Análise da resistência a medicamentos antituberculose e aspectos sociodemográficos e clínicos de pacientes atendidos em hospital referência

Analysis of anti-tuberculosis drug resistance and sociodemographic and clinical aspects of patients admitted in a referral hospital

Camilla Resende Bonin¹, Romário Costa Fochat¹, Isabel Cristina Gonçalves Leite¹, Thamiris Villela Pereira², Marina de Oliveira Fajardo¹, Carmen Perches Gomide Pinto², Raquel Leite Macedo², Marcio Roberto Silva², Pillar Pace Lacerda Menezes¹, Nilma Maria José Mendes de Araújo⁴, Ronaldo Rodrigues da Costa¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.
² Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.
³ Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Brasília, DF, Brasil.
⁴ Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO4620

Resumo

Objetivo: Verificar a ocorrência de resistência a fármacos antituberculose e a associação com características sociodemográficas e clínicas de pacientes de um hospital referência. Métodos: Estudo transversal, com dados de pacientes que tiveram a cultura de micobactérias identificada e o respectivo perfil de sensibilidade aos antimicrobianos definido (junho de 2014 a fevereiro de 2016). Foram realizados a análise estatística descritiva e o teste exato de Fisher, para comparação de proporções. Resultados: O estudo envolveu 104 pacientes, e todos tiveram resultados para Mycobacterium tuberculosis. A baciloscopia atingiu alta positividade (93,3%), e 15 pacientes (14,4%) apresentaram linhagens resistentes, sendo 6 (5,6%) multirresistentes. As características sociodemográficas e clínicas não foram associadas à resistência. Conclusão: A pesquisa permitiu conhecer melhor o perfil dos pacientes com tuberculose e constitui ferramenta para elaboração de políticas públicas específicas. Os pacientes diagnosticados com tuberculose resistente devem ser submetidos à maior supervisão.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Mycobacterium tuberculosis; HIV; Epidemiologia

Abstract

Objective: To determine the occurrence of anti-tuberculosis drug resistance and its association with sociodemographic and clinical characteristics of patients in a referral hospital. Methods: This was a cross-sectional study based on data from patients who had mycobacterial culture identified and defined antimicrobials sensitivity profile (June 2014 to February 2016). The descriptive statistical analysis and Fisher’s exact test were used to compare proportions. Results: The study included 104 patients who had positive results for Mycobacterium tuberculosis. Bacilloscopy had high positivity (93.3%). A total of 15 patients (14.4%) had resistant strains and six (5.6%) multidrug-resistant. The sociodemographic and clinical characteristics were not related with resistance. Conclusion: This study contributed to further the understandings about
the tuberculosis patients’ profile, the study also served as a tool for development of specific public policies. Patients diagnosed with resistant tuberculosis must be under greater supervision.

**Keywords:** Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; *Mycobacterium tuberculosis*; HIV; Epidemiology

### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa antiga e reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública, sendo um desafio a ser enfrentado por todos os países.(1,12) Associando o diagnóstico no tempo correto com o tratamento adequado, quase todas as pessoas com TB podem ser curadas. No entanto, a infecção causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* constitui uma das maiores causas de morte por doenças infecciosas em adultos. Em 2016, segundo estimativas da *World Health Organization* (WHO), houve 10,4 milhões de novos casos ao redor do mundo e, aproximadamente, 1,6 milhão de mortes.(1)

O Brasil é considerado um país prioritário pela OMS, exercendo grande impacto no cenário global da doença (82.676 casos notificados em 2016, com incidência de 42,0/100 mil habitantes e taxa de mortalidade de 3,5 óbitos/100 mil habitantes).(1) Apesar de ter alcançado as proposições das metas de desenvolvimento do milênio (incidência decrescente de TB até 2015 e queda de 50,0% das taxas de prevalência e mortalidade comparadas com as de 1990),(3) o Brasil tem enormes desafios a serem superados, a fim de atender as novas estratégias para erradicação da TB até 2050.(4) A agenda continua com as demandas relacionadas a prevenção, diagnóstico precoce com efetividade e adesão ao tratamento, além do problema emergente do aumento de resistência aos fármacos disponíveis.(1,5)

O Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) é a principal ferramenta da vigilância de casos de TB que necessitam de tratamentos especiais no Brasil, entre eles os casos de TB drogarresistente. O medicamento para o tratamento de TB resistente é liberado nos centros de referência quando o caso é validado no SITE-TB. Segundo informações coletadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2016, foram diagnosticados, no Brasil, 1,044 casos com resistência a medicamentos para TB, ao passo que, no SITE-TB, foram inseridos, neste mesmo ano, 752 casos novos de TB resistente. Essa informação, mesmo com as limitações inerentes aos sistemas, é preocupante, pois sugere que muitos pacientes não realizam o seguimento adequado.(6)

O controle e a gestão dos programas de combate à TB resistente são mais difíceis comparados com os distinguidos aos pacientes que apresentam sensibilidade ao tratamento.(7) Fatores de risco, como desnutrição, tabagismo, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), diabetes mellitus, ambientes pouco ventilados e densamente ocupados são constantemente apontados na literatura como responsáveis pela manutenção e pelo agravamento da TB.(1,4,5,8–10)

As características epidemiológicas e o controle da doença variam de acordo com a região geográfica e sofrem influências de fatores socioeconômicos, educacionais e políticos. Na Zona da Mata Mineira, Juiz de Fora (MG) é considerada uma cidade-polo e município estratégico de combate à TB.(11,12) Identificar os casos de TB resistente e conhecer o perfil dos indivíduos envolvidos pode fornecer uma base de evidências para maior manejo clínico do paciente e elaboração de políticas públicas mais efetivas.(13) Além disso, expandir pesquisas relacionadas à TB é um dos pilares destacados pela OMS para atingir as novas metas de erradicação da doença.(14)

### OBJETIVO

Determinar a prevalência de resistência a fármacos antituberculose entre pacientes com este diagnóstico em um hospital; investigar a associação dessa condição com características sociodemográficas e clínicas desses pacientes.

### MÉTODOS

O Hospital Regional João Penido (HRJP) está localizado na região da Zona da Mata Mineira, no município de Juiz de Fora. É um hospital público e presta serviços a usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) em níveis secundários e terciários de atenção à saúde. Atende toda a macrorregião Sudeste, beneficiando aproximadamente uma população de 1,5 milhão de pessoas. O HRJP possui pronto atendimento e ambulatorios para consultas eletivas nas mais diversas especialidades; no momento da pesquisa, funcionava com a capacidade de atendimento terciário de 212 leitos. A unidade é considerada referência no tratamento da TB.(15)

Trata-se de estudo transversal, realizado a partir de dados coletados no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH), sistema de informação integrado em rede utilizado pelo HRJP, o qual permite que o profissional de saúde da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), que integra o HRJP, acesse o cadastro do usuário, as informações clínicas e os procedimentos e exames anteriormente realizados em qualquer unidade da fundação.
Foi realizada uma análise retrospectiva de laudos do Laboratório de Análises Clínicas do HRJP emitidos entre os meses de junho de 2014 a fevereiro de 2016. Como critérios de inclusão, foram considerados todos os pacientes com TB, independentemente da idade, que possuam cultura para micobactérias positiva, identificação da espécie e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos preconizados.

Os pacientes que tiveram amostras contaminadas ou resultados inconclusivos para espécie ou teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) não foram considerados. As culturas positivas de micobactérias isoladas no HRJP foram encaminhadas à Fundação Ezequiel Dias, onde se processaram a identificação e o TSA delas. Os fármacos testados foram estreptomicina (S), isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) e pirazinamida (Z).

As interpretações dos resultados do TSA foram realizadas de acordo com as recomendações da WHO, compiladas pelo Ministério da Saúde: monorresistência (resistência apenas a um fármaco); multirresistência (resistência simultânea pelo menos a R e a H); polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos, exceto associação do anterior) e resistência extensiva (resistência à R e à H e, simultaneamente, a fluoroquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha).(16)

As informações referentes a sexo, idade, tipo de moradia, resultado de baciloscopia (coloração de Ziehl-Neelsen), forma clínica da TB, coinfecção pelo HIV, presença de anemia, uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas dos indivíduos também foram obtidas pelo SIGH, sendo os dados conferidos por dois avaliadores em momentos diferentes.

Em caso da possibilidade de um resultado de cultura sensível e outro resistente (diferentes amostras) para o mesmo paciente, foi priorizada a situação de resistência para categorizar o indivíduo. A correlação destes dados com a ocorrência de casos de resistência foi estabelecida utilizando o teste exato de Fisher, sendo fixado o nível de significância de 0,05. Todos os cálculos, incluindo a análise estatística descritiva, foram realizados com o auxílio do software (SPSS), versão 14.0.

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FHEMIG, parecer número 732.595/2014, CAAE: 34039214.5.0000.5119.

### RESULTADOS

Foram estudados 104 pacientes, que, no período analisado, tiveram resultados positivos para cultura de micobactérias, identificação da espécie do bacilo e respectiva caracterização do perfil de resistência. Essa amostra foi, predominantemente, composta por indivíduos do sexo masculino (79; 76,0%). A idade dos participantes variou de 17 a 77 anos (média±desvio padrão de 40,2±15,2 anos), sendo que a maior parte encontrava-se na faixa etária mais jovem, de 15 a 44 anos (63; 60,6%).

O diagnóstico clínico de TB pulmonar foi apresentado por quase todos os indivíduos (100; 96,2%), sendo verificados apenas dois casos (1,9%) de TB miliar, um (1,0%) de TB ganglionar e um (1,0%) de TB pleural. A baciloscopia atingiu alto índice de positividade para essa população (97; 93,3%). A espécie de bacilo isolada em todas as culturas foi *Mycobacterium tuberculosis*, sendo reportados 15 casos (14,4%) de alguma resistência aos fármacos utilizados no tratamento da doença. Em relação à classificação, foram observados cinco resultados (4,9%) de monorresistência, seis (5,6%) de multirresistência e quatro (3,9%) de polirresistência (Tabela 1).

Para essa amostra, não foi possível estabelecer relação estatisticamente significativa entre a ocorrência de resistência a fármacos antituberculose e as características sociodemográficas e clínicas disponíveis dos pacientes (Tabela 2). No entanto, dentre os casos de resistência, as maiores frequências ocorreram em indivíduos do sexo masculino (11; 73,3%), da faixa etária de 15 a 44 anos (10; 66,7%), residentes em casa/apartamento (10; 66,7%), diagnosticados com TB pulmonar (14; 93,3%), HIV negativo (9; 60,0%), com anemia (10; 66,7%) e que relatarem uso de álcool, tabaco ou outras drogas (10; 66,7%).

### Tabela 1. Resultados do teste de sensibilidade a antimicrobianos de micobactérias isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose

| Teste                          | n (%)       |
|-------------------------------|-------------|
| Teste de sensibilidade a antimicrobianos |
| Sensível                      | 89 (85,6)   |
| Resistente                    | 15 (14,4)   |
| Monorresistência              |             |
| Estreptomicina                | 3 (2,9)     |
| Pirazinamida                  | 1 (1,0)     |
| Isoniazida                    | 1 (1,0)     |
| Polirresistência              |             |
| Isoniazida + rifampicina      | 6 (5,6)     |
| Polirresistência              |             |
| Isoniazida + estreptomicina   | 3 (2,9)     |
| Isoniazida + estreptomicina + etambutol | 1 (1,0) |
O monitoramento de micobactérias resistentes, destacado no relatório *End TB Strategy*,(13) é uma das ações estratégicas estabelecidas para reduzir a mortalidade e a incidência de TB em todos os países. Estudos populacionais têm sido conduzidos em diferentes locais para melhor compreender a ocorrência dessa situação.(13,17,19,22) A Atenção Primária é o nível ideal para a detecção precoce da doença, mas cuidados de saúde terciários podem ser o ponto de entrada mais comum para pacientes no sistema.(17) O HRJP, por ser um centro de referência para o tratamento de TB de uma extensa área geográfica (macrorregião Sudeste, a qual abrange aproximadamente uma população de 1,5 milhão de pessoas),(15) permite estudos epidemiológicos de impactos no cenário local e nacional.

O atendimento à população no HRJP pode ser hospitalar, para os casos que precisam de atendimento mais urgente; ou ambulatorial, para casos que podem ser tratados por meio de consultas periódicas. O hospital atende uma população heterogênea, recebendo pacientes com suspeita ou com complicações clínicas relacionadas à TB, incluindo grupos de risco, como indivíduos em situação de rua, privação da liberdade e/ou usuários de drogas. Todos os pacientes com suspeita de TB pulmonar são submetidos à baciloscopia de escarro e à cultura para micobactéria com teste de sensibilidade. A possibilidade de o hospital receber os casos mais graves ou aqueles com falência de tratamento pode superestimar a prevalência de TB resistente.

A predominância do sexo masculino na presente pesquisa (76,0%) corrobora os dados internacionais e nacionais.(1,10,23-25) Viana et al.,(10) realizaram um estudo nacional epidemiológico descritivo de base populacional, considerando todas as notificações no SINAN entre janeiro de 2008 a dezembro de 2011. Esses autores constataram 278.674 novos casos relatados no período analisado e maior prevalência dos homens (65,7%). Outros estudos comprovaram que a prevalência masculina em relação à TB encontra-se entre 65,0 a 85,0% nas diferentes regiões do Brasil.(17,19,23-25) As pesquisas realizadas nos Estados de São Paulo,(17) Goiás(19) e Amazonas(20) observaram que não houve associação significativa entre ocorrência de TB resistente e multirresistente com sexo.

Da população estudada, 60,6% encontravam-se na faixa etária de 15 a 44 anos. Este resultado também coincide com os estudos de Viana et al.,(10) (53,9% dos casos notificados eram indivíduos de 20 a 44 anos) e outros.(17,19,23,24) A faixa economicamente ativa da população é constantemente relacionada à TB, impactando

**Discussão**

Este estudo registrou alta prevalência de resistência geral a fármacos antituberculose (14,4%), sendo 4,9% de monorresistência, 5,6% de multirresistência e 3,9% de polirresistência. A resistência geral apresentada foi ligeiramente superior às apresentadas nas pesquisas desenvolvidas na região norte de São Paulo(17) e em Santa Catarina.(18) Neste último, foram analisadas 406 culturas, incluindo 48 (11,8%) isolados resistentes, enquanto a pesquisa no Estado de São Paulo identificou 348 culturas, das quais 31 (8,9%) apresentaram algum tipo de resistência. O perfil de resistência descrito no Estado de São Paulo revelou a predominância de monorresistência (23/31), ao passo que, em Santa Catarina, 23/48 culturas eram multirresistentes. No HRJP, os casos de TB resistente estão bem distribuídos dentro da classificação da OMS, com ligeira predominância de TB multirresistente (6/15).

| Características       | Sensível n (%) | Resistente n (%) | Valor de p | Total n (%) |
|-----------------------|----------------|------------------|------------|-------------|
| Sexo                  |                |                  |            |             |
| Masculino             | 60 (76,4)      | 11 (14,3)        | 0,011      | 71 (90,7)   |
| Feminino              | 21 (26,6)      | 4 (5,3)          |            | 25 (31,7)   |
| Faixa etária (anos)   |                |                  |            |             |
| 15-44                 | 53 (59,5)      | 10 (11,4)        |            | 63 (76,0)   |
| >45                   | 36 (40,5)      | 5 (5,6)          |            | 41 (49,3)   |
| Tipo de moradia       |                |                  |            |             |
| Casa/apartamento      | 60 (77,5)      | 10 (12,7)        |            | 70 (86,3)   |
| Presídio/situação de rua  | 15 (16,9) | 3 (3,6)          |            | 18 (21,5)   |
| Não informado         | 5 (6,1)        | 2 (2,5)          |            | 7 (8,3)     |
| Forma clínica         |                |                  |            |             |
| Pulmonar              | 86 (96,6)      | 14 (16,3)        |            | 100 (121,0) |
| Extrapulmonar         | 3 (3,4)        | 1 (1,2)          |            | 4 (4,9)     |
| HIV                   |                |                  |            |             |
| Sim                   | 13 (14,0)      | 3 (3,6)          | 0,635      | 16 (18,7)   |
| Não                   | 50 (56,1)      | 9 (10,5)         |            | 59 (69,5)   |
| Não informado         | 26 (29,0)      | 2 (2,4)          |            | 28 (32,8)   |
| Anemia                |                |                  |            |             |
| Sim                   | 41 (46,0)      | 10 (11,8)        | 0,466      | 51 (60,6)   |
| Não                   | 39 (43,3)      | 4 (4,8)          |            | 44 (51,7)   |
| Não informado         | 9 (10,2)       | 1 (1,2)          |            | 10 (11,6)   |
| Uso de tabaco, álcool ou outras drogas |    |                  | 0,147      |             |
| Sim                   | 53 (59,6)      | 10 (12,0)        |            | 63 (75,6)   |
| Não                   | 33 (37,3)      | 3 (3,6)          |            | 36 (43,6)   |
| Não informado         | 3 (3,3)        | 2 (2,5)          |            | 5 (6,1)     |

Fármacos testados: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. * Grupo de indivíduos (n=89) com tuberculose não resistente; † grupo de indivíduos (n=15) com tuberculose resistente; ‡ teste exato de Fisher com nível de significância de 0,05.
na gestão dos gastos públicos. O paciente com TB resistente aumenta os custos dos serviços de saúde e a sobrecarga na economia, uma vez que o paciente possui prognóstico diminuído, requer maior tempo de tratamento, ocorrem mais efeitos colaterais e tóxicos da medicação e há necessidade de maior controle para evitar a transmissão. O tratamento que Pedro et al., considerou, em Goiás, sete indivíduos (5,3% da população amostral) encontravam-se em pri-

sões ou em situação de rua, e nenhum teve resultados de resistência no TSA.

O tratamento de TB não concluído e a coinfeção pelo HIV são fatores frequentemente discutidos na literatura científica com relação ao desenvolvimento da resistência. A falha na terapêutica pode selecionar linhagens resistentes. Os indivíduos com HIV são mais propensos às falhas e às reações adversas dos diferentes esquemas medicamentosos preconizados, inclusive quando associados à TB, o que reflete no aumento das taxas de mortalidade. Os estudos realizados no Estado de São Paulo e em Manaus indicaram relação estatisticamente significativa entre ocorrência de TB resistente/multirresistente e o diagnóstico de HIV, ao passo que, em Santa Catarina, essa relação não foi comprovada. As prevalências TB/HIV verificadas nestes três estudos variaram de 12,3% a 19,4%, coincidindo com as achados da presente pesquisa (15,4%).

Outro fator de risco a ser considerado refere-se ao uso constante de tabaco, álcool e/ou drogas ilícitas. Os hábitos e as formas de uso dessas drogas podem favorecer a transmissão do bacilo ou constituírem barreiras para o tratamento adequado. A baci-

loscopia realizada para os pacientes atendidos no HRJP atingiu elevada positividade (93,3% das amostras), permitindo diagnósticos mais precoces e maior segurança para o controle da doença, além de indicar um padrão de qualidade do serviço e de orientações ao paciente no momento da coleta.

A via de transmissão da TB é aérea, de modo que locais fechados e/ou em condições de higiene reduzidas são favoráveis à continuidade da doença. A população carcerária e os sujeitos que vivem em grandes aglomera-

dos ou em situação de rua são considerados grupos de risco para o desenvolvimento da doença. A inciden-

ta de TB em presídios pode exceder 20 vezes à regi-

strada para a população geral. Já para os indivíduos em situação de rua, acredita-se em um índice 50 a 60 vezes maior. O presente estudo, por compreender a demanda atendida pelo HRJP e não se limitar a grupos específicos, apresenta maior limitação para comparar com dados da literatura, pois existem poucos trabalhos com o mesmo modelo metodológico. Vale ressaltar, contudo, que Pedro et al., verificaram, no Estado de São Paulo, que a resistência a fármacos antituberculoso-

se foi menor em indivíduos em privação da liberdade, com diferença estatisticamente significativa, comparada às pessoas em liberdade. No estudo de Santos et al., que considerou o Estado de Goiás, sete indivíduos (5,3% da população amostral) encontravam-se em pri-

sões ou em situação de rua, e nenhum teve resultados de resistência no TSA.
CONCLUSÃO

O Hospital Regional João Penido, no âmbito da Zona da Mata Mineira, apresenta-se como um centro de referência no tratamento da tuberculose, compreendendo um importante local de estudo sobre essa doença. A prevalência de tuberculose resistente apresentou casos de monorresistência, multirresistência e de polirresistência. A ocorrência de resistência a fármacos antituberculoso não apresentou relação estatisticamente significativa com alguma característica sociodemográfica ou clínica dos pacientes. Os achados do presente estudo compreendem informações relevantes para o planejamento, o monitoramento e a execução de estratégias para controle da doença na região.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Bonin CR: http://orcid.org/0000-0002-7126-5941
Fochat RC: http://orcid.org/0000-0003-0497-8164
Leite IC: http://orcid.org/0000-0003-1258-7331
Pereira TV: http://orcid.org/0000-0002-4009-9936
Fajardo MO: http://orcid.org/0000-0001-5350-5617
Pinto CP: http://orcid.org/0000-0001-7441-5012
Macedo RL: http://orcid.org/0000-0003-4467-2426
Silva MR: http://orcid.org/0000-0002-0755-4415
Menezes PP: http://orcid.org/0000-0003-0284-5376
Araújo NM: http://orcid.org/0000-0002-2990-0235
Costa RR: http://orcid.org/0000-0001-9487-7695

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2018 July 06]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtrb2017_main_text.pdf
2. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OY, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: the Neolithic scenario. Tuberculosis (Edinb). 2015;95 Suppl 1:S122-6.
3. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO’s new Stop TB strategy. Lancet. 2006;367(9514):952-5.
4. Uplekar M, Weil D, Lonnoth K, Jaramillo E, Measham AR, Allyne G, Evans DB, et al. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 289-309.
5. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FL, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. Lancet. 2011;377(9780):1877-89.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema da Saúde Pública no Brasil. Bol Epidemiol. 2017;48(8):1-11.
7. Kurz SG, Furin JJ, Bank CM. Drug-resistant tuberculosis: challenges and progress. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(2):509-22.
8. Gye C, Floyd K. Tuberculosis. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. editors. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 289-309.
9. Narendran G, Swaminathan S. TB-HIV co-infection: a catastrophic comradeship. Oral Dis. 2016;22 Suppl 1:46-52.
10. Viana PV, Gonçalves MJ, Basta PC. Ethnic and racial inequalities in Notified cases of tuberculosis in Brazil. PLoS One. 2016;11(5):e0154658.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação. Minas Gerais. Serais [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005. p. 34 [Série C. Projetos, Programas e Relatórios]. [cited 2018 Ago 17]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_nacional_vigilancia_saude_mg_2005.pdf.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil. Indicadores epidemiológicos e operacionais [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. p. 92. [cited 2018 Ago 17]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama%20tuberculose%20brasil_2014.pdf.
13. Melo FA, Afune JB, Idde Neto J, Almeida EA, Spada DT, Antelmo AN, et al. Aspects epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(3):27-34.
14. Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MM, Campos MM, Degrave WM, et al. Brazilian response to Global End TB Strategy: the national tuberculosis research agenda. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(1):135-45.
15. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Hospital Regional João Penido: Acreditado ONA Nível 2 [Internet]. J Fund Hosp Estado de Minas Gerais. 2013;9(38):1-28 [cited 2018 Out 25]. Disponível em: http://www.fhemig.mg.gov.br/index.php/docman/Publicacoes-3/1543-jornal-fhemig38-web/file.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011 [cited 2018 Jul 06]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf.
17. Pedro HS, Nardi SM, Pereira MI, Oliveira RS, Suffys PN, Gomes HM, et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105(7):1052-7.
18. Nogueira CL, Prim RI, Senna SG, Rovaris DB, Maurici R, Rossetti ML, et al. First insight into the molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Santa Catarina, southern Brazil. Tuberculosis (Edinb). 2016;97:57-64.
19. Santos LC, Bousquet Hde M, Pereira AM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A. A high prevalence of resistance in new tuberculosis cases of midwestern Brazil. Infect Genet Evol. 2010;10(7):1052-7.
20. Garrido MS, Bührer-Sélkula S, Souza AB, de Oliveira GP, Antunes IA, Mendes JM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(5):531-6.
21. Mendes NM, Costa RR, Dias AM, Lopes CB, Souza DM, Silva MR, et al. Perfil de resistência a fármacos antituberculoso em um hospital de referência do Estado de Minas Gerais. Rev Med Minas Gerais. 2016;91:43-56.
22. Valença MS, Scaini JL, Abileia FS, Gonçalves CV, von Grol A, Silva PE. Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(10):1182-7.
23. de Faria Gomes NM, da Mota Bastos MC, Marins RM, Barbosa AA, Soares LC, de Oliveira Wilken de Abreu AM, et al. Differences between risk factors associated with tuberculosis treatment abandonment and mortality. Pulm Med. 2015;2015:546106.
24. Silva AF, Souza WV, Albuquerque Mde F. Two decades of tuberculosis in a city in Northeastern Brazil: advances and challenges in time and space. Rev Bras Soc Med Trop. 2016;49(2):211-21.
25. Yamamura M, Freitas IM, Santo Neto M, Chiaravalloti Neto F, Popolin MA, Arroyo LH, et al. Análise espacial das internações evitáveis por tuberculose em Ribeirão Preto, SP (2006-2012). Rev Saude Publica. 2016;50(20):1-11.
26. García de Viedma D. Rapid detection of resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review discussing molecular approaches. Clin Microbiol Infect. 2003;9(5):349-59.
27. Maciel EL, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. Rev Panam Salud Publica. 2015;38(1):28-34.
28. Sicsú AN, Salem JL, Fujimoto LB, Gonzales RL, Cardoso MS, Palha PF. Intervenção educativa para a coleta de escarro da tuberculose: um estudo quase experimental. Rev Lat Am Enfermagem. 2016;24 e2703:1-8.
29. Urrego J, Ko AI, da Silva Santos Carbone A, Paião DS, Sgarbi RV, Yeckel CW, et al. The Impact of Ventilation and Early Diagnosis on Tuberculosis Transmission in Brazilian Prisons. Am J Trop Med Hyg. 2015;93(4):739-46.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Especial tuberculose. Bol Epidemiol. 2012;43:1-12.