

EMERGÊNCIA DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE E EXTENSIVAMENTE RESISTENTE: UMA ABORDAGEM SOBRE O PANORAMA ATUAL

MULTIDRUG-RESISTANT AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTENT TUBERCULOSIS EMERGENCY: AN APPROACH TO THE CURRENT SCENE

STIVAL, Jaqueline Fernandes¹
CAROL, Linauri Márcia²
CARDOSO, Alessandra Marques³

1. Acadêmica do Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
2. Acadêmica do Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
3. Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública (UFG); Professora Adjunta da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas/PUC Goiás; Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Endereço: Avenida Universitária, 1440, Setor Universitário. CEP 74605-010 - Goiânia/GO, Brasil. Contato: <alemarquespuc@gmail.com>

Resumo:

A emergência da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente no Brasil e no mundo é um problema de saúde pública com grande potencial de cura, porém, vulnerável em suas ações de controle. Em 2012, havia uma estimativa de 8,6 milhões de casos incidentes de tuberculose (TB) em nível mundial, e consequentemente a prevalência de casos multirresistentes também aumentou. A multirresistência não é uma nova TB, mas uma forma de TB. É, sobretudo, resultado de falhas humanas no cumprimento rigoroso dos meios de controle, da elevada letalidade nas áreas de alta prevalência de HIV e cujo tratamento é dificultado em função da resistência aos principais fármacos disponíveis. A existência simultânea desses grandes fatores de risco possibilita a emergência de um cenário epidemiológico crítico. Nesse contexto, revisamos a literatura científica de 1997 a 2014, destacando os principais aspectos que contribuem para a manutenção da doença e emergência da resistência no Brasil e no mundo.

Palavras-chave: tuberculose. *mycobacterium tuberculosis*. tuberculose extensivamente resistente. saúde pública.

Abstract:

The emergence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Brazil and worldwide is a major public health problem with great potential for healing, however, vulnerable in their control measures. In 2012, there were an estimated 8.6 million TB incident cases (TB) worldwide, and hence the prevalence of multidrug-resistant cases has also increased. Multidrug resistance is not a new TB but a form of TB. It is mostly the result of human error in strict compliance with the control means, the high mortality in areas of high HIV prevalence and whose treatment is hampered due to the resistance to the main drug available. The simultaneous existence of these major risk factors enables the emergence of a critical epidemiological scenario. In this context, we have reviewed the scientific literature from 1997 to 2014, highlighting key aspects that contribute to the maintenance of the disease and emergence of resistance in Brazil and worldwide.

Keywords: tuberculosis. *mycobacterium tuberculosis*. extensively drug-resistant tuberculosis. public health.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) humana é causada por espécies do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT), o qual é composto por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium microti*. A grande maioria dos casos de TB está associada ao agente etiológico *M. tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch. Em algumas regiões do mundo tem sido identificados casos pelo *M. africanum* e *M. microti*¹⁻⁵.

Os bacilos do *M. tuberculosis* são aeróbicos, imóveis e não esporulados, caracterizados por serem finos e retos e medir de 1 a 4 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de diâmetro. Muitas características das micobactérias como a álcool ácido resistência, a resistência aos antimicrobianos e a patogenicidade estão relacionadas à parede celular, cuja camada externa contém grande quantidade de ácido micólico, formando uma camada impermeável⁶.

Apesar de ser uma doença milenar, a TB continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, particularmente devastadora nos países subdesenvolvidos, onde ocorrem cerca de 90% dos casos mundiais sendo 98% das causas de óbito nesses países, atingindo principalmente adultos jovens em fase produtiva entre 15 e 55 anos⁷⁻⁸. De acordo com as últimas estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 8,6 milhões de pessoas desenvolveram TB em 2012 e 1,3 milhão tiveram óbito em função da doença, incluindo 320.000 mortes entre as pessoas infectadas pelo HIV (HIV +)⁹.

A propagação da TB está intimamente ligada às condições de vida da população, ocorrendo de modo desigual entre países pobres e ricos. De transmissão aérea, prolifera como todas as doenças infecciosas em áreas de grande aglomeração humana e ambientes fechados. Assim como a própria doença, a forma multirresistente não se apresenta por igual nas diversas regiões do mundo, variando conforme a evolução e a qualidade do controle da doença⁴.

Em 2012, havia uma estimativa de 8,6 milhões de casos incidentes de TB em nível mundial sendo que a maior parte do número estimado de casos ocorreu na Ásia (58%) e na África (27%), em menores proporções na Região Mediterrânea

Oriental (8%), na Região Europeia (4%) e na Região das Américas (3%). A proporção de casos de pacientes com TB coinfectados com HIV (TB-HIV) foi maior nos países africanos, especialmente na África subsaariana, região em que mais de 50% dos casos notificados eram de TB-HIV⁹.

Além do aumento da incidência da TB, tem ocorrido aumento no número de casos de resistência bacteriana às drogas antituberculose, devido à deterioração das medidas de controle e precárias condições econômicas, com alta prevalência entre os pacientes com HIV¹⁰⁻¹¹.

O conceito de tuberculose multirresistente (TB-MDR), internacionalmente, baseia-se na identificação de *M. tuberculosis* resistente *in vitro* frente a pelo menos, rifampicina e isoniazida, dupla de maior potencial bactericida no tratamento da doença. A OMS considera todo indivíduo portador de TB, que apresente teste de suscetibilidade revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, como multirresistente¹²⁻¹³.

Em nosso país, o conceito de TB-MDR é o de resistência *in vitro* a pelo menos rifampicina, isoniazida e a uma terceira droga pertencente aos esquemas padronizados¹²⁻¹⁴. A grande maioria de pacientes com TB-MDR no Brasil é constituída de indivíduos que abandonaram o tratamento anteriormente e que desenvolveram resistência aos medicamentos^{13,15-16}.

Destacam-se como principais fatores relacionados à multirresistência, a utilização inadequada dos medicamentos, seja pela falta de adesão do paciente ao tratamento ou irregularidade no uso das medicações; prescrição medicamentosa de forma inadequada; não suspeição de resistência primária por avaliação inadequada da história de contatos; falta do teste de suscetibilidade e de um histórico terapêutico correto e falta ou falha na distribuição dos medicamentos padronizados^{13,17}.

A TB é praticamente curável em 100% dos novos casos sensíveis ao tratamento com medicamentos anti-TB, desde que adequadamente conduzido. Hoje no Brasil, 69% dos casos de TB causada por cepas de *M. tuberculosis* sensíveis apresentam cura. Porém, a taxa de abandono do tratamento é alta, por volta de 13%, o que resulta no aparecimento da resistência secundária que quando transmitida origina a resistência primária. A resistência primária é aquela onde o paciente apresenta cepa resistente sem nunca ter recebido tratamento antituberculoso⁸.

A tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) define-se como uma forma de TB-MDR com resistência acrescida de uma fluorquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Esses casos, provavelmente, são frutos de tratamentos para TB-MDR realizados de forma inadequada, apresentando pior prognóstico e respondendo mal ao tratamento^{13,19-21}. Pelo menos um caso de TB-XDR havia sido relatado por 92 países até o final de 2012. Em média, cerca de 9,6% dos casos de TB-MDR relatados por esses países correspondem a TB-XDR⁹.

Hoje se sabe, por pesquisas desenvolvidas pela OMS, que formas de TB-XDR foram identificadas em todas as regiões do mundo^{3,13,22-23}.

A TB-XDR não é uma nova TB, mas uma forma de TB. É, sobretudo, resultado de falhas humanas no cumprimento rigoroso dos meios de controle, da elevada letalidade nas áreas de alta prevalência de HIV e cujo tratamento é dificultado em função da resistência aos principais fármacos disponíveis. A existência simultânea desses grandes fatores de risco possibilita a emergência de um cenário epidemiológico crítico²². Nesse contexto, esse estudo objetivou revisar a literatura científica especializada no que tange à emergência mundial de tuberculose MDR e XDR, evidenciando o impacto da disseminação de cepas resistentes de *M. tuberculosis* no Brasil e no mundo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

A literatura em português, inglês e espanhol foi revisada nas bases de dados LILACS, SCIELO, PUBMED, Google Acadêmico, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Ministério da Saúde (MS), sendo utilizados como descritores os termos: tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, resistência a múltiplas drogas, tuberculose extensivamente resistente, saúde pública. Foi revisado o perfil da tuberculose em vários países com base no banco de dados global da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram considerados os artigos com dados que abordaram o tema: “emergência da tuberculose MDR e XDR” referentes ao período de 1997 a 2014, sem adoção de critérios de exclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Aspectos epidemiológicos da emergência da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente

Em 2012 havia uma estimativa de 8,6 milhões de casos incidentes de TB em todo o mundo, o que equivale a 122 casos por 100.000 habitantes. Desses, estima-se que 0,5 milhões eram crianças e 2,9 milhões eram mulheres. Incluiu-se também 1,1 milhão de casos de TB coinfetados com HIV. A proporção de casos TB-HIV foi maior na África, onde 37% do total geral de casos eram de pacientes HIV positivos, correspondente a 75% dos casos mundiais⁹.

Os cinco países com o maior número de casos incidentes em 2012 foram Índia com aproximadamente 2,4 milhões, China com cerca de 1,1 milhão, África do Sul com 0,6 milhões, Indonésia com 0,5 milhões e Paquistão com 0,5 milhões de casos. Índia e China foram responsáveis por, respectivamente, 26% e 12% dos casos globais⁹.

Em 2013, o Brasil diagnosticou e notificou 71.123 casos novos de TB, um coeficiente de incidência de 35,4/100.000 habitantes. Verificou-se que o Norte, o Sudeste e o Nordeste possuíam os mais altos coeficientes: 45,2; 37,1 e 34,7/100.000 habitantes, respectivamente. Já as capitais com os maiores coeficientes de incidência foram Cuiabá, Recife e Porto Alegre. Do total de casos novos diagnosticados em 2013, 85,7% apresentaram a forma pulmonar e, destes, 65,2% eram bacilíferos, os principais responsáveis pela transmissão da doença²⁴.

Segundo dados da OMS, nos últimos cinco anos, observou-se um aumento no número de casos de TB-MDR. Em 2008 estimou-se a existência de cerca de 440.000 casos, em todo o mundo e em 2010, este número foi de 650.000, sendo que apenas 16% se encontravam em tratamento⁴⁵. Neste mesmo período o país contabilizou 21 casos de TB-XDR²⁵.

Em 2012, houve uma estimativa de 450.000 novos casos de TB-MDR, porém apenas 300.000 foram notificados. Por isso, segundo a OMS, acredita-se que esse número poderia chegar a 600.000 casos. Dentre os casos notificados, 28% foram tuberculose pulmonar. Em termos globais, 3,6% dos casos novos de TB e 20,2% dos anteriormente tratados, tem TB-MDR⁹. A Figura 1 ilustra a proporção mundial de novos casos de TB-MDR e a Figura 2 mostra a porcentagem de casos de TB-MDR tratados anteriormente.

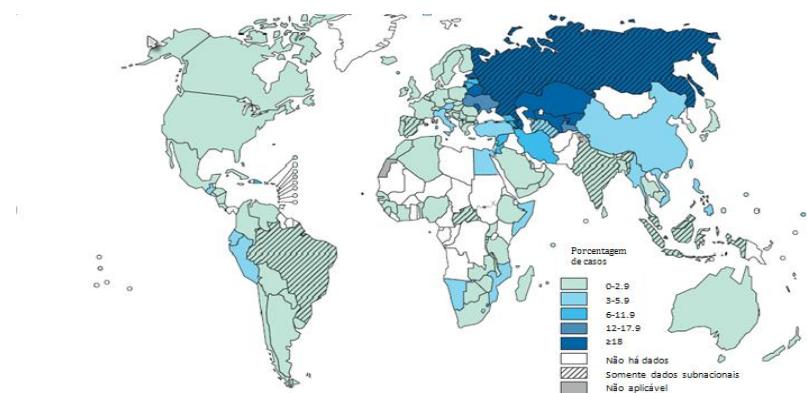


Figura 1. Proporção mundial de novos casos de tuberculose multirresistente. Fonte: WHO (2013).

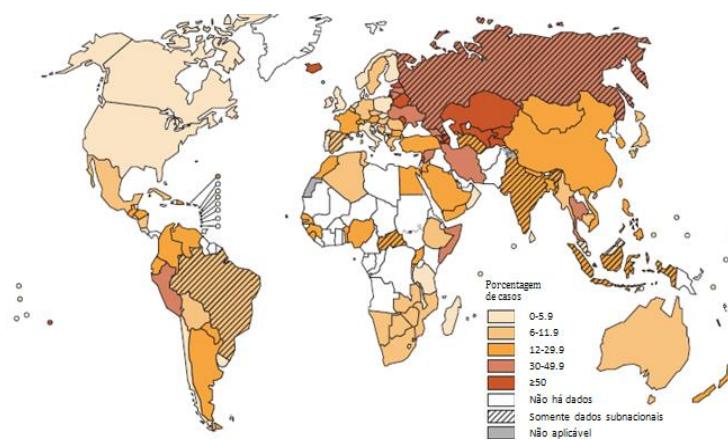


Figura 2. Porcentagem de casos de tuberculose multirresistente anteriormente tratados. Fonte: WHO (2013).

Até o final de 2012, 92 países relataram casos de TB-XDR. Um total de 75 países relatou a proporção de casos de TB-MDR que evoluíram para TB-XDR. Combinando os dados, a proporção média de casos de TB-MDR com TB-XDR foi de 9,6%, semelhante à estimativa de 2011 (9,0%)⁹. A Figura 3 revela os países que relataram pelo menos um caso de XDR em 2012.

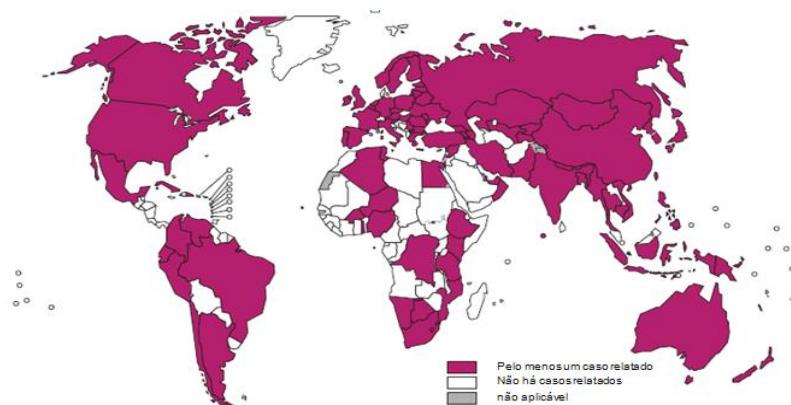


Figura 3. Países que notificaram pelo menos um caso de tuberculose extensivamente resistente até o final de 2012. Fonte: WHO (2013).

Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2008 e 2012 foram notificados 645 casos novos de TB-MDR no Brasil. O maior número de casos ocorreu em 2011 e com maior prevalência em homens. A idade variou de menores de um ano a maiores de 80 anos, porém a faixa etária mais acometida foi entre 20 e 39 anos, correspondendo a um percentual de 43,41%. Os Estados com maior número de casos notificados foram Rio de Janeiro (166 casos), Rio Grande do Sul (84 casos) e Pará (58 casos), que juntos correspondem a quase 50% do total de casos do país¹².

Goiás registrou em 2012, 844 casos novos de todas as formas de TB e 513 casos da forma pulmonar bacilífera, com coeficiente de mortalidade de 1,0/100.000 habitantes. Até o período de 2011, dados mostram que a taxa de cura era de 70% e a taxa de abandono 10%. Os municípios com maior número de casos foram Goiânia e Aparecida de Goiânia com 262 e 108 casos, respectivamente²⁶.

Uma questão recorrente e importante do ponto de vista epidemiológico é acompanhar o número de casos de TB-MDR. A vigilância contínua de resistência aos fármacos, baseada na cultura e no teste de sensibilidade, é a medida mais eficaz para monitorar a resistência ao longo do tempo. Infelizmente, em razão do pequeno número de laboratórios capazes de realizar culturas e testes de sensibilidade, são escassos os dados sobre TB-MDR/XDR, pois em consequência disso muitos casos não são notificados. A quantidade de países em que se pode confiar nos dados gerados pelos sistemas de vigilância contínuos está progredindo, porém os trabalhos realizados até o momento não oferecem uma tendência definitiva sobre a TB-MDR mundial ou regional^{9,27}.

O quadro emergente e preocupante da resistência deve-se ao diagnóstico tardio, quimioterapia irregular, falhas nas estratégias corretas de tratamento e consequentemente a transmissão de cepas resistentes, incluindo a elevada prevalência da coinfecção por HIV que contribui para elevada mortalidade. Pacientes infectados com cepas resistentes têm menor probabilidade de se curarem, particularmente se estão infectados pelo HIV, e ampliam o tempo e custo do tratamento⁹.

O Plano Global para o Combate da Tuberculose 2011-2015 proposto pela OMS tem como objetivo diminuir a incidência da doença até 2015. As regiões das Américas e do Pacífico Ocidental antecipadamente já alcançaram essa meta. As taxas de mortalidade e incidência estão em queda na maioria dos 22 países de alta carga de TB, responsáveis por 82% dos casos mundiais, grupo ao qual o Brasil está incluído ocupando a 16^º posição^{10,46}. O Plano ainda apresenta como meta, eliminar a TB como problema de saúde pública até o ano de 2050²⁸. Contudo, alguns autores estimam que se as medidas de controle da TB não se tornarem eficazes, poderemos chegar à marca de um bilhão de novos casos em 2020²⁹.

2. Aspectos laboratoriais do diagnóstico da TB-MDR e TB-XDR

O método mais utilizado na maioria dos países é a bacilosкопia direta de escarro, método simples e de baixo custo que deveria ser realizado por todo laboratório público ou privado de saúde, quando devidamente habilitado. A pesquisa de Bacilos Álcool Ácido Resistentes (BAAR) em um esfregaço de amostra clínica, realizado com procedimento padronizado e corado pelo método de Ziehl-Neelsen, é o método mais utilizado no Brasil³⁰. A Figura 4 ilustra uma baciloscopia positiva para TB.

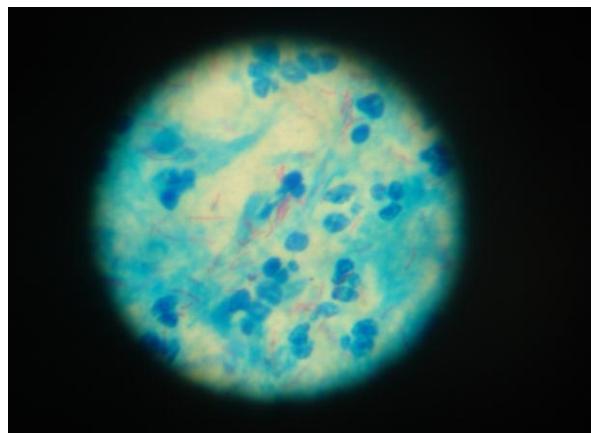


Figura 4. Baciloscopy positiva para TB. Fonte: Arquivo pessoal.

A pesquisa de BAAR é utilizada não apenas para o diagnóstico, mas também para o controle do tratamento através da verificação da redução bacilar e negativação do escarro em exames mensais, enquanto houver expectoração. Quando executada corretamente em todas as suas fases, é eficaz e fidedigna com resultado em até 24 horas^{28,31}.

A pesquisa direta é um método de baixa sensibilidade, obtendo resultados positivos somente quando o material analisado apresentar concentração de pelo menos 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro^{1,4,6,32-35}. A baciloscopy permite detectar de 60 a 80% dos casos de TB pulmonar e é o método de escolha para detecção de pacientes bacilíferos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos de TB pulmonar bacilífera são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão^{1,30}.

A cultura é o método mais sensível e específico disponível para diagnóstico da TB pulmonar e extrapulmonar. A cultura em meio *Lowenstein Jensen* (LJ) é o método padrão ouro aprovado pela OMS^{1,5,15,33}. Apresenta sensibilidade e acurácia superiores à baciloscopy, devido à maior capacidade de detectar amostras paubacilares^{1,15,33}.

A cultura permite diagnosticar precocemente os casos não confirmados pela baciloscopy e quando associada ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos, permite o diagnóstico dos casos de TB resistente a drogas. No entanto, esse método pode demorar até dois meses para fornecer o resultado^{28,31}.

A cultura e o teste de sensibilidade não são realizados rotineiramente no Brasil, o que dificulta a identificação precoce de casos de TB e do perfil de

resistência do bacilo. É um grande desafio realizar o teste de sensibilidade para todos os pacientes de retratamento devido à necessidade de uma rede de laboratórios capacitados^{16,18,28}.

Um dos exames inovadores para o diagnóstico da TB, que tem sido bastante discutido pela OMS e por diversos países, é o sistema *GeneXpert*, capaz de diagnosticar TB em menos de duas horas, realizando de forma simultânea a identificação do *M. tuberculosis* e o teste de sensibilidade a rifampicina³⁶⁻³⁷. A proposta do MS é substituir a baciloscopia pelo teste rápido, aumentando o número de casos identificados precocemente. A possibilidade de obtenção de um teste como esse para diagnóstico de TB, poderá revolucionar o controle da doença no Brasil e no mundo, pelo menos é o esperado²⁸.

O desenvolvimento de novas metodologias tem sido alvo de vários grupos de pesquisa. Tem-se buscado estudos para caracterizar as mutações encontradas nos isolados de *M. tuberculosis*, bem como investigar os mecanismos genéticos da resistência aos fármacos e compreender a virulência do bacilo. É necessário conhecer a suscetibilidade a diferentes drogas a fim de se iniciar um tratamento com a combinação de fármacos mais adequada. Quando em uso regular e por tempo suficiente, são os meios necessários para evitar a resistência e a persistência bacteriana^{10,31}.

Dessa forma, percebe-se que os métodos diagnósticos utilizados mundialmente apresentam limitações, a baciloscopia com baixa acurácia e a cultura que demanda bastante tempo, poderiam ser substituídas por maior investimento em testes moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Para diagnóstico de TB em amostras de escarro, essa técnica possui especificidade maior que 90% e resultado em poucas horas³⁸.

3. Tratamento da tuberculose

Quando em 1993 a OMS declarou a TB como emergência global, ela lançou a estratégia DOTS (*Direct Observed Treatment Strategy, Short Course* - Tratamento Diretamente Observado, em português TDO) como a forma mais eficaz e de melhor custo-benefício para o controle da doença em nível mundial. Abreu GRF, Figueiredo MAA. Abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia 2005-2009. Revista Baiana de Saúde Pública. 2013; 37(2):407-422. Ele tem o objetivo de fortalecer a adesão do paciente ao tratamento e o monitoramento e prevenção do

aparecimento de cepas resistentes, objetivando também a diminuição do abandono e aumento das chances de cura³⁹.

A estratégia de TDO define-se como a observação direta da tomada de medicamento para TB pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, aliando a vontade política, aquisição e distribuição regular de medicamentos e regular sistema de informação⁴⁰.

Os indivíduos acompanhados com TDO têm maior probabilidade de cura ou de não apresentar a TB-MDR do que aquelas que não têm acesso a esta estratégia⁴¹. Em 2009, o sistema de tratamento da TB no Brasil foi revisto pelo PNCT baseado no aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%), introduzindo o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico. Esse esquema foi preconizado pela OMS e é utilizado na maioria dos países, para adultos e adolescentes³⁰.

Para casos de retratamento, deve-se iniciar com o esquema básico até a liberação do resultado da cultura e do teste de sensibilidade. Se houver falha do esquema terapêutico, confirmado pelos exames anteriormente citados, após criteriosa avaliação do histórico clínico e terapêutico, esses casos receberão o esquema padronizado para TB-MDR³⁰.

O esquema básico compreende a fase intensiva, dois meses usando rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) e a fase de manutenção, por quatro meses usando rifampicina e isoniazida, sendo que cada fase é adequada com o peso do paciente³⁰.

O esquema de tratamento utilizado para tuberculose resistente segue um regime diferenciado, sendo composto pela fase intensiva de primeira etapa, segunda etapa e fase de manutenção. Nos casos de TB-XDR recomenda-se a utilização de amicacina, canamicina e capreomicina em esquemas individualizados⁴².

O bedaquiline (TMC-207) foi aprovado para uso em 2012, como droga complementar no tratamento de TB-MDR. Foi o primeiro fármaco aprovado nos últimos 40 anos, porém ainda está em teste de fase 3. Este fármaco inibe a ATP (adenosina trifosfato) sintetase e tem demonstrado potencial significativo na inibição do crescimento de cepas *M. tuberculosis* resistentes^{9,43}.

Na literatura é comum associar o surgimento de cepas de TB-MDR às falhas nos serviços de saúde, principalmente no que diz respeito ao tratamento dos casos notificados, deixando fluir a transmissão do bacilo. Quando ainda associado à baixa

adesão ao tratamento, constitui fator importante para o aumento dos casos de recidiva e, consequentemente, da resistência medicamentosa¹².

O abandono do tratamento é um importante fator para a permanência das altas taxas de incidência e prevalência da doença no mundo. Portanto, trata-se de um grande obstáculo a ser superado para que melhores taxas de cura sejam alcançadas. São consequências do abandono: a recidiva do quadro infeccioso, a manutenção da cadeia de transmissão e o surgimento de multirresistência bacilar⁴⁴⁻⁴⁵.

O abandono do tratamento, segundo a OMS, consiste em o paciente deixar de comparecer a Unidade de Saúde após 30 dias consecutivos da data prevista para o seu retorno e pode ser caracterizado pela desistência ou administração irregular dos medicamentos, até a interrupção total do tratamento. Geralmente é associado ao paciente, ao esquema de tratamento e aos serviços de saúde⁴⁵.

A informação sobre a doença é um dos principais fatores para adesão ao tratamento, enquanto a falta de conhecimento sobre a possibilidade de cura pode incentivar o abandono. Sendo assim, as políticas públicas devem informar sobre a doença, promover melhorias socioeconômicas, visando à adesão⁴⁶⁻⁴⁸.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se que a tuberculose ainda é um grave problema de saúde pública mundial e que esse cenário tem se agravado devido ao aparecimento das formas resistentes. A emergência de cepas multirresistentes e extensivamente resistentes sugere fragilidade em diagnosticar e tratar adequadamente os casos de TB.

Apesar de todo esforço dos programas de controle, existem alguns problemas inerentes à TB, como abandono do tratamento, coinfecção com HIV e diagnóstico tardio. Casos não detectados, falhas na cobertura do tratamento e uso indiscriminado de antimicrobianos são fatores determinantes para o aparecimento da resistência secundária, constituindo um cenário crítico mundial.

Desse modo, observou-se a necessidade de monitorar a emergência da tuberculose resistente, bem como controlar adequadamente os casos, com ampliação da realização da cultura e dos testes de sensibilidade, para o diagnóstico precoce. Novos métodos diagnósticos de baixo custo e fácil implantação, além de

novas e eficazes opções de tratamento, são fundamentais para romper a cadeia de transmissão e reduzir a transmissão da TB-MDR e TB-XDR.

REFERÊNCIAS

1. Barreto AMW, Caldas PCS, Campos CED, Martins FM. Diagnóstico Laboratorial. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto UERJ. 2006; 68-73.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças sexualmente Transmissíveis e AIDS. Manual TELELAB. Tuberculose - Diagnóstico Laboratorial - Baciloscopy. Brasília-DF. 2001.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose: Caderno de Atenção Básica. 6^a ed. Brasília-DF. 2002a.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro. 5^a ed. FUNASA/CRPHF/SBPT. 2002b.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias. Brasília-DF. 2008.
6. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 6.ed. Artmed, Porto Alegre. 2000.
7. Cheung CEBEM. Alternativas de Combate à Tuberculose. Scientific American. 2009; 7(83):58-66.
8. Freire DN, Bonametti AM, Matsuo T. Diagnóstico precoce e progressão da tuberculose em contatos. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2007; 16(3):155-163.
9. WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. 2013.
10. Rossetti MLR, Valim ARM, Silva MSN, Rodrigues VS. Tuberculose resistente: revisão molecular. Revista de Saúde Pública. 2002; 36(4):525-532.
11. Schwoebel V, Dicludt B, Binoist AC, Haeghebaert S, Torrea G, Vincent V, Grosset J. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies. British Medical Journal. 1998; 317:630-631.
12. Almeida MG, Barbosa DRM, Almeida DFS. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção. 2013; 3(4):17-122.
13. Rocha JL, Dalcomo MP, Borga L, Fedele D, Marques MG. Tuberculose multirresistente. Pulmão RJ. 2008; 17(1):27-32.
14. Melo FAF, Afiune JB, Neto JI, Almeida, EA, Spada DTA, Antelmo ANL, Cruz ML. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical. 2003; 36(1):27-34.
15. Dalcomo M, Melo FAF, Pinto WP. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004; 30(1).
16. Dalcomo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Revista de Saúde Pública. 2007; 41(1):34-42.

17. Rozman LM, Santo AH, Rozman MA. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007; 23(5):1051-1050.
18. Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Clemente Ferreira. Coordenadoria de Controle de Doenças. Desafios da tuberculose diante da resistência microbiana. *Revista de Saúde Pública*. 2011; 45(5):997-1000.
19. Chan ED, Strand MJ, Iseman MD. Treatment outcomes in extensively resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 657-659.
20. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS, Ferrara G, Cirillo DM, Gori A, Mattelli A, Sanevello A, Codecasa LR, Raviglione MC. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *European Respiratory Journal*. 2007; 30(4):623-626.
21. Vilariça AS, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - Epidemiologia e fatores preditivos. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2008; 14(6):829-842.
22. Teixeira GM. XDR-TB - uma grave e emergente ameaça à saúde pública. *Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária*. 2007; 15(1):3-6.
23. WHO. World Health Organization. Global Task Force Outlines Measures to Combat XDR-TB Worldwide. Geneva. 2006. Disponível em: <http://www.who.int>. Acessado em: 20/06/2014.
24. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. *Boletim Epidemiológico*. 2014; 44(2):13.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Conferência de Draurio Barreira. 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2ap_padrao_tb_20_10_11.pdf>. Acessado em: 16/07/2014.
26. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Tuberculose em Goiás. 2013. Disponível em: <<http://www.saude.go.gov.br/index.php?idMateria=158676>>. Acessado em: 18/11/2014.
27. WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.
28. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia. *Boletim Epidemiológico*. 2013; 44(2):1-6.
29. Kanduma E, Mchugh TD, Gillespie SH. Molecular methods for *Mycobacterium tuberculosis* strain typing: a users guide. *Journal of Applied Microbiology*. 2003; 94:781-791.
30. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, DF. 2011a.
31. Consenso sobre tuberculose. Manual de normas para o controle da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 1997; 23(6):281-293.
32. Campos HS. Diagnóstico da tuberculose. Pulmão RJ. 2006; 15(2):92-99.
33. Lima SSS, Clemente WT, Palaci M, Rosa RV, Antunes CMF, SERUFO FC. Métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: um estudo comparativo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008; 34(12):1056-1062.
34. Pedro HSP, Nardi, SMT, Ferreira MIP, Goloni MRA, Silva RRF, Aily DCG, Coelho AGV, Leite AR, Galle LC, Shikama MLM, Silva CRC, Ueki SYM. Baciloscoopia

- para tuberculose pulmonar: estudo multicêntrico do esfregaço para bacilosкопia de escarro no diagnóstico da tuberculose pulmonar segundo a Organização Mundial da Saúde e o Ministério da saúde. *Revista de Patologia Tropical*. 2010; 39(4):273-282.
- 35. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO report 2007. Geneva. 2007. WHO/HTM/TB/2007.376.
 - 36. Evans CA. GeneXpert-a game-changer for tuberculosis control?. *Plos Medicine*. 2011; 8(7).
 - 37. WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.
 - 38. Freitas FAD, Siqueira HD, Albano RM. Métodos moleculares na tuberculose e resistência do *Mycobacterium tuberculosis*. *Pulmão RJ*. 2009; 18(2):96-101.
 - 39. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Tratamento Diretamente Observado (TDO) da Tuberculose na Atenção Básica: Protocolo de Enfermagem. Brasília, DF. 2011b.
 - 40. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil 2007-2015. Brasília, DF. 2015.
 - 41. Thorn P. La tuberculosis: información y consejos para vencer la enfermedad. Stop TB Partnership. 2008. Disponível em: <<http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/acsm/TB%20TI%20SPN%20WEB.pdf>>. Acessado em: 18/08/2014.
 - 42. Dalcomo MP. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. *Pulmão RJ*. 2012; 21(1):55-59.
 - 43. Cezar MC, Guerra RL, Conde, MB. Novos Fármacos no Tratamento da Tuberculose. *Pulmão RJ*. 2009; 18(1):23-26.
 - 44. Abreu GRF, Figueiredo MAA. Abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia - 2005-2009. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 2013; 37(2):407-422.
 - 45. Rodrigues ILA, Monteiro LL, Pacheco RHB, Silva SED. Abandono do tratamento de tuberculose em coinfetados TB/HIV. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2010; 44(2):383-387.
 - 46. Dick J, Lombard C. Shared vision: a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997; 1(2):181-186.
 - 47. Filho MPS, Luna IT, Silva KL, Pinheiro PNC. Pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfecção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2012; 33(2):139-145.
 - 48. Paixão LMM, Gontijo ED. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*. 2007; 41(2):205-213.