos, sendo o acometimento pulmonar a principal apresentação e a com maior relevância em saúde pública. O diagnóstico de TB é amplo, variável de acordo com a forma clínica, com possibilidade de investigação por meio de exames bioquímicos, moleculares, bacteriológicos, histopatológicos e por critérios clínicos radiológicos (BRASIL, 2019a).

Ademais, no contexto do diagnóstico rápido da TB, a técnica de espectrometria de massa com fonte de ionização e dessorção a laser assistida por matriz e analisador de tempo-de-voo (MALDI-TOF), uma técnica revolucionária e ainda sob estudos, tem se demonstrado uma ferramenta alternativa, com abordagem inovadora e promissora. Pela sua rapidez, é a esperança de um método auxiliar para uma intervenção terapêutica oportuna e apropriada (VEMU, 2017).

1.4 Diagnótico da TB resistente

Para identificação de TB resistente, a OMS recomenda testes genotípicos baseados em amplificação de ácidos nucléicos, com destaque para o Xpert® MTB/ RIF, um teste rápido e automatizado, capaz de extrair e amplificar a detecção do *M. tuberculosis* e de resistência à Rifampicina, e testes fenotípicos, como a cultura e elaboração de testes de sensibilidade (WHO, 2015).

Apesar dos avanços, o diagnóstico rápido da TB resistente ainda é um desafio e, neste contexto, o sequenciamento completo do genoma da *M. tuberculosis* emerge como um novo método diagnóstico para prever com segurança a resistência medicamentosa, com esperança de grande impacto no controle da TB e da TB

resistente em regiões endêmicas (JABBAR, 2019). Entretanto, o sequenciamento genômico ainda é um desafio, visto a ausência de técnica molecular com sensibilidade ideal, principalmente nos pacientes paucibacilíferos, falta de conhecimento de todas as mutações que ocasionam resistência, impossibilidade de elaboração de ensaios moleculares abrangentes e a própria limitação técnica quanto a inclusão de mutações nas plataformas moleculares (COHEN, 2019).

1.5 Mecanismos de resistência

A resistência da *M. tuberculosis* aos medicamentos antituberculose é ocasionada por mutações cromossômicas espontâneas e em pequenas proporções (PIUBELLO, 2018). Por outro lado, a exposição ao tratamento com medicamentos antituberculose impõe seleção de pressão sobre as populações de *M. tuberculosis*, resultando em: uma redução dos bacilos, na reprodução vantajosa de mutantes resistentes a medicamentos e no surgimento de resistência a medicamentos. Com algumas exceções, uma mutação causa resistência a apenas um medicamento ou grupo de medicamentos. A resistência, a duas ou mais drogas, é causada por mutações sequenciais em diferentes genes. Regimes inadequados, uso de doses inferiores às recomendadas, baixa qualidade do medicamento e baixa adesão ao tratamento é comumente associada ao surgimento de resistência a medicamentos (PIUBELLO, 2018).

Apesar do tratamento adequado, evidências recentes indicam que a concentração sérica e tecidual de antibióticos, devido à própria variabilidade farmacocinética, é um importante fator indutor de resistência (DHEDA, 2018). Dessa maneira, a presença de cavitações pulmonares, por exemplo, pela baixa concentração das drogas em seu sítio, aumenta em cinco vezes o risco de resistência medicamentosa do *M. tuberculosis* (DHEDA, 2018).

Torna-se, portanto, importante destacar que há a teoria de que as mutações que levam a resistência diminuem a virulência do *M. tuberculosis*, fazendo com que as cepas resistentes sejam menos facilmente transmitidas (DHEDA, 2017). Porém, trabalhos recentes tem demonstrado que a ocorrência de mutações adicionais, subsequentes ou coincidentes com as mutações que induzem resistência, tem ocasionado efeito compensatório à deleção, restaurando a capacidade de crescimento e virulência do *M. tuberculosis* resistente (DHEDA, 2017).

1.6 Classificação da resistência

Segundo Brasil (2019a), as formas de resistência podem ser:

- Resistência natural – surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo (ver capítulo Tratamento).
- Resistência primária – verifica-se em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes.
- Resistência adquirida ou secundária – verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos.

1.7 Tipos de resistência de acordo com o perfil de sensibilidade

Conforme Piubello (2018), o padrão de resistência do *M. tuberculosis* às drogas, de acordo com o teste de sensibilidade, pode ser classificado como:

- Monorresistência - resistência a um fármaco antituberculose de primeira linha.
- Polirresistência - resistência a mais de um fármaco antituberculose de primeira linha, desde que não seja à rifampicina e isoniazida.
- Multidrogarresistência (MDR) - resistência à pelo menos Rifampicina e Isoniazida.
- Resistência extensiva (XDR) - resistência à rifampicina e isoniazida, além de resistência a uma fluoroquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).
- Resistência à Rifampicina (RR) - resistência à rifampicina detectada após métodos fenotípicos ou genotípicos, com ou sem resistência à outras drogas anti tuberculose. Inclui qualquer resistência, seja monorresistência, polirresistência, MDR e XDR.

1.8 Causas de resistência às drogas

A resistência às drogas antituberculose é de causa multifatorial, com fatores advindos de condições dos trabalhadores de saúde, dos pacientes e dos medicamentos utilizados no tratamento. Entre essas, pode-se destacar guidelines

inapropriados, bem como a não aderência e pouco treinamento à utilização dos mesmos, além de drogas de baixa qualidade, armazenamento inadequado dos medicamentos, indisponibilidade de fármacos, não aderência adequada ao tratamento por parte dos pacientes, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, tratamento assistido inadequado, uso/abuso de drogas, baixa absorção intestinal de medicamentos oriundos de condições individuais (PIUBELLO, 2018).

Segundo Dalcomo (2007):

> Dos quatro mecanismos conhecidos pelos quais se dá resistência bacteriana (conjugação, transformação, transdução e mutação), o *M. tuberculosis* adquire resistência aos fármacos apenas por mutação. A resistência à isoniazida se deve à da mutação mais freqüentemente observada no gene katG e para resistência à rifampicina, no gene rpoB. Recentes estudos envolvendo técnicas de biologia molecular têm sido de grande relevância, tanto para a compreensão de mecanismos de transmissão e virulência do bacilo como para a abertura de novos caminhos para o diagnóstico e intervenções terapêuticas.

A terapia inadequada ou interrompida é capaz de levar a resistência aos antibióticos por meio da seleção de cepas resistentes por múltiplos fatores. Isso favorece a transmissão de bactérias resistentes, sendo compreendida como o principal mecanismo de perpetuação da tuberculose resistente e contribuindo diretamente com a existência de uma epidemia de tuberculose resistente no mundo (FOX, 2017).

Neste contexto, segundo Brasil (2018):

> O problema do abandono persistente do tratamento da TB sensível ou resistente merece ser mais bem avaliado, e deve envolver profissionais de saúde (incluindo a saúde mental), sociedade civil, profissionais do Judiciário e outros setores do Governo, principalmente porque abandonos sucessivos e/ou recusas reiteradas em submeter-se aos tratamentos preconizados podem levar ao desenvolvimento de bacilos extensivamente resistentes. A associação com uso de drogas ilícitas e alcoolismo muitas vezes está presente. Estratégias diferenciadas devem ser adotadas, visto que os pacientes colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, que poderão causar uma doença praticamente incurável, até que novos medicamentos sejam disponibilizados.

Sendo assim, pesquisas por tratamentos mais curtos, baratos e toleráveis para a tuberculose resistente deveriam ser compreendidos como prioridade frente às políticas de tratamento isolado de tuberculose sensível (KENDALL, 2015).

1.9 História da TB no Brasil

Estudos arqueológicos já apontaram a presença de DNA de *M. tuberculosis* em múmia, encontrada na região do Peru, que morreu há cerca de 1.100 anos a.C (MACIEL, 2012). Entretanto, as evidências sugerem que a tuberculose chegou no continente americano há cerca de 10.000 anos, possivelmente há 20.000 anos, atingindo proporções epidêmicas na América do Sul há 1.500 anos, progredindo da América Andina para o norte (DANIEL 2000). Essa epidemia parece ter se amenizado temporalmente, permitindo a reintrodução da doença com a invasão européia do período colonial (DANIEL, 2000).

Evidências sugerem que Padre Manuel da Nóbrega seja, sabidamente, o primeiro europeu com tuberculose clínica a chegar no Brasil, em 1549 (MACIEL, 2012). A descrição clínica da doença pode ser encontrada em cartas enviadas a Portugal, em 1555, por Inácio Loyola e, em 1584, por José de Anchieta, com descrição do surgimento de tosse com escarro hemoptóico e febre, após a catequização indígena (MACIEL, 2012).

Entretanto, observa-se que a doença começou a ganhar notoriedade governamental apenas durante o período do Brasil Império, na qual a taxa de mortalidade por TB foi de 1/150 habitantes no ano de 1855 (CAMPOS, 2001). Seguindo o que ocorreu na Europa, a TB passou a ser realidade na maior parte das grandes cidades, correlacionada com as más condições sanitárias e à pobreza, fazendo com que as primeiras políticas sanitárias para seu controle começassem a ser adotadas em 1870, seguindo os interesses políticos e econômicos da elite brasileira (MACIEL, 2012). Apesar das medidas adotadas, a progressão da doença tomou proporções que fizeram com que a TB fosse a principal causa de morte no Rio de Janeiro no início do século XX (MACIEL, 2012).

Ainda no final do século XIX, dada a insuficiência governamental nas políticas para controle da TB, foram fundadas Ligas, tais como a Liga Brasileira Contra a Tuberculose e a Liga Paulistana Contra a Tuberculose, que atuaram ativamente na propagação das medidas de controle da doença, baseadas nos pilares de estímulo a criação de sanatórios, dispensatórios e preventórios, campanhas de educação sanitária e atendimento aos pobres (MACIEL, 2012 e HIJJARi, 2011).

A participação efetiva do estado no controle da doença se iniciou apenas no início do século XX, através de medidas estipuladas por Oswaldo Cruz, Diretor Geral

de Saúde Pública (MACIEL, 2012). Apesar disso, as altas taxas de morbimortalidade perpetuaram até meados do século XX, quando foi iniciada a terapia farmacológica, retornando na década de 80 após o surgimento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) (MACIEL, 2012).

No Brasil, os primeiros registros de tuberculose resistente são datados da década de 50, mais precisamente nos anos 1958-1959, nos quais mais de 50% dos pacientes em tratamento no antigo Estado da Guanabara (atual município do Rio de Janeiro) possuíam *M. tuberculosis* resistente a dois ou três fármacos do esquema padrão, fenômeno posteriormente identificado em outras capitais brasileiras (DALCOLMO, 2007). Isso fez com que, a partir da década de 60, várias medidas fossem estipuladas pelo então Serviço Nacional de Tuberculose, tais como a padronização do esquema para casos novos e esquemas alternativos para casos cirúrgicos, entre outras medidas, fazendo com que houvesse sucessória queda da taxa de mortalidade e aumento da taxa de cura da doença (DALCOLMO, 2007).

1.10 Politicas públicas de combate à TB no Brasil

Em 1993, a OMS declarou a TB como uma emergência de saúde pública global, lançando a estratégica *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS) (BRASIL, 2017a). Esta estratégia é pautada nos pilares da detecção de casos por baciloscopia entre sintomáticos respiratórios; tratamento padronizado de curta duração, diretamente observado e monitorado; fornecimento regular de medicamentos; sistema de registro e informação que assegure a avaliar o tratamento e compromisso governamental com a prioridade de pautar a TB como prioridade entre as políticas de saúde (NOGUEIRA, 2006). Esta estratégia foi adotada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), em 1999, com ordenação das ações de controle no País, após a Resolução Nº 284 de 1998, na qual o Conselho Nacional de Saúde apontou como crítica a situação da TB no Brasil e à colocou como problema prioritário no país (BRASIL, 2017a).

Após esse período, o Brasil foi adotando medidas que colocaram a TB como prioridade nas políticas públicas de saúde, com o lançamento pelo Ministério da Saúde (MS) do Plano Estratégico para o controle da TB no Brasil no período de 2007-2015, após a OMS lançar a Stop TB Strategy, com o objetivo de reduzir o peso

da doença até 2015 (BRASIL, 2017a). Dando continuidade, em 2014, foi aprovada, na Assembleia Mundial de Saúde, a End TB Strategy, na qual o Brasil foi o principal proponente (BRASIL, 2017a), definindo uma redução de 95% das mortes em decorrência da TB e em 90% dos casos novos da doença até o ano de 2035, atingindo o fim da epidemia global de TB até este ano (WHO, 2016). Ainda em 2014, o MS implementou a Rede de Teste Rápido Molecular para o diagnóstico da TB (TRM-TB) na rede pública (BRASIL, 2017a), facilitando o diagnóstico da TB e contribuindo para a detecção de resistências (CAVALIN, 2018).

Neste cenário, indo de encontro com a End TB Strategy, segundo BRASIL (2019b):

> Em 2017, o MS, por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública (Plano Nacional), no qual os municípios brasileiros foram divididos em oito cenários a partir da similaridade dos contextos socioeconômicos e capacidade de implementação das ações de controle da TB associados à incidência da doença. Essa iniciativa permitiu a recomendação de ações específicas para cada cenário, considerando-se que os municípios estavam em diferentes estágios no controle da doença. Para verificar se os municípios, agrupados nos cenários, conseguiram avançar na execução das ações para o controle da doença, faz-se necessária a atualização dos indicadores segundo os cenários do Plano Nacional e, se preciso, um redirecionamento das ações.

Ademais, o Plano Nacional, com meta de atingir os objetivos propostos pela End TB Strategy até 2035, estipula a redução da incidência para menos de 10 casos por 100.000 habitantes e a redução do coeficiente de mortalidade para menos de um óbito por 100.000 habitantes (CAVALIN, 2018).

Vale, ainda, ressaltar que dentre os principais objetivos do PNCT nota-se a integração com a atenção básica, a estratégia do Programa Saúde da Família e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (BRASIL, 2019a). Sob essa lógica, a capacitação dos funcionários da atenção básica nas ações de vigilância, prevenção, controle e ações assistenciais adequadas para diagnóstico e tratamento da tuberculose é um objetivo a ser cumprido, bem como a ampliação a estratégia DOTS a todas as Unidades de Saúde dos municípios prioritários do PNCT (BRASIL, 2019a).

É relevante também se destacar que na Estratégia Saúde da Família o Agente Comunitário de Saúde (ACS) assume um posto central: reside na comunidade em que atua, é familiarizado com seus valores, costumes e linguagem,

produzindo uma união entre o uso de tecnologia/conhecimento em saúde e as crenças locais (MACIEL, 2008). Assim, o ACS é um facilitador, capaz de construir a ligação entre a população local e os serviços de saúde, além de trabalhar prevenção de doenças e promoção da saúde, como participar ativamente da estratégia DOTS e na busca ativa por sintomáticos respiratórios suspeitos para TB e contactantes de pacientes com TB ativa (MACIEL, 2008).

1.10.1 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose

Em 2004, através de convênio entre o Centro de Referência Professor Hélio Fraga, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca ,da Fundação Oswaldo Cruz, e o projeto Management Sciences for Health/Brasil, foi desenvolvido o Sistema TBMR, uma importante ferramenta para aprimorar e acompanhar as pessoas com TB multdrogarresistente, bem como permitir a realização de avaliações e pesquisas, além de controlar a logística de medicamentos específicos (BARTHOLOMAY, 2019). No ano de 2013, esse sistema foi aprimorado, recebendo o nome de Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), com capacitação de todas as unidades da federação para a sua implantação e utilização nos anos de 2012 e 2013. Com a evolução diagnóstica, possibilitou-se o monitoramento das pessoas com TB, com qualquer resistência; o controle da dispensação dos medicamentos; o fornecimento de dados epidemiomógicos brasileiros e o acompanhamento das pessoas em tratamento para micobactéria não tuberculose (MNT) (BARTHOLOMAY, 2019).

Entretanto, vale ressaltar que o estado de São Paulo notificou no SITE-TB, até outubro de 2017, apenas os casos de TBMDR, sendo os demais notificados em plataforma própria do estado (BARTHOLOMAY, 2019). Após essa data, todas as notificações das pessoas em uso de esquemas especiais passaram a ser feitas no SITE-TB (BARTHOLOMAY, 2019).

Neste contexto, vale ressaltar que, segundo Bartholomay (2019):

> Toda pessoa com TB confirmada deve ser notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Em situações nas quais se faz necessário tratamento com esquema especial, o caso deve ser encerrado no Sinan como mudança de esquema, falência ou TBDR, e notificado no SITE-TB. Profissionais das unidades de referência para TB, secundárias ou terciárias, fazem a notificação e acompanhamento desses

> casos no sistema, assim como a gestão dos medicamentos.Trata-se de uma ferramenta *online* que permite o preenchimento direto dos dados no sistema; se não por preenchimento direto, os dados são inseridos a partir de fichas de notificação e boletim de acompanhamento.As informações obtidas durante o acompanhamento do tratamento devem ser preenchidas, no mínimo, mensalmente. A transferência da notificação de pacientes entre serviços pode ser realizada pelo SITE-TB. Os profissionais cadastrados na unidade de saúde que receberá o caso visualizam a transferência do indivíduo e devem aceitá-la, acolhendo os dados e dando continuidade ao tratamento.

Além disso, o SITE-TB tem sido utilizado para o desenvolvimento de pesquisas operacionais, além de fornecer sistema dados oportunos e reveladores da situação e das proporções da TB resistente no Brasil, bem como apontar dados que qualifiquem a assistência dada aos pacientes (BASTOS, 2019 e BARTHOLOMAY, 2019).

1.11 Aspectos epidemiológicos da TB no Brasil

Foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB no Brasil no ano de 2018. Apesar de uma queda média anual de 1,0% ter sido observada entre os anos de 2009 e 2018, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016, mantendo um coeficiente de incidência de 34,8 casos/100 mil habitantes em 2018 (BRASIL, 2019b). Neste contexto, o Brasil se encontra entre os 22 países com maior carga de TB do mundo, ocupando a 20ª posição quanto à carga de doença e a 19ª posição na coinfecção TB-HIV e sendo responsável por cerca de 33% dos casos novos registrados nas Américas (BRASIL, 2017a).

A proporção de contactantes de novos casos TB pulmonar com confirmação laboratorial no Brasil, em 2018, foi igual a 53,6%, com grande diversidade entre os estados, variando de 84,3% no Maranhão até 19,6% no Amapá (BRASIL, 2019b). Quanto à realização de cultura para os casos de retratamento, apenas 31,1% dos casos de retratamento no Brasil, em 2018, realizaram cultura, sendo que apenas os estados de Roraima, São Paulo e Goiás realizaram os exames em mais de 50% dos pacientes submetidos a retratamento (BRASIL, 2019b).

No ano de 2017 a proporção de cura entre os novos casos de TB pulmonar, com confirmação laboratorial, foi de 71,4%, também com grande diversidade entre os estados, variando de 46,6% no Distrito Federal a 92,5% no Acre (BRASIL,

2019b). Entre os casos de TB-MDR e TB-RR, a taxa de cura em 2016 foi de 59,3%. Entre os estados com mais de cinco casos de TB-MDR e TB-RR, a taxa de cura variou de 90% em Minas Gerais a 30% no Amazonas (BRASIL, 2019b).

1.12 Vigilância e aspectos epidemiológicos da TB no estado de São Paulo

Dados atualizados da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) mostram que, em 2015, foram notificados 17.019 casos de TB, 872 mortes por TB e identificação de 397 casos de TB resistente, além de 1474 casos em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) e uma incidência de mais de 30 casos por 100.000 habitantes (SÃO PAULO, 2017). Ao se analisar dados dos anos 2000 a 2012, apesar do aumento nos casos notificados, a análise dos resultados da TB-MDR no estado de São Paulo revelou uma redução expressiva da mortalidade e um aumento significativo na taxa de cura e tratamentos concluídos entre os casos de TB-MDR (BOLLELA, 2016).

Em concordância com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), por ocasião da Cúpula das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável, e o consequente The End TB Strategy, em 2017, a SES-SP elaborou o Plano de Eliminação da Tuberculose do Estado de São Paulo (PETB-SP): 2018 a 2021.

Segundo São Paulo (2017), o PETB-SP tem como pilares:

1. Prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com TB
   - Diagnosticar precocemente todas as formas de TB, com oferta universal de cultura e teste de sensibilidade, incluindo o uso de testes rápidos;
   - Tratar de forma adequada e oportuna todos os casos diagnosticados de TB visando à integralidade do cuidado;
   - Intensificar as atividades colaborativas TB-HIV;
   - Intensificar as ações de prevenção;
2. Políticas arrojadas e sistemas de apoio
   - Fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados;
   - Fortalecer a articulação intra e intersetorial para garantia dos direitos humanos e cidadania nas ações de controle da doença;

- Fortalecer a participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença;

3. Intensificação da Pesquisa e Inovação;
   - Estabelecer parcerias em todos os níveis para realização de pesquisas operacionais.

Para tanto, foram propostos indicadores anuais e trimestrais para acompanhamento dos Planos Municipais do estado de São Paulo (SÃO PAULO, 2017). Entre os planos anuais, estão o número absoluto de casos novos e o coeficiente de incidência, enquanto que, entre os indicadores trimestrais, estão a porcentagem de cura, abandono, óbito e de contatos examinados , além da porcentagem de realização de teste de sensibilidade e HIV e do número de tratamentos para Infecção Latente por TB em PVHA e em menores de 15 anos (SÃO PAULO, 2017).

1.12.1 Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo

O Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWEB) foi desenvolvido pela Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (Prodesp) para a SES-SP (PRODESP, 2011). O sistema foi implantado em 2004 com o objetivo de disponibilizar uma ferramenta *online,* para controle e avaliação estatística do tratamento dos pacientes com TB diagnosticada no estado de São Paulo (PRODESP, 2011).

Neste contexto, os casos de TB, atendidos nos serviços de saúde, devem ser notificados, por meio de preenchimento da ficha de notificação compulsória de TB, e encaminhados ao responsável pela vigilância epidemiológica do serviço (SÃO PAULO, 2008). Assim, cabe ao serviço de saúde o preenchimento de impresso padronizado de notificação para todos os casos novos, retratamentos, transferências e, no caso dos hospitais, dos pacientes internados com TB (SÃO PAULO, 2008). Caso o doente já tenha cadastro no TBWEB, todos os dados deverão ser inseridos nesse mesmo registro (SÃO PAULO, 2008).

Em princípio, qualquer pessoa responsável pela vigilância epidemiológica da tuberculose pode ter autorização para notificar casos atendidos em sua área (SÃO

PAULO, 2008). A competência para as notificações deve ser decidida em comum acordo com a Divisão de Tuberculose da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (SÃO PAULO, 2008).

Conforme citado anteriormente, até outubro de 2017, o estado de São Paulo notificou no TBWEB todos os casos de TB e no SITE-TB apenas os casos de TB-MDR (BARTHOLOMAY, 2019). Após essa data, houve a interoperabilidade entre os dois sistemas e a dispensa da dupla digitação, com a migração automática dos dados dos pacientes com indicação de esquema especial de tratamento abastecidos no TBWEB para o SITE-TB, com destaque para os pacientes com TB resistente (BARTHOLOMAY, 2019).

1.13 Vigilância e aspectos epidemiológicos da TB no município de São Paulo

O município de São Paulo registrou, em 2015, 5.919 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 51,1 casos por 100.000 habitantes (SÃO PAULO, 2016). Apesar dos números altos, houve uma redução de 23,8% no coeficiente de incidência no período de 1990 a 2015, com uma queda anual de 0,7% (SÃO PAULO, 2016). A distribuição dos casos de TB no município ocorre de forma heterogênea entre as regiões, sendo que, em 2015, as Coordenadorias Regionais de Saúde Centro e Leste foram as que apresentaram as maiores incidências (SÃO PAULO, 2016).

O Coeficiente de mortalidade por TB em 2014 foi de 1,9 óbitos por 100.000 habitantes, mantendo valor maior que o do estado de São Paulo (1,8 óbitos por 100.000 habitantes) e o brasileiro (2,2 óbitos por 100.000 habitantes) (SÃO PAULO, 2016).

A taxa de testagem para HIV no município foi de 86,4% em 2015, enquanto a taxa de coinfecção TB-HIV foi de 10,4%, com destaque para a população em situação de rua, com 15,2% de coinfecção (SÃO PAULO, 2016).

Apesar da melhora dos indicadores operacionais e da organização dos serviços, a TB continua sendo um grande problema de saúde pública e uma importante causa de morbimortalidade da população no município de São Paulo, estado de São Paulo e Brasil (SÃO PAULO, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Descender dos macacos catarríneos,
Cair doente e passar a vida inteira
Com a boca junto de uma escarradeira,
Pintando o chão de coágulos sanguíneos!
(Augusto dos Anjos)

Atualmente pode-se perceber escassez de publicações com dados consolidados de TB resistente no estado de São Paulo, Brasil. Assim, o perfil clínico-epidemiológico e sócio-demográfico torna-se de difícil compreensão. Este trabalho se justifica pela necessidade de melhor conhecimento das características do grupo populacional com TB resistente, fato que contribui diretamente com as políticas públicas de saúde, para o controle da TB e para o melhor atendimento e manejo clínico desta população.

3 OBJETIVOS

Jamais há de ter ela a cor saudável
Para que a carne do seu corpo goze,
Que o que tinha esse corpo de inefável
Cristalizou-se na tuberculose.
(Cruz e Sousa)

3.1 Objetivo principal

Identificar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com TB resistente no estado de São Paulo, Brasil, entre os anos de 2012 e 2017.

3.2 Objetivos secundários

- Realizar análise descritiva do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com TB resistente no estado de São Paulo, Brasil, entre os anos de 2012 e 2017, de acordo com subgrupos a serem identificados;
- Elaborar e analisar mapas de densidade, com caracterização dos padrões de distribuição espacial da infecção por TB resistente.

.

4 METODOLOGIA

A febre me queima a fonte
E dos túmulos a aragem
Roça-me a pálida face
Mas no delírio e na febre
(Casimiro de Abreu)

4.1 Delineamento do estudo

O estudo realizado foi observacional, descritivo e retrospectivo.

4.2 População do estudo

Foi incluída no trabalho a população do estado de São Paulo com notificação de monorresistência, polirresistência, MDR, XDR e RR, com diagnóstico entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017.

4.3 Banco de dados

Os casos de tuberculose com resistência à drogas foram obtidos por intermédio do Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TBWEB), do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE) e da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, que armazena as informações da Ficha de Notificação de Tuberculose. Destaca-se que os dados do SITE-TB não foram utilizados pelo fato de terem sido notificados no sistema, até outubro de 2017, apenas os casos de TB-MDR, com interoperabilidade dentre o sistema e o TBWEB apenas após esta data.

Os bancos de dados foram solicitados à SES-SP, após fornecimento de termo de ciência pela Divisão de Controle da Tuberculose do CVE e aprovação no comitê de ética do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Foram recebidos dados de todas as notificações de TB (sensíveis, resistentes e sem dados de resistência) do estado de São Paulo, sendo inicialmente selecionadas as notificações de resistência. Em alguns casos, foram identificadas mais de uma notificação de uma mesma pessoa, observada por meio do mesmo número de Sinan, que o acompanha independentemente do número de notificações

ou tratamentos. Assim, foi selecionado apenas a primeira notificação realizada no intervalo de tempo do estudo, dado que permitiu incluir o maior número de novas notificações de resistência, bem como identificar a localização geográfica na qual a população passou a maior parte do tempo até o diagnóstico, contribuindo para uma melhor análise do perfil epidemiológicos.

4.4 Cenário de estudo

Foram analisados dados pertinentes a todo o estado de São Paulo, obtidos após notificação no TBWEB pelas instituições de saúde responsáveis pelo diagnóstico de TB resistente dos pacientes.

4.5 Análise descritiva da população

Para a análise descritiva do perfil sociodemográfico da população, foram selecionados sexo, raça/cor, faixa etária e escolaridade. Em relação aos aspectos clínicos serão analisados: forma clínica, forma de descoberta, teste de sensibilidade, resistências detectadas, diabetes associado, transtorno mental associado, população especial associada, alcoolismo associado, tabagismo associado, drogadição associada, HIV/AIDS associado, terapia antirretroviral associada, tipo de tratamento e encerramento de tratamento.

4.6 Análise espacial dos dados

Os casos com residência fixa e endereço registrado na ficha de notificação foram distribuídos espacialmente, considerando o município e, em especial na cidade de São Paulo, os subdistritos. Nesse contexto, a população em privação de liberdade não foi utilizada para a análise espacial.

Os dados foram utilizados para a construção de mapas coropléticos, com caracterização dos padrões de distribuição espacial das notificações de infecção por TB resistente.

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo foi conduzido de acordo com as normas da Resolução nº466, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, do MS.

O banco de dados, cedido pela Divisão de Tuberculose do CVE, não contém informações que possibilitem a identificação dos indivíduos e as análises do estudo foram realizadas de forma agregada.

Foi solicitada a Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de dados secundários provenientes de fichas de notificação compulsória preenchidas durante a rotina do serviço de vigilância.

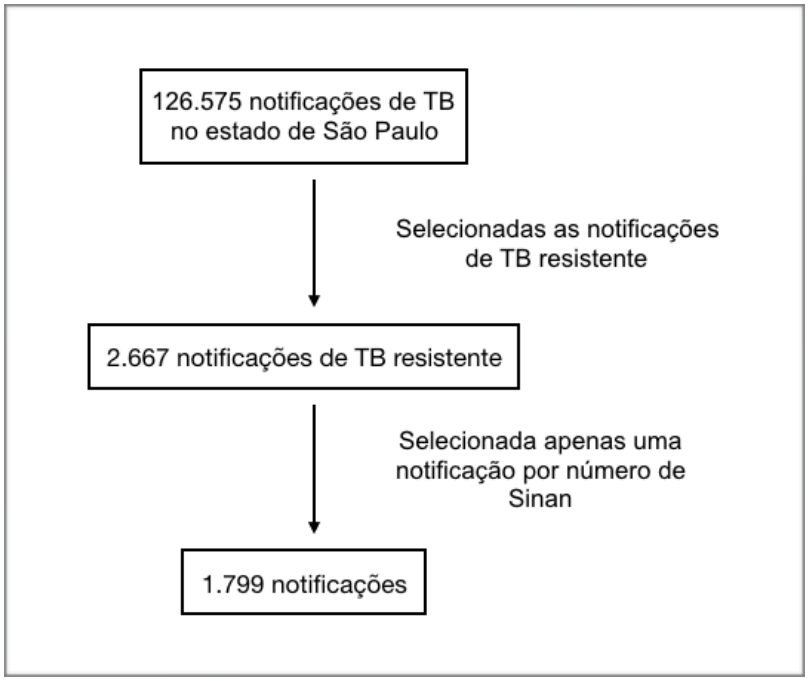
Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitês de Ética do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e de acordo com ciência e acordo da Divisão de Tuberculose do CVE da SES-SP.

5 RESULTADOS

Noite alta
Outros dormem venturosos
Eu tenso
Tusso e escarro sangue.
Os outros são felizes!
Eu, caminhando para o fim da vida
Vou jogando pela boca afora
Esponjas sanguinolentas
Dos meus apodrecidos pulmões…
(Nideval Tomé Reis)

Foram recebidos dados de todas as notificações de TB (sensíveis, resistentes e sem dados de resistência) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, totalizando 126.575 notificações. Dentre eles, 2.667 foram selecionados por haver notificação de resistência. Após a manutenção de apenas uma notificação por Sinan, foram selecionados para o estudo um total de 1.799 notificações (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma para seleção da população



5.1 Análise descritiva da população

A idade média da população foi de 38,31 e mediana de 37 anos. A faixa etária mais frequente foi a 30-39 anos, com um total de 508 pessoas, seguida da faixa de 20-29 anos, com 467 pessoas (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com faixa etária

Faixa Etária	N Notificações
< 1	3
1-4	1
5-9	1
10-14	5
15-19	67
20-29	467
30-39	508
40-49	364
50-59	251
60-69	102
70-79	23
> 80	7
Total	1799

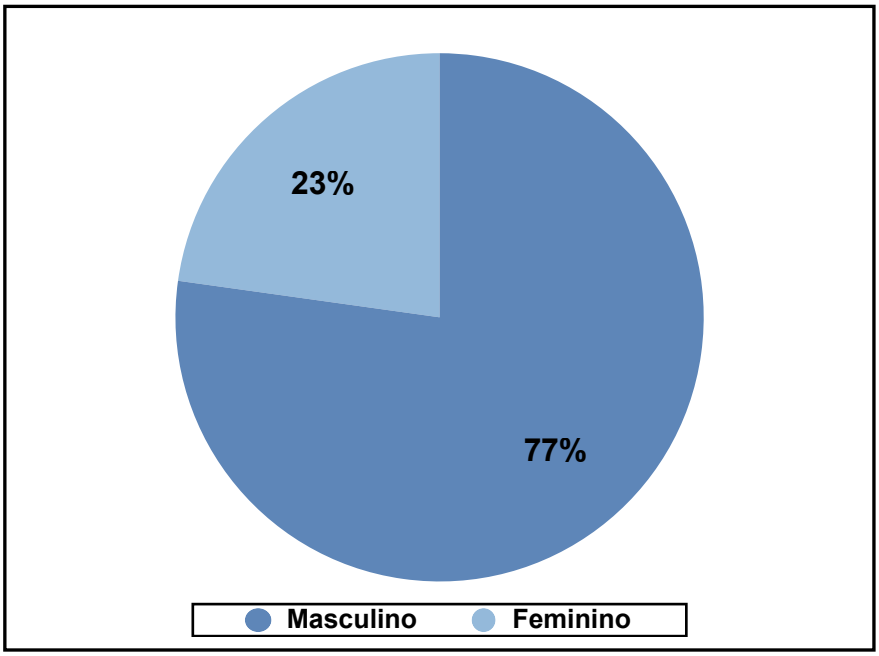
Fonte: TBWEB

A população foi, em sua maioria, do gênero masculino, correspondendo à 77% da população estudada (Gráfico 1).

A cor branca foi predominante, com 781 notificações, seguida pelas cores parda, com 608 notificações, e preta, com 211 notificações, bem como com 177 notificações sem preenchimento deste campo (Tabela 2). Ademais, desconsiderando as notificações sem preenchimento do campo cor, a cor branca corresponde a 48,2% das notificações, seguido pela cor parda, com 37,5%, e a cor preta, com 13% (Gráfico 2).

A maioria da população notificada possui de 4 a 7 anos de estudo, totalizando 585 notificações, seguido por 8 a 11 anos, correspondendo a 573 notificações. Importante ressaltar que houvera 324 notificações com o campo preenchido como ignorado ou mantido sem preenchimento (Gráfico 3).

Gráfico 1 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com gênero



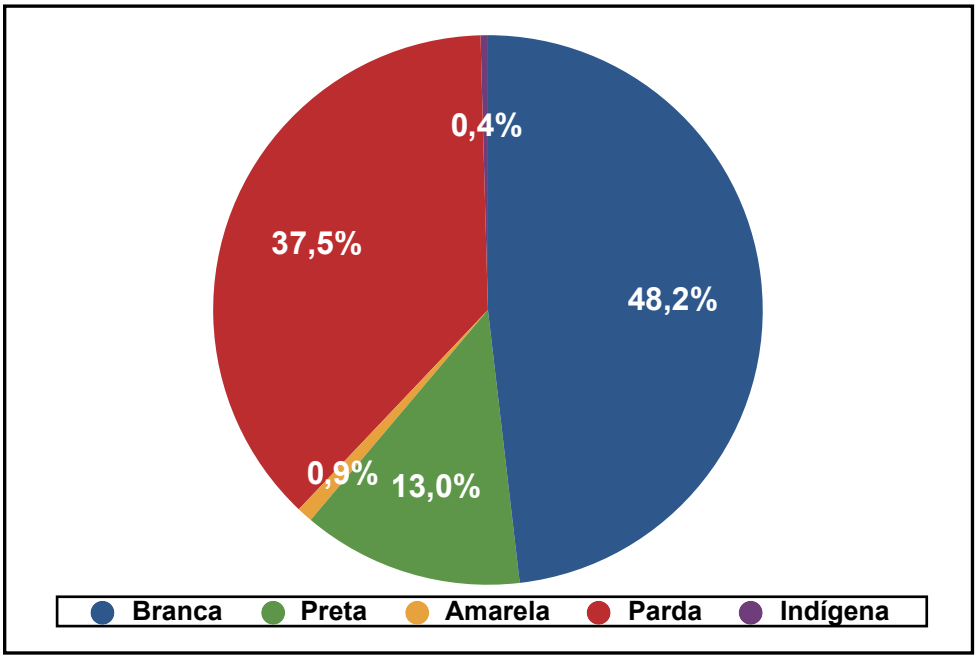
Fonte: TBWEB

Tabela 2 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com cor

Cor	Nº Notificações
Branca	781
Preta	211
Amarela	15
Parda	608
Indígena	7
Ignorado	177
Total	1799

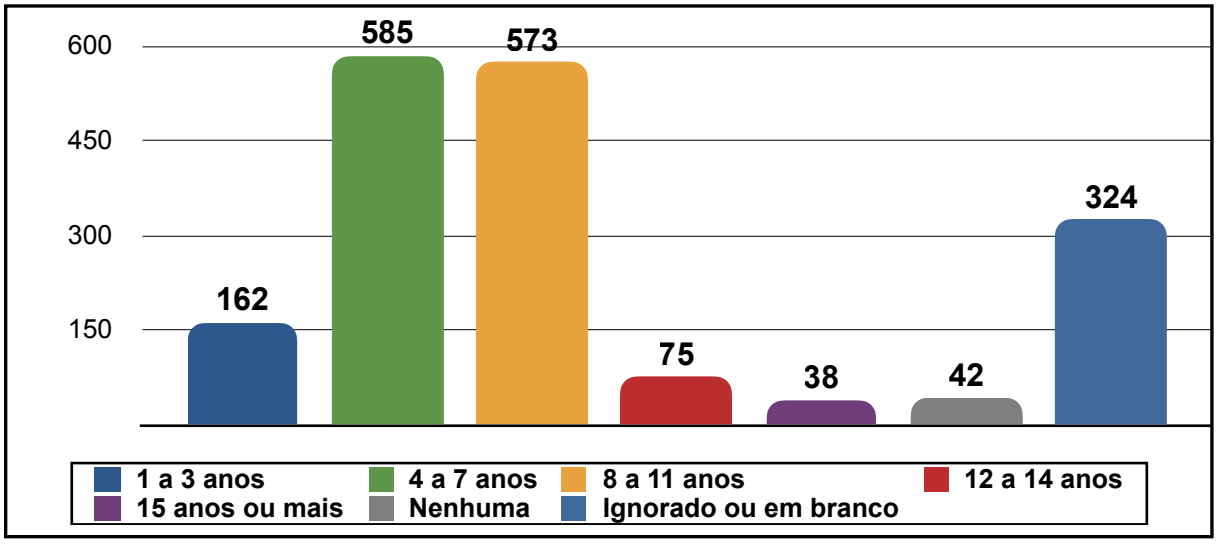
Fonte: TBWEB

Gráfico 2 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com cor



Fonte: TBWEB

Gráfico 3 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com escolaridade



Fonte: TBWEB

Em relação aos tipos de caso, pode-se observar que a maioria das notificações são correspondentes a casos novos, representando um total de 61,1%, seguido por casos de recidiva, correspondendo a 18,6% dos casos (Tabela 3).

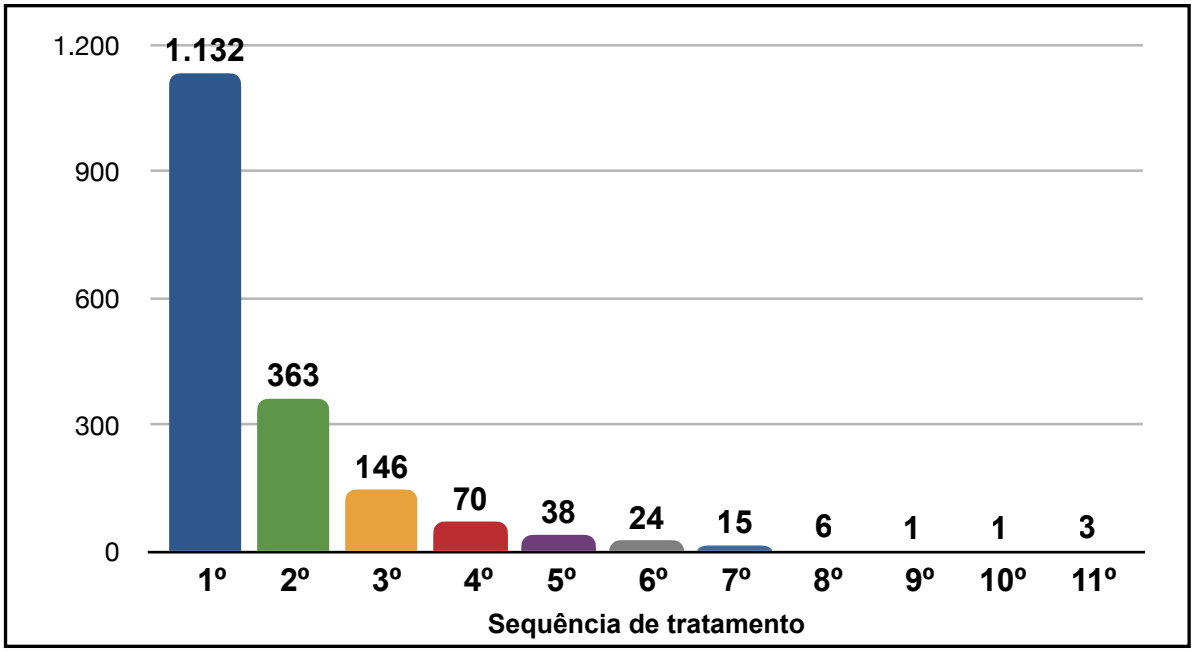
Tabela 3 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com tipo de caso

Tipo de Caso	Frequência	Porcentagem
Caso novo	1100	61,1%
Recidiva	335	18,6%
Reingresso após abandono	239	13,3%
Retratamento após falência, resistência ou intoxicação	125	6,9%
Total	1799	100,0%

Fonte: TBWEB

Ao se observar a sequência de tratamento tem-se que a maioria da população está em seu primeiro tratamento, correspondendo a 1132 notificações, seguido de segundo tratamento, com 363 notificações, variando até o décimo primeiro tratamento (Gráfico 4).

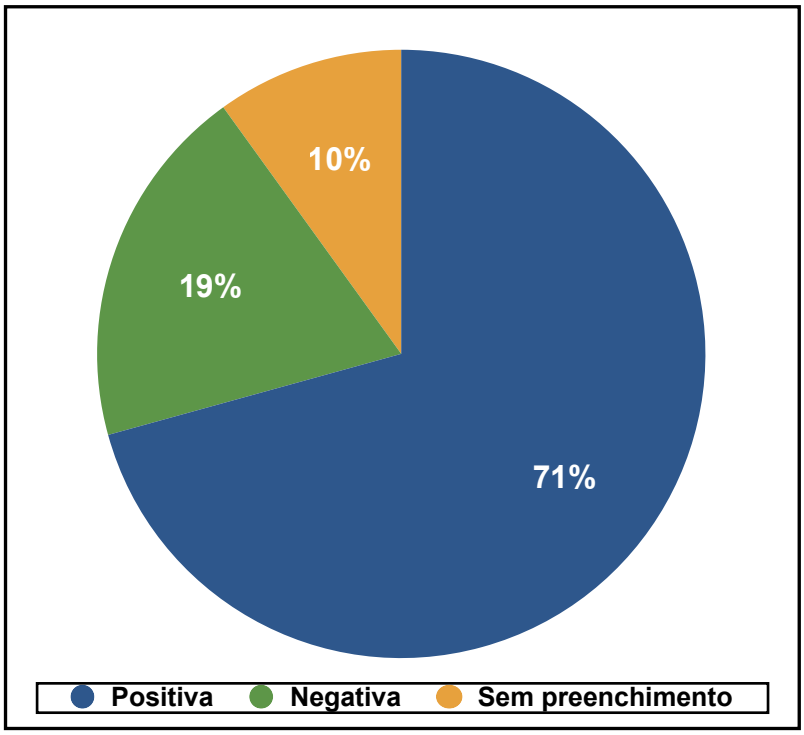
Gráfico 4 - Distribuição das notificações de TB resistente no estado de São Paulo entre 2012 e 2017 de acordo com sequência de tratamento



Fonte: TBWEB

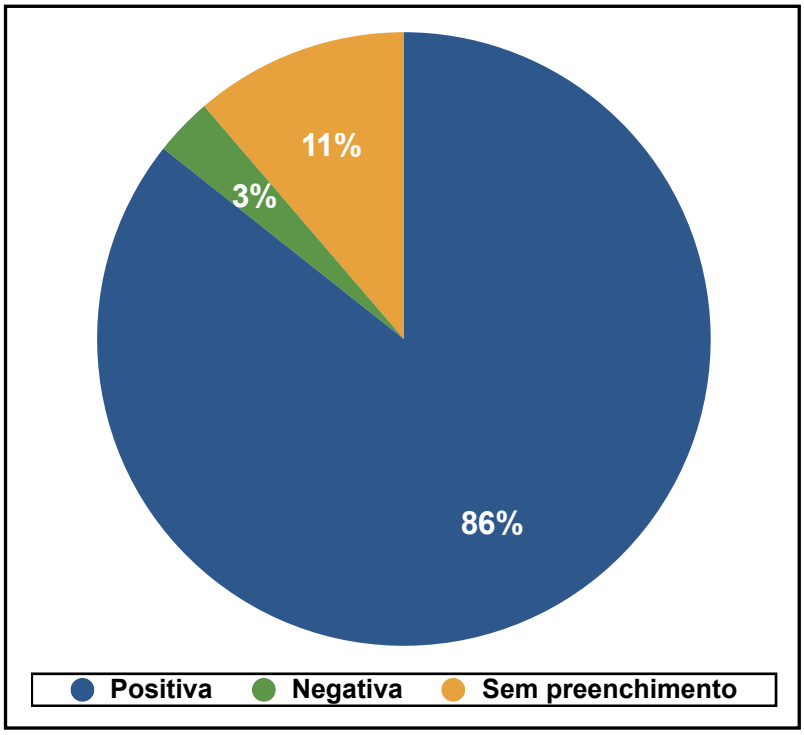
Quanto ao resultado da pesquisa de BAAR no escarro, 71% das notificações foram positivas, 19% das notificações foram negativas e não houve preenchimento do campo em 10% das notificações (Gráfico 5). Já o resultado das culturas de escarro, 86% das notificações foram positivas, 3% foram negativas e o não preenchimento ocorreu em 11% das notificações (Gráfico 6).

Gráfico 5 - Resultado da baciloscopia de escarro em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



Fonte: TBWEB

Gráfico 6 - Resultado de cultura de escarro em porcentagem observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



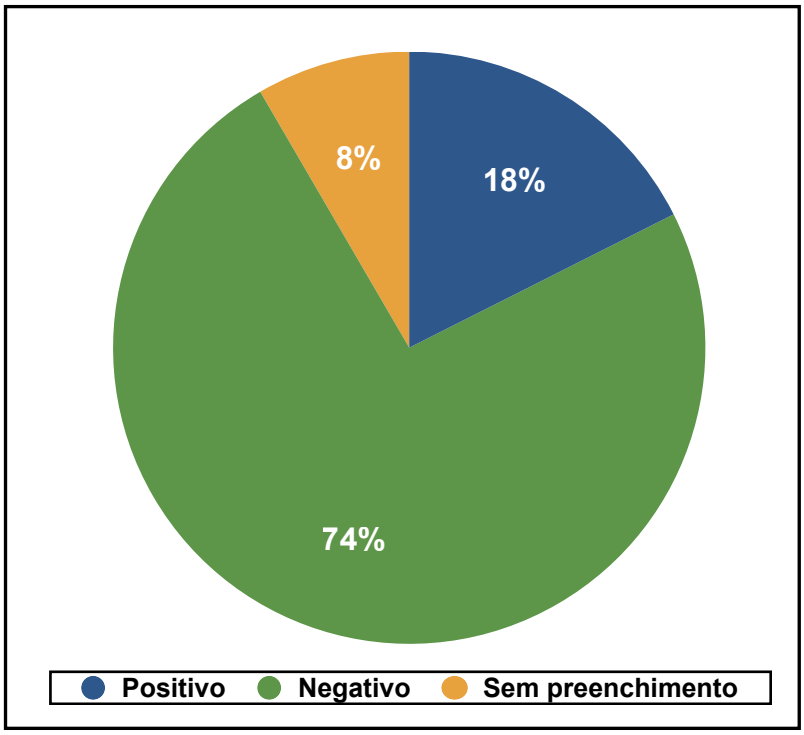
Fonte: TBWEB

5.1.1 Comorbidades

Observa-se que 74% das pessoas foram notificadas com teste de HIV negativo, 18% com teste positivo e o não preenchimento do campo ocorreu em 8% das notificações (Gráfico 7). Já o preenchimento do campo AIDS ocorreu em 100% das notificações, com 83% de notificações como negativo e 17% como positivo (Gráfico 8).

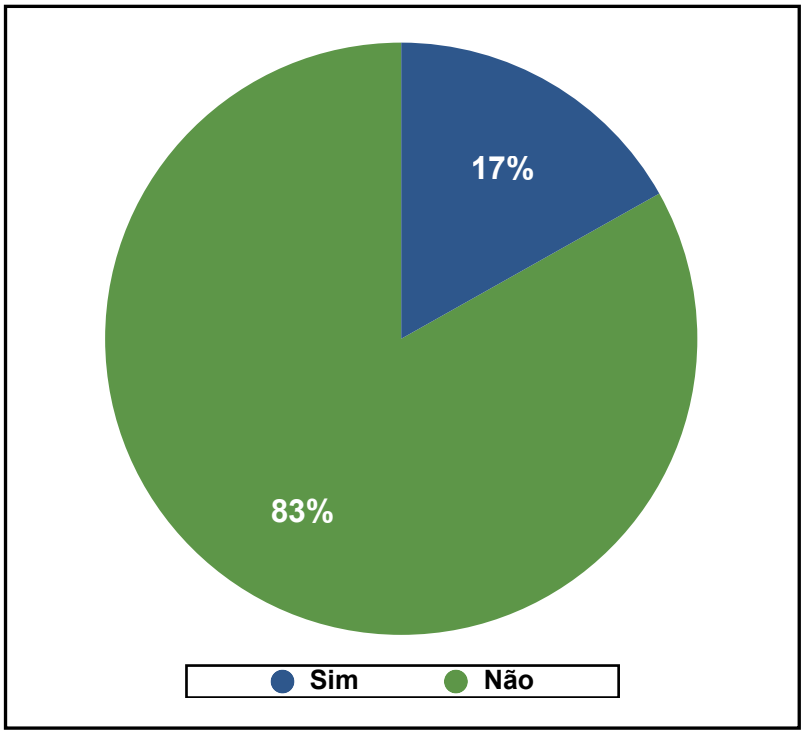
Diabetes foi comorbidade presente em 8% das notificações (Gráfico 9), enquanto alcoolismo foi presente em 26% (Gráfico 10), transtorno mental em 2% (Gráfico 11), drogadição em 25% (Gráfico 12), e Tabagismo em 19% (Gráfico 13).

Gráfico 7 - HIV observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



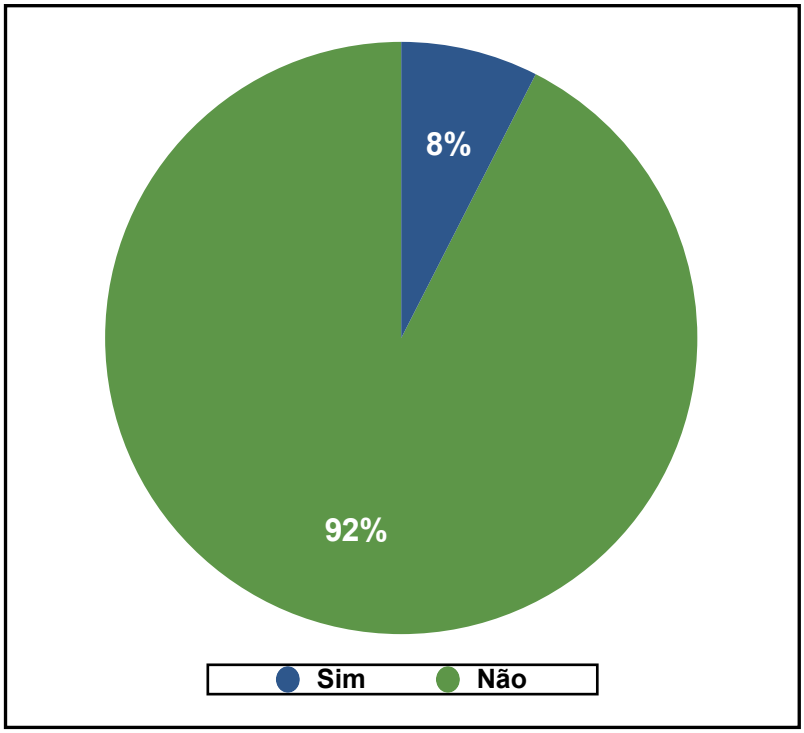
Fonte: TBWEB

Gráfico 8 - AIDS observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



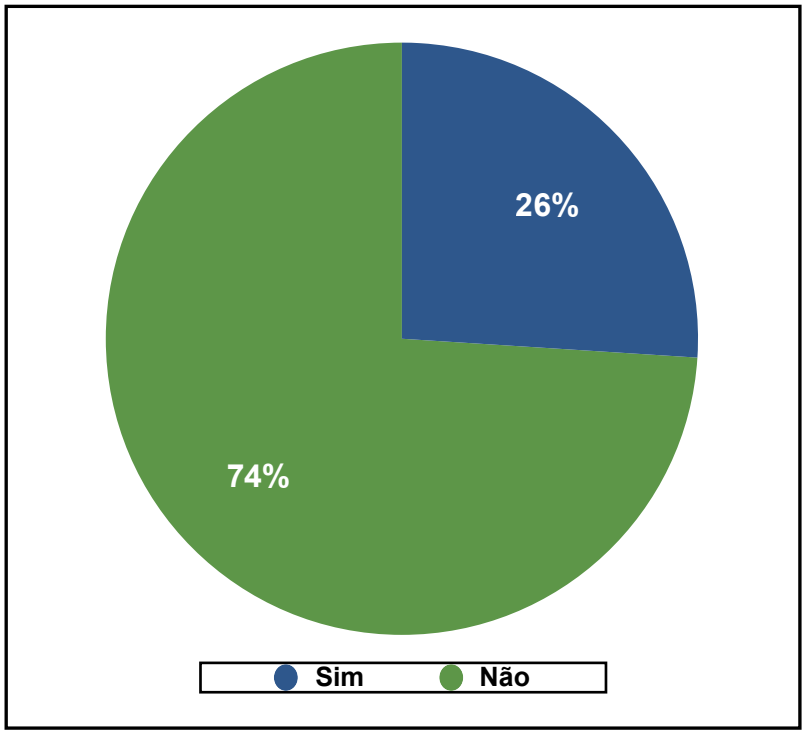
Fonte: TBWEB

Gráfico 9 - Diabetes observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



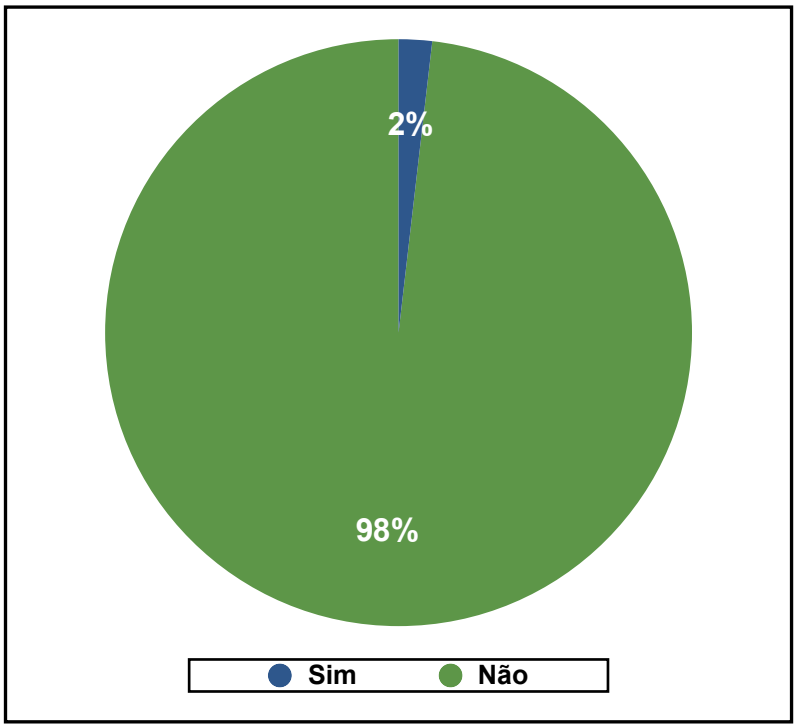
Fonte: TBWEB

Gráfico 10 - Alcoolismo observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



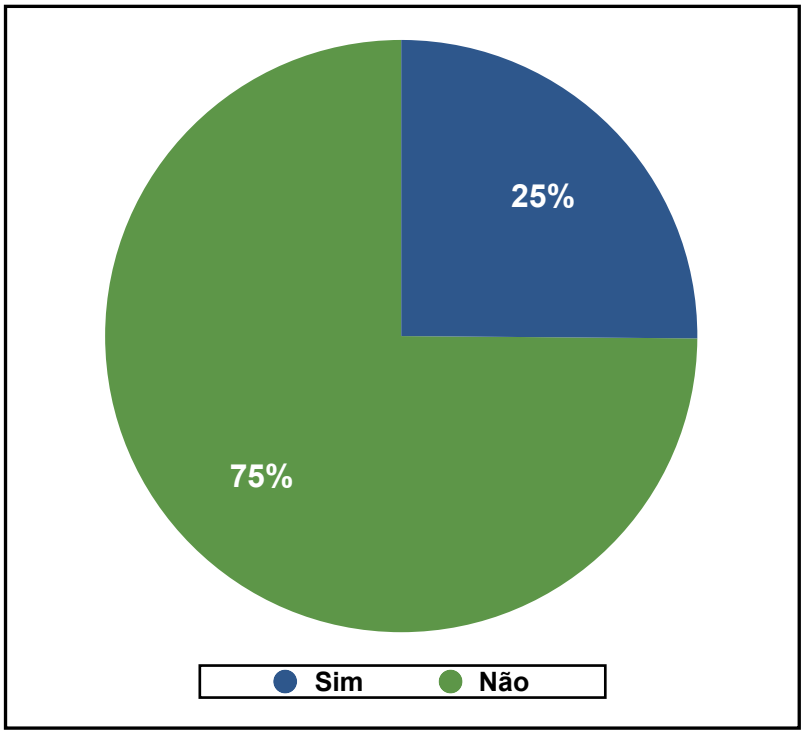
Fonte: TBWEB

Gráfico 11 - Transtorno mental observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



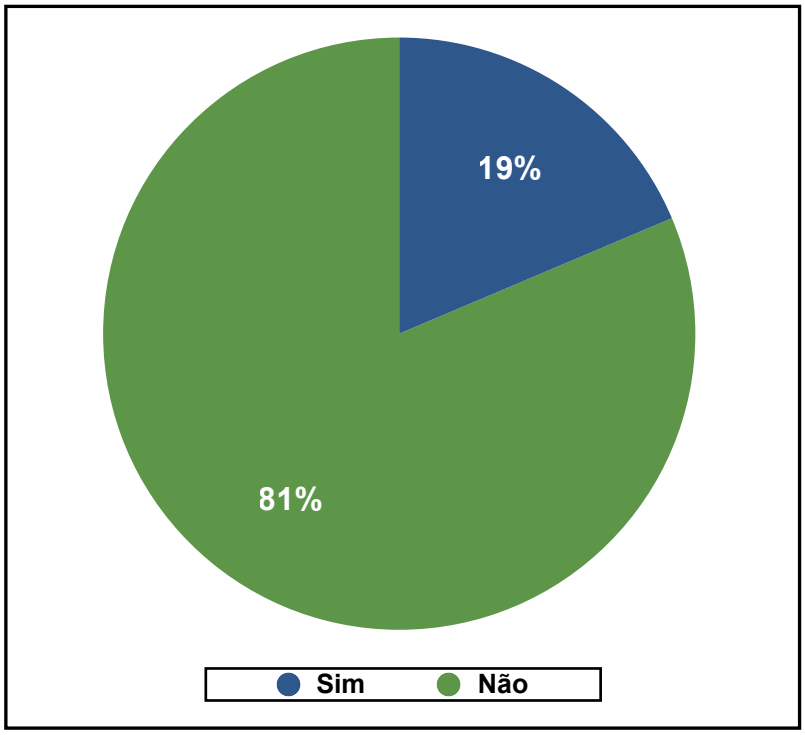
Fonte: TBWEB

Gráfico 12 - Drogadição observada em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



Fonte: TBWEB

Gráfico 13 - Tabagismo observado em porcentagem nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



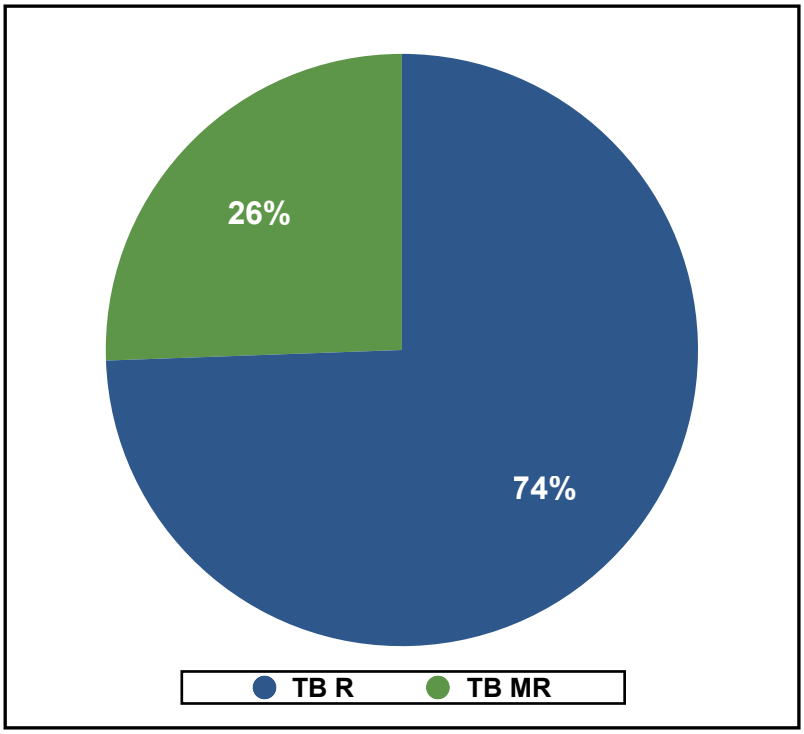
Fonte: TBWEB

5.1.2 Resistências observadas

Pode-se observar que 74% das notificações foram de TB resistente, enquanto 26% foram de TB multiresistente (TB MR) (Gráfico 14). A maior resistência, em número absolutos, ocorreu em relação à Isoniazida, com com 1.336 notificações como resistente, seguido pela Rifampicina, com 595 notificações, e Estreptomicina, com 577 notificações (Tabela 4).

Em termos de porcentagem, houve 33% de resistência à Rifampicina (Gráfico 15), 74% de resistência à Isoniazida (Gráfico 16), 8% de resistência à Pirazinamida (Gráfico 17) , 9% de resistência ao Etambutol (Gráfico 18) e 32% de resistência à Estreptomicina (Gráfico 19).

Gráfico 14 - Distribuição do tipo de resistência observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



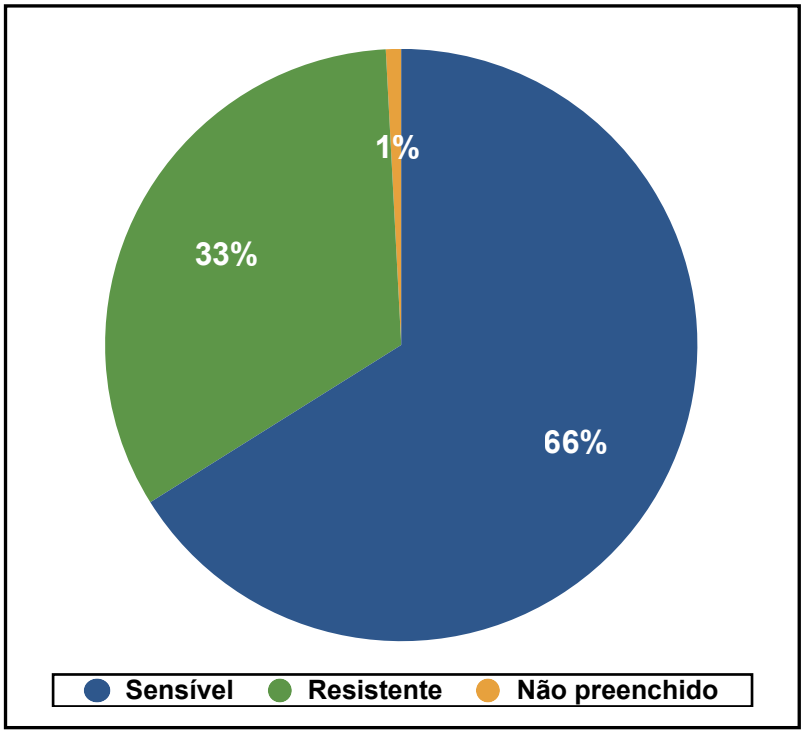
Fonte: TBWEB

Tabela 4 - Perfil de sensibilidade às drogas observada nas notificações

Droga	Sensível	Resistente	Não preenchidos ou em branco	Contaminação
Rifampicina	1189	595	15	0
Isoniazida	428	1336	35	0
Pirazinamida	594	144	1060	1
Etambutol	1048	167	162	2
Estreptomicina	1066	577	153	3

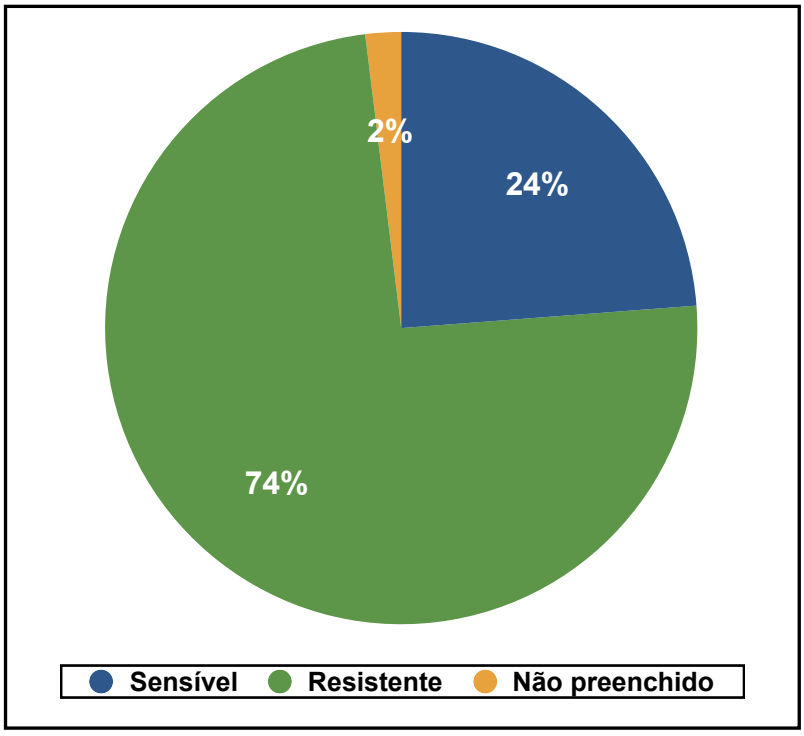
Fonte: TBWEB

Gráfico 15 - Perfil de sensibilidade à Rifampicina observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



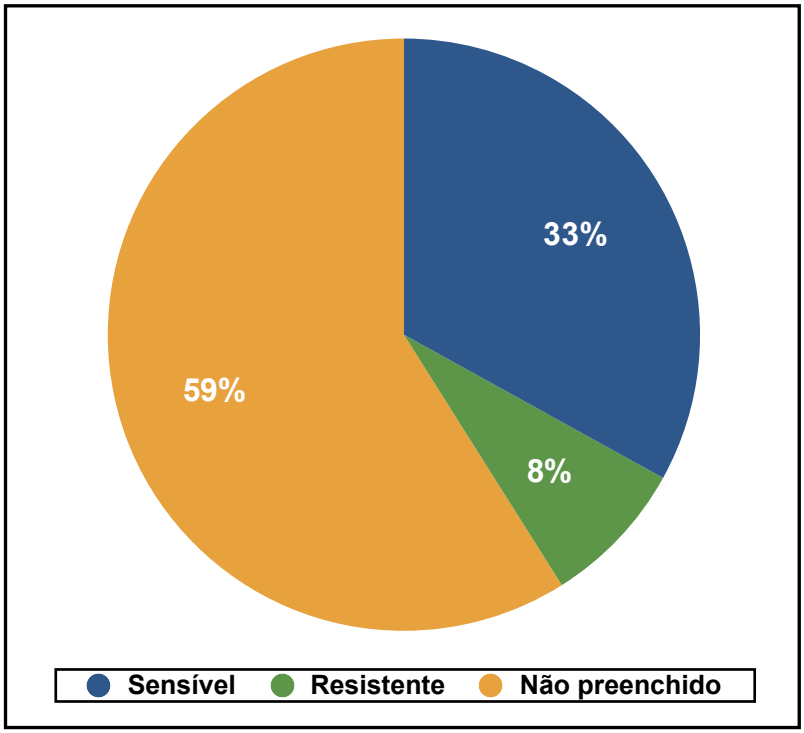
Fonte: TBWEB

Gráfico 16 - Perfil de sensibilidade à Isoniazida observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



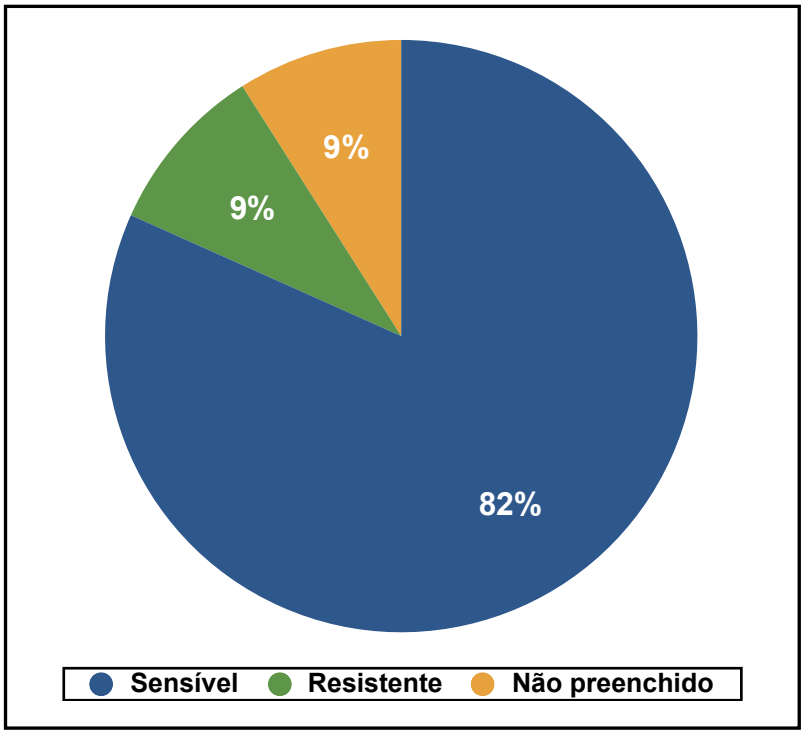
Fonte: TBWEB

Gráfico 17 - Perfil de sensibilidade à Pirazinamida observado nas notificações TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



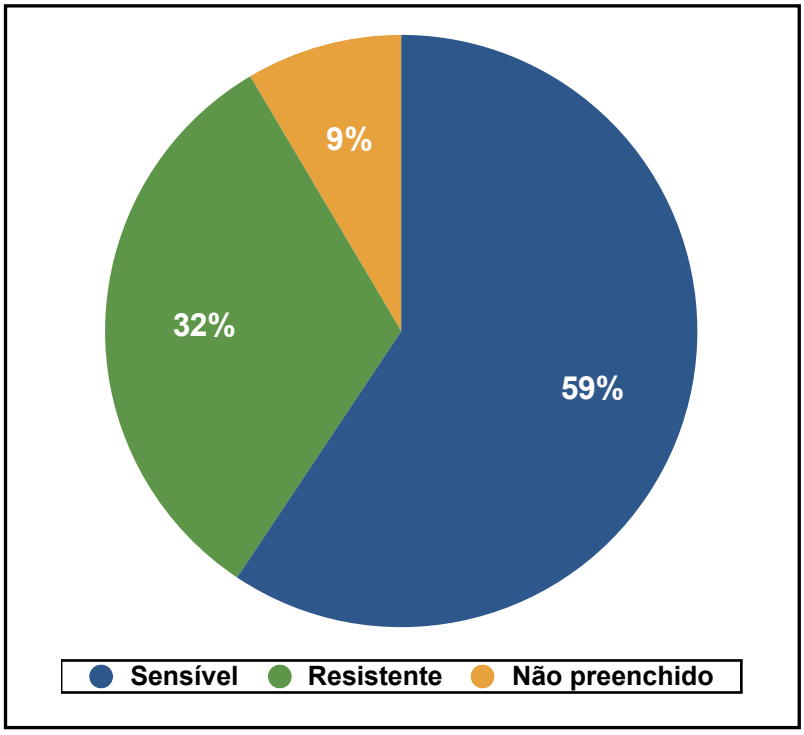
Fonte: TBWEB

Gráfico 18 - Perfil de sensibilidade ao Etambutol observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



Fonte: TBWEB

Gráfico 19 - Perfil de sensibilidade à Estreptomicina observado nas notificações de TB resistente no estado de São Paulo de 2012 a 2017



Fonte: TBWEB

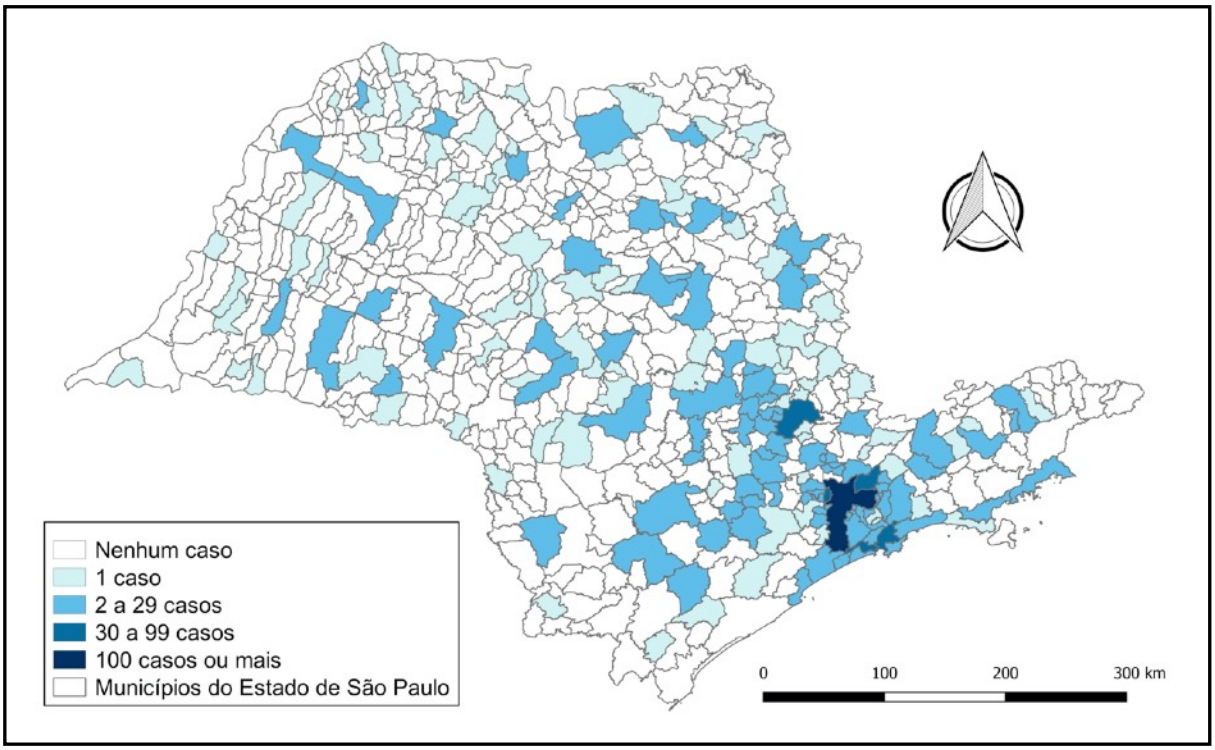
5.2 Análise da distribuição espacial das notificações

Foram observadas 347 notificações em pessoas com privação de liberdade, população que não foi incluída na elaboração dos mapas coropléticos.

5.2.1 Estado de São Paulo

Ao se retirar a população de pessoas em privação de liberdade, a população em estudo para elaboração do mapa coroplético do Estado de São Paulo foi de 1.452 pessoas. Pode-se observar que no estado de São Paulo houve distribuição das notificações de TB resistente em regiões mais populosas, com maior concentração na região do município de São Paulo (Figura 2).

Figura 2 - Mapa coroplético do Estado de São Paulo com distribuição das notificações de TB resistente de 2012 a 2017 de acordo com o número de casos em cada município

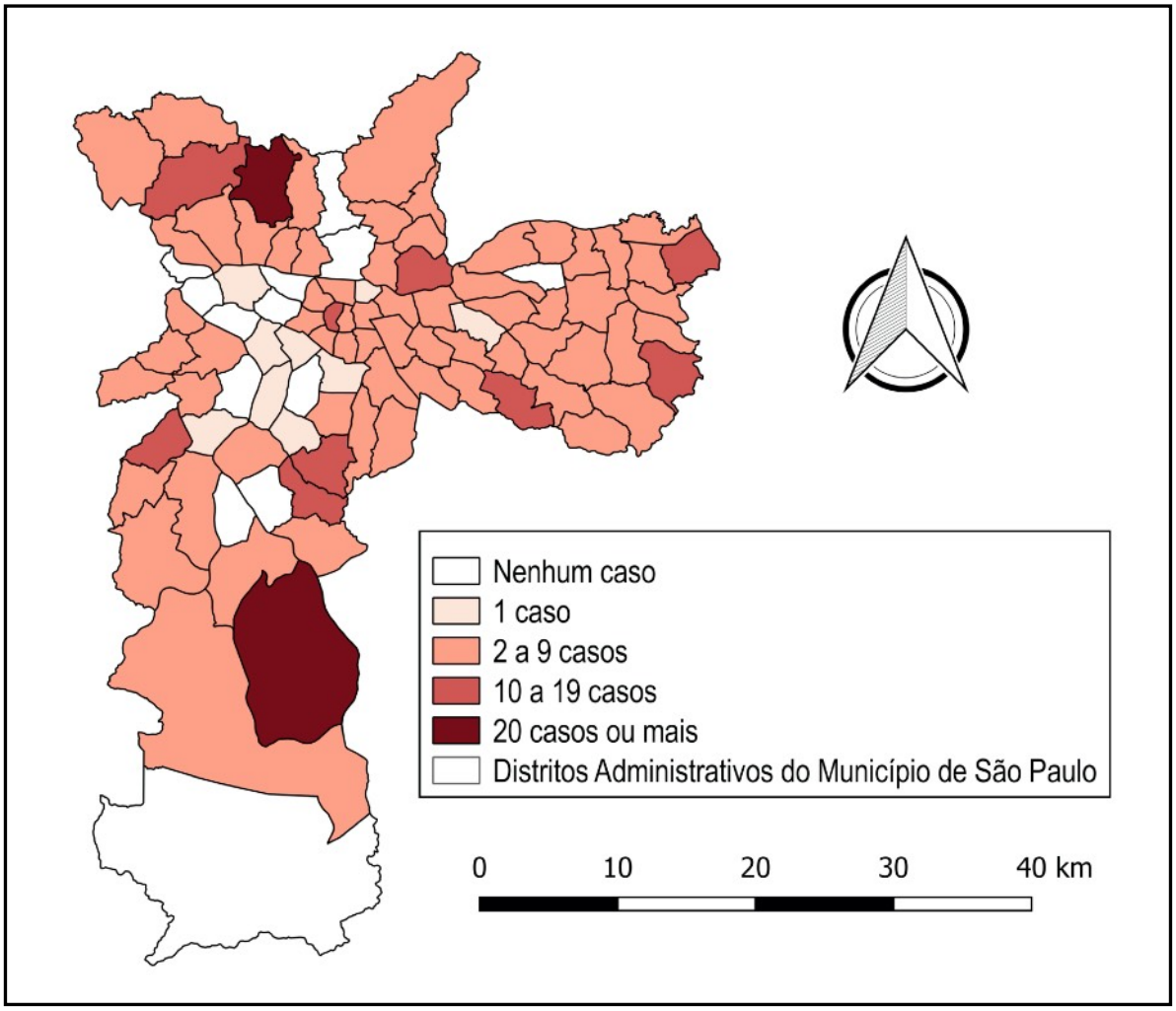


Fonte: TBWEB

5.2.2 Município de São Paulo

Em relação às notificações de pessoas com moradia em São Paulo, em 86 notificações não havia o preenchimento do campo que faz referência ao distrito administrativo da residência, não sendo possível a utilização destes para a análise espacial. Assim, foi utilizada uma população de 486 pessoas. Ainda no que se refere ao município, região com maior concentração de casos no estado, observa-se distribuição heterogênea dos casos de TB resistente (Figura 3).

Figura 3 - Mapa coroplético do município de São Paulo com distribuição das notificações de TB resistente de 2012 a 2017 de acordo com o número de casos em cada subdistrito



Fonte: TBWEB

6 DISCUSSÃO

Santa Teresa rogai por nós (...)
Rogai pelos tisíacos
Rogai pelos cardíacos
Rogai pelos tabéticos
Rogai pela gente de fôlego curto
Santa Teresa rogai por nós...
(Manuel Bandeira)

Conhecer o perfil epidemiológico da população estudada é sempre uma das primeiras estratégias para a elaboração de planos de ação. A TB constitui um desafio global, que requer estratégias sempre renovadas de combate, atualizadas de acordo com a dinâmica da população.

No estado de São Paulo é importante se observar, inicialmente, que há um grande número absoluto de notificações de pessoas com TB resistente, em um intervalo de tempo de 6 anos, sendo um total de 1.799 notificações. Sabendo que, no ano de 2016, dos pacientes diagnosticados com TB, apenas 53,3% dos pacientes realizaram teste de sensibilidade (SÃO PAULO, 2017), pode-se inferir que há possibilidade de notória quantidade de casos não diagnosticados, com contatos sociais que perpetuam a cadeia de transmissão da TB. Dados como este denotam a necessidade de continuidade de ações focadas no fim da TB, principalmente baseadas na epidemiologia da população.

De acordo com a classificação por cor nas notificações, a população estudada foi em sua maioria branca, correspondendo a 48,2%, seguido pela cor parda, com 37,5%, e pela cor preta, com 13%. Entretanto, seguindo as tendências atuais, se consideramos Pardo e Preto dentro de um mesmo grupo, consideraríamos uma maioria, correspondente a 50,3%. Além disso, observa-se uma maioria do gênero masculino, entre 30-40 anos, com escolaridade variando de 4 a 7 anos.

Esses dados das notificações de TB resistente são condizentes com o grupo populacional com maior risco de adoecimento de TB: homens de meia idade, negros ou pardos, de baixa escolaridade, invisíveis ao sistema de saúde e à sociedade, sob condições de pobreza extrema, com vínculos familiares interrompidos ou fragilizados, expostos cotidianamente à violência e com moradia irregular ou em logradouros públicos. Estratégias de saúde para melhor compreensão dessa população são essenciais para o combate à TB. Questionamentos sobre a

acessibilidade aos serviços de saúde e sobre como tem sido a cadeia de perpetuação nesta população devem ser feitos.

Salienta-se também que 61,1% das notificações são casos novos. Hipóteses podem ser elaboradas diante desse dado, principalmente em relação à possibilidade da perpetuação de uma complexa rede de transmissão. Além do mais, dialoga com as recentes publicações que trazem o *M. tuberculosis* resistente como um possível bacilo com alta virulência por mutações genéticas simultâneas ou posteriores às que ocasionam sua resistência. De toda forma, esses dados trazem à discussão e justificam a necessidade de lutar cada vez mais por uma busca ativa de sintomáticos respiratórios e contactantes, tendo como profissional-chave o ACS.

Outro ponto relevante é a existência de 347 notificações de TB resistente em pessoas privadas de liberdade. Isso se dá por esse grupo sabidamente ser uma população-chave na cadeia de transmissão e adoecimento por TB. Todavia, o grande número de notificações pode mostrar tanto a melhora no diagnóstico quanto a necessidade de intensificar o planejamento de ações para melhor do acompanhamento desta população.

O preenchimento de quase 20% das notificações como infectados pelo HIV dialoga com a literatura, afirmando, mais uma vez, que é uma população-chave, com alto risco de adoecimento por TB e por TB resistente. Este grupo já vem sendo alvo de políticas públicas de saúde e sua análise faz parte dos indicadores dos Planos Municipais para as metas almejadas pelo PETB-SP.

Quando se realizam análises sobre as comorbidades da população estudada, destaca-se que 26% é etilista, 25% faz uso de drogas e 19% é tabagista. Esses dados levam a questionamentos sobre a existência de fatores de risco para TB resistente em populações que, por si só, podem ser vulneráveis, tanto no aspecto biológico quanto no psicossocial. Nesse contexto, destaca-se que uma população-chave, com alto risco de adoecimento, é a população em situação de rua, muitos também usuários de drogas, tabagistas e etilistas, fragilizados e esquecidos pela sociedade.

A distribuição espacial dos casos de TB resistente no estado de São Paulo é relevante. Os casos se concentram principalmente nas regiões mais populosas, com destaque para a própria cidade de São Paulo. Diferentes análises podem ser feitas e questionadas. A maior concentração na região pode estar relacionada à uma melhor

estrutura dos serviços de saúde, com maior acessibilidade a realização de cultura, teste de sensibilidade, TRM-TB e outros métodos moleculares, além de procedimentos complementares que podem ser necessários para a coleta de material para análise, tais como broncoscopia e biópsia de tecidos. Outra análise que pode ser feita é que pode haver cadeias de transmissão complexas em determinadas regiões. Questiona-se, também, se a região mais populosa não concentra a maior parte de profissionais treinados para a realização do diagnóstico de forma adequada. Além disso, a alta concentração populacional traz consigo bolsões de miséria e todos os problemas que deles são decorrentes: baixa escolaridade, violência, drogadição, baixa acessibilidade aos serviços de saúde, medo dos profissionais de saúde em adentrar regiões de risco, dentre outros.

A análise espacial dos casos de TB resistente no município de São Paulo traz uma distribuição heterogênea na cidade, com 2 distritos administrativos concentrando mais de 19 casos e 12 distritos com mais de 9 casos. Destaca-se distrito de Brasilândia, na Zona Norte, com 29 casos e o distrito de Grajaú, na Zona Sul, com 20 casos. Esses dados levam ao questionamento se não há cadeia de transmissão ainda não interrompida nesses locais e se há acesso aos sistema de saúde, bem como acesso e treinamento de equipes para investigação de casos e contatos. Assim, é notório que ações de saúde para busca ativa de sintomáticos respiratórios e realização de coleta de material para testagem de sensibilidade é de extrema importância e deve ocorrer de forma compulsória através do treinamento de equipes de saúde e o fornecimento de estrutura para sua execução.

Através desse estudo torna-se relevante discutir que o preenchimento adequado das fichas de notificação, por parte dos profissionais de saúde, é de extrema importância para a adequada análise do perfil epidemiológico. Campos em branco são comuns quando se analisam os dados, deixando a desejar a adequada compreensão quando analisados de forma agregada. Ações de treinamento e estímulo ao adequado preenchimento das fichas de notificação são necessárias e devem ocorrer de forma intensiva, contribuindo diretamente com a elaboração de planos de combate à agravos de saúde na população.

É importante destacar que, ao analisar os dados, não há referência sobre as fichas que dizem respeito à população em situação de rua, denotando, mais uma vez, sua invisibilidade na sociedade. O reconhecimento desta população-chave traz

dados e indicadores de importante avaliação das ações em saúde pública, além de possibilitar o planejamento e elaboração de ações.

7 CONCLUSÃO

Onde eu compro a passagem
No meu leito de doente
Para o país sossegado
País louro da morte
Onde um pulmão escavado
Serve de passaporte,
Putupum, putupum
(Jamil Almansur Haddad)

Este trabalho aponta a dificuldade que o binômio planejamento de saúde-paciente enfrenta no dia a dia. Compreender o perfil epidemiológico de uma população é essencial para um adequado direcionamento de ações e elaboração de planos. Neste contexto, o uso de plataformas, como o SITE-TB e o TBWEB, tendem a auxiliar na agregação dos dados para análise e planejamento.

O reconhecimento de populações-chave, com maior risco de adoecimento e algumas invisíveis ao sistema de saúde, é um desafio que permeia por entre fichas de notificação de agravos de saúde, as quais devem ser analisadas de forma agregada e evolutiva. Porém, para se possibilitar a adequada análise é necessário o preenchimento condizente das fichas pelos profissionais, que só ocorrerá por meio de ações de saúde que estimulem a compreensão de sua importância e de treinamentos para sua melhor execução.

Conclui-se com esse trabalho que a TB resistente ainda é um desafio em saúde pública, com grande número de notificações e com um complexo perfil epidemiológico, que necessita ser estudado de forma aprofundada e evolutivamente, para construção de planos de ação direcionados. Sob essa lógica, o estado de São Paulo dialoga com as atuais perspectivas da End TB Strategy da OMS, com planejamento de ações e análise de resultados através de marcadores municipais e elaboração de estratégias para diagnóstico adequado, precoce, universal e abrangente.

REFERÊNCIAS

BARTHOLOMAY, Patricia *et al.* **Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB)**: histórico, descrição e perspectivas. Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Único de Saude do Brasil, [S. l.], v. 28, n. 2, p. e2018158, 2019.

BASTOS, Mayara Lisboa *et al*. **Treatment outcomes of MDR- tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis**. BMC Infect Dis [online], 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. **Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica** – 1ª edição. Rio de Janeiro, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 288p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

CAMPOS, Roberta; PIANTA, Celso. **Tuberculose**: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul–Brasil. Bol Saúde, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 61–71, 2001.

CAVALIN, Roberta Figueiredo. **Coinfecção TB-HIV: análise espacial e temporal no município de São Paulo**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2018.

COHEN, Keira A. *et al* . **Deciphering drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using whole-genome sequecing**: Progress, promise, and challenges. Genome Medicine, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–18, 2019. DOI: 10.1186/s13073-019-0660-8.

DALCOLMO, Margareth Pretti; ANDRADE, Mônica Kramer de Noronha; PICON, Pedro Dornelles. **Multiresistant tuberculosis in Brazil**: History and control. Revista de Saude Publica, [S. l.], v. 41, n. SUPPL. 1, p. 1–8, 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000800006.

DANIEL, Thomas M. **The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas**: Can we figure them out? International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 395–400, 2000.

DHEDA, Keertan *et al*. **Drug-penetration gradients associated with acquired drug resistance in patients with tuberculosis**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, [S. l.], v. 198, n. 9, p. 1208–1219, 2018.

DHEDA, Keertan *et al*. D**rug-penetration gradients associated with acquired drug resistance in patients with tuberculosis**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, [S. l.], v. 198, n. 9, p. 1208–1219, 2018. DOI: 10.1164/rccm.201711-2333OC.

FOX, G. J. *et al*. P**reventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases.** Clinical Microbiology and Infection, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 147–153, 2017. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.08.024. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.024.

HIJJAR, Miguel Aiub *et al*. **Retrospect of tuberculosis control in Brazil.** Revista de Saude Publica, [S. l.], v. 41, n. SUPPL. 1, p. 1–9, 2007.

JABBAR, Abdul et al. **Whole genome sequencing of drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from a high burden tuberculosis region of North West Pakistan**. Scientific Reports, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-51562-6. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-51562-6.6 (2019).

KENDALL, Emily A.; FOFANA, Mariam O.; DOWDY, David W. **The burden of transmitted multi-drug resistance among epidemics epidemics of tuberculosis**: A transmission model. Lancet Respir Med, [S. l.], v. 3, n. 12, p. 963–972, 2015. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00458-0.The.

MACIEL, Ethel Leonor Noia *et al*. **O agente comunitário de saúde no controle da tuberculose: Conhecimentos e percepções**. Cadernos de Saude Publica, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 1377–1386, 2008.

MACIEL, Marina De Souza *et al.* **A história da tuberculose no Brasil**: os muitos tons (de cinza) da miséria *. Revista Brasileira de Clínica Médica, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 226–230, 2012.

NOGUEIRA, Jordana de Almeida; *et al*.. **Implementation of the DOTS strategy in the control of TB in paraiba**: Between the political commitment and the involvement of the teams of the family health program (1999-2004). Ciencia e Saude Coletiva, [S. l.], v. 16, n. 9, p. 3917–3924, 2011. DOI: 10.1590/S1413-81232011001000028.

PIUBELLO, Alberto *el al.* **Field Guide for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis**. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Paris: 2018.

PRODESP. **TBWEB auxilia no controle e prevenção da tuberculose**. Infromativo quinzenal da Cia. de Processamento de Dados do Estado de São Paulo. São Paulo, 2011, vol. 16.

SÃO PAULO. Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **TBWEB**. São Paulo: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, 2008.

SÃO PAULO. Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Plano Estadual Pela Eliminação da Tuberculose: 2018 a 2021**. São Paulo: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, 2017.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Coordenação de Vigilância em Saúde/COVISA. Centro de Controle de Doenças/CCD. Programa de Controle da Tuberculose/PCT. **Boletim TB - Cidade de São Paulo**. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, 2016.

BOLLELA, Valdez Roberto *et al*. **A decade trend of multidrug resistant tuberculosis in São Paulo State, Brazil.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo. S. l.], n. 1, p. 1–7, 2016.

VEMU, Lakshmi *et al*. **Utility of MALDI-TOF MS in the rapid identification of mycobacteria**. Medical and Clinical Archives, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 1–5, 2017. DOI: 10.15761/mca.1000122.

VERONESI, Ricardo. FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 1399-1488.

WHO. **Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis**. Switzerland, 2015.

WHO. **Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update**. Geneva: World Health Organization; 2017.

WHO. **Global tuberculosis control: WHO report 2018**. Geneva: World Health Organization; 2016.

WHO. **Global tuberculosis control: WHO report 2018**. Geneva: World Health Organization; 2018

WHO. **WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update**, Geneva: World Health Organization; 2019.

ZUMLA, Alimuddin et al. Viewpoint: **Scientific dogmas, paradoxes and mysteries of latent Mycobacterium tuberculosis infection**. Tropical Medicine and International Health, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 79–83, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2010.02665.x.