

FÁBIO OLIVEIRA LATRILHA

**Transmissão e Prevalência da Resistência de
Mycobacterium tuberculosis, após a Implantação do
DOTS, no Município de Guarulhos
no Período de 2007 a 2011**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública

Orientador: Prof(a). Dr(a). Lucilaine Ferrazoli.

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Latrilha, Fábio Oliveira.

Transmissão e prevalência da resistência de *Mycobacterium tuberculosis*, após a implantação do DOTS, no município de Guarulhos no período de 2007 a 2011/ Fábio Oliveira Latrilha - São Paulo, 2014.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública.

Orientadora: Lucilaine Ferrazoli.

1. *Mycobacterium tuberculosis*
2. Tuberculose pulmonar
3. Transmissão
4. RFLP
5. Multirresistentes

SES/CCD/CD-295/14

Dedico este trabalho aos meus pais, João Latrilha e Ednalva Araújo Oliveira Latrilha, por nunca terem medido esforços para me apoiar nesta longa caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter colocado em meu caminho pessoas maravilhosas que puderam de alguma forma contribuir para a realização deste trabalho.

À minha amiga e orientadora Dra Lucilaine Ferrazoli, pelo exemplo de dedicação e seriedade, contribuindo para a minha formação científica e principalmente acreditando no meu potencial, meu especial agradecimento.

Aos meus pais João Latrilha e Ednalva Latrilha e a minha irmã Juliana que sempre me deram forças para superar e ultrapassar os obstáculos da vida. Os meus alicerces.

À minha noiva Enatiara Damásio que sempre esteve presente nos momentos bons e difíceis dessa trajetória.

À todo Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz representado pela Dra Tânia Mara Ibelli Vaz.

Ao Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses do Instituto Adolfo Lutz pelo espaço, amizade, paciência, auxílio e atenção.

Às grandes amigas Dra Ângela Brandão e Dra Vera Simonsen, pelo companheirismo e colaboração na parte molecular.

Às Doutoradas Maria Alice e Vera Galesi, pela confiança e oportunidade de mostrar o meu trabalho como profissional.

A todos os colegas do CVE – Divisão de Tuberculose, pelo apoio e carinho durante minhas visitas.

Às pesquisadoras e eternas amigas, Maria Conceição Martins e Carmen Giampaglia que nos momentos de desesperos, estavam prontas a me ajudar a qualquer hora do seu tempo.

As amigas Fernanda Simeão, Sônia Maria, Aparecida Esteves e Aparecida Andrade, pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Eliseu Waldman e Julia Moreira Pescarini, pela disponibilidade, colaboração e sugestões.

A Dra Neide – GVE Guarulhos pelo apoio e colaboração.

Aos funcionários do Laboratório Municipal de Saúde Pública de Guarulhos, pelo apoio e paciência, em especial a Regina Romano.

Aos professores e funcionários da Pós graduação da CCD, pela amizade e ensinamentos.

Enfim, a todos que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho. OBRIGADO!

Esperar não é perder tempo, é ter certeza
que há um tempo certo para tudo...
Porque Deus nunca se atrasa...

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa de distribuição universal e até metade do século XX era considerada a maior causa de morte por doenças infecciosas no mundo. O Tratamento Diretamente Observado (TDO) é um componente importante da Estratégia de Tratamento Diretamente Observado de curta duração (DOTS), pois visa a melhoria da adesão do paciente ao tratamento, redução do abandono, aumento da cura e prevenção à resistência a drogas. A cidade de Guarulhos (SP), Brasil, tem uma população estimada de 1.244.518 habitantes e está localizado a 17 km do município de São Paulo. Em 2012, o município apresentou uma taxa de incidência de TB de 31/100.000 habitantes. O TDO foi implementado em Guarulhos em 1998 e foi intensificado a partir de 2004, com o apoio da USAID (U.S. Agency for International Development). Este estudo teve como objetivo descrever as características epidemiológicas dos pacientes com TB pulmonar (TBP) em TDO e tratamento auto-administrado (TAA), a prevalência de resistência aos medicamentos de primeira linha e a transmissão de cepas resistentes entre pacientes com TBP residentes em Guarulhos. Foram incluídos no estudo, pacientes com TBP residentes e tratados em Guarulhos que tiveram diagnóstico confirmado por cultura, e que iniciaram tratamento no período de outubro de 2007 a outubro de 2011. Foram analisados retrospectivamente, dados demográficos, clínicos e laboratoriais obtidos no Instituto Adolfo Lutz, Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, CVE-TB-SP, e no Laboratório Municipal de Saúde Pública de Guarulhos (LMSPG). Os Isolados de *Mycobacterium tuberculosis* foram testados quanto à resistência às drogas de primeira linha pelo método MGIT960 (TS) e caracterizados por RFLP-IS6110. Para a análise de transmissão, foram incluídos os pacientes identificados no banco de perfis de RFLP-IS6110 do estado de São Paulo, que residiam em Guarulhos e trataram no município de São Paulo no mesmo período do estudo. Um total de 1.302 pacientes com TB pulmonar foram notificados. Destes, 408 pacientes apresentaram culturas positivas e tiveram TS realizado. Duzentos e trinta e nove (58,6%) pacientes fizeram

TDO (Grupo TDO). Em comparação com o grupo do TAA, os pacientes no grupo TDO eram em menor número do sexo masculino (69,9%), HIV negativos (95,2%) e tiveram uma taxa de cura mais elevada (92,5%). Por outro lado, o número de pacientes que abandonaram o tratamento foi maior no grupo TAA (21,9%) ($p < 0,001$). Dos 408 isolados de *M. tuberculosis* submetidos ao TS, 361 (88,5%) foram sensíveis a todas às drogas, 47 (11,5%) foram resistentes a pelo menos uma droga e 17 (4,2%) foram multirresistentes (MR). Dos 40 isolados de *M. tuberculosis* resistentes submetidos a caracterização molecular por RFLP-IS6110, 14 (35,0%) foram agrupados em quatro grupos genéticos (SP5, SP5W, SP1a, 4a). Com a inclusão de nove pacientes residentes em Guarulhos e tratados no município de São Paulo, o número de pacientes com isolados pertencentes a um grupo genético aumentou para 23 (46,9%). O perfil SP5 foi o mais freqüente com 15 (65,2%) pacientes. Relações epidemiológicas foram identificadas para 13 (56,5%) pacientes infectados com cepas de *M. tuberculosis* pertencentes a quatro perfis genéticos (SP5, SP5w, SP1a e 4a). Estes resultados mostram que, no período estudado, o TDO foi uma importante estratégia para redução do abandono e para aumento das taxas de cura. No entanto, outras estratégias são necessárias para o controle da transmissão de cepas resistentes no município de Guarulhos.

Palavras-chaves: *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose pulmonar; Transmissão; RFLP; Multirresistentes.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease of worldwide distribution and up to half of the twentieth century was considered the leading cause of death from infectious diseases worldwide. Directly Observed Treatment (DOT) is an important component of Directly Observed Treatment, Short Course (DOTS). DOT strategy has been an effective tool to improve the adherence to the treatment, to reduce the dropout, to increase the cure and prevent the drug resistance. The city of Guarulhos (SP), Brazil, had an estimated population of 1.244.518 inhabitants and it is located 17 Km from the city of São Paulo. In 2012, Guarulhos had a TB incidence rate of 31/100,000 inhabitants. DOT was implemented in 1998 and was intensified in 2004, with support from USAID (U.S. Agency for International Development). The aim of this study was to describe the epidemiological characteristics of pulmonary TB (PTB) patients treated under DOT and self-administered treatment (SAT), the prevalence of resistance to first-line drugs, and the transmission of resistant strains among PTB patients residing in Guarulhos. PTB patients residents and treated in Guarulhos who were confirmed by culture and started treatment between October 2007 and October 2011 were included in the study. For the transmission analysis, patients who were residents but treated in Sao Paulo City, identified at the IS6110-RFLP database of São Paulo State, were also included. We retrospectively analyzed, data obtained at the Instituto Adolfo Lutz, TB Surveillance System of Sao Paulo State (CVE-TB-SP), and at the Guarulhos Municipal Public Health Laboratory (LMSPG). *Mycobacterium tuberculosis* isolates were subjected to drug susceptibility testing by MGIT 960 (DST) and typed by IS6110-RFLP. In the study period, 1.302 TBP patients were notified at the CVE-TB-SP. Of these, 408 patients had positive culture and were submitted to the DST. Two hundred and thirty-nine (58.6%) patients received DOT (DOT Group). In comparison with the TAA group, patients in the DOT group were lower number males (69.9%), HIV negative (95.2%) and had a higher cure rate (92.5%). On the other hand, the number of patients in the TAA group who abandoned the treatment was higher (21.9%) ($p < 0.001$). Of the 408 *M. tuberculosis* isolates which were

submitted to the DST, 361 (88.5%) were susceptible to all drugs, 47 (11.5%) were resistant to at least one drug and 17 (4.2%) were multidrug-resistant (MR). Of the 40 resistant *M. tuberculosis* isolates underwent to molecular typing by RFLP-IS6110, 14 (35.0%) were clustered into four clusters (SP5, SP5W, SP1a, 4a). Considering the inclusion of the nine patients residing in Guarulhos and treated in São Paulo city, the number of patients belonging to a cluster pattern increased to 23 (46.9%). The SP5 pattern was the most frequent one, with 15 (65.2%) patients. Epidemiological relationships were identified for 13 (56.5%) patients infected with *M. tuberculosis* strains belonging to one of four RFLP patterns (SP5, SP5w, SP1a and 4a). These results showed that the DOT was an important strategy for reducing dropouts and increasing cure rates. However other strategies are needed to control the transmission of resistant strains in the municipality of Guarulhos.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Pulmonary tuberculosis; Transmission; RFLP; Multidrug-resistant.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BD	Becton & Dickinson
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEPIAL	Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz
CVE-TB	Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” Divisão de Tuberculose
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DOTS	Directly Observed Treatment Short-Course (Estratégia de Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração)
DP	Desvio Padrão
EFTA	European Free Trade Association (Associação Européia de Livre Comércio)
EMB	Etambutol
ESF	Estratégia Saúde da Família
EUA	Estados Unidos da América
H37Rv	Cepa de referência do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IC	Intervalo de Confiança
INH	Isoniazida
IS6110	Sequência de Inserção 6110
LJ	Löwenstein-Jensen
MgCl ₂	Cloreto de Magnésio
MGIT	Mycobacterium Growth Indicator Tube (Tubo indicador de crescimento de micobactéria)
MGIT 960	Mycobacterium Growth Indicator Tube960 System
µg	micrograma

MIRU	Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit
MS	Ministério da Saúde
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MNT	Micobacteria Não Tuberculosa
NTM-IAL	Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses do IAL
OADC	Ácido Oléico, Abumina, Dextrose e Catalase
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Reação da Cadeia da Polimerase
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PSF	Programa Saúde da Família
PZA	Pirazinamida
RETR	Retratamento
RETR FAL	Retratamento por falência
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism (Polimorfismo de fragmentos de restrição)
RIF	Rifampicina
rpoβ	Gene que Codifica a RNA Polimerase
SDS	Dodecil-Sulfato de Sódio
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SM	Estreptomicina
SP	São Paulo
SR	Sintomático Respiratório
SSC	Solução Salina com Citrato
SUS	Sistema Único de Saúde
TAA	Tratamento Auto-Administrado
TAE	Tris-ácido acético-EDTA
TB	Tuberculose
TBMR	Tuberculose multirresistente
TBP	TB pulmonar
TB-WEB	Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose do Estado de São Paulo

TBXR	Tuberculosis <i>Extensively - resistant</i>
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TS	Teste de Sensibilidade às Drogas de Primeira Linha
TTO	Tratamento
UBS	Unidade Básica de Saúde
UE	European Union (União Européia)
USAID	United States Agency for International Development
VE	Vigilância Epidemiológica
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características demográficas dos casos de tuberculose pulmonar, maiores de 15 anos, no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011.....47
- Tabela 2** – Características clínicas e laboratoriais dos casos de tuberculose pulmonar, maiores de 15 anos, no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011.....48
- Tabela 3** – Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre os grupos de TDO e TAA segundo as características demográficas, outubro 2007 a outubro 2011.....50
- Tabela 4** – Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre os grupos de TDO e TAA segundo as características clínicas e laboratoriais, outubro de 2007 a outubro de 2011.....52
- Tabela 5** – Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar, segundo o local de atendimento com e sem ESF, outubro 2007 a outubro 2011.....53
- Tabela 6** – Distribuição das 408 cepas de *M. tuberculosis*, segundo a suscetibilidade às drogas54
- Tabela 7** – Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar, segundo os fatores de risco para resistência, outubro 2007 a outubro 2011.....55

Tabela 8 – Distribuição das 49 cepas de *M. tuberculosis* nos quatro grupos genéticos definidos por RFLP-IS6110, segundo perfil de resistência.....60

Tabela 9 – Relações epidemiológicas entre os pacientes infectados por *M. tuberculosis* pertencentes a grupos genéticos definidos por RFLP-IS611062

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Estimativas da incidência global da tuberculose em 2011.....30
- Figura 2** – Números globais de casos de tuberculose multirresistente reportado em 2011 (incluindo TBXR)31
- Figura 3** – Mapa dos 22 países responsáveis por 80% dos casos de tuberculose no mundo.....32
- Figura 4** – Mapa das regiões de saúde do município de Guarulhos38
- Figura 5** – Fluxograma da população do estudo e sua distribuição de acordo com as características das amostras dos pacientes submetidos ao Teste de Sensibilidade, Guarulhos, Brasil, 2007 – 2011.....46
- Figura 6** – Dendrograma dos perfis de RFLP de 43 isolados de *M. tuberculosis* resistentes, provenientes de pacientes residentes e atendidos no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011.....58
- Figura 7** – Dendrograma dos 52 perfis de RFLP, 43 perfis da casuística deste estudo e nove perfis de pacientes residentes no município de Guarulhos e atendidos no município de São Paulo identificados pela comparação com banco de perfis do estado de São Paulo.....59
- Figura 8** – Distribuição temporal das 49 cepas de *M. tuberculosis* pertencentes a grupos genéticos por RFLP-IS611060

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Tuberculose	19
1.1.1. Diagnóstico	20
1.1.2. Tratamento e resistência a drogas	24
1.2. Tratamento Diretamente Observado – TDO	26
1.2.1. A estratégia DOTs e o município de Guarulhos	28
1.3. Epidemiologia	29
1.4. Epidemiologia molecular	34
2. OBJETIVOS	36
2.1. Geral	36
2.2. Específicos	36
3. MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1. Delineamento do estudo	37
3.2. Caracterização do município de Guarulhos	37
3.3. População de referência	38
3.4. População do estudo	38
3.5. Definição de caso	39
3.6. Fonte de dados	39
3.7. Critério de inclusão	39
3.8. Critério de exclusão	39
3.9. Variáveis do estudo	40
3.10. Procedimentos laboratoriais	40
3.10.1 Recebimento dos isolados micobacterianos	40
3.10.2 Triagem inicial e identificação da espécie	40
3.10.3 Teste de suscetibilidade (TS) às drogas	41
3.10.4 Caracterização molecular dos isolados de <i>M. tuberculosis</i> por RFLP-IS6110	41

3.10.5 Análise do perfil genético dos isolados de <i>M. tuberculosis</i> pelo método RFLP-IS6110	42
3.10.6 Comparação dos perfis genéticos com o banco estadual	43
3.11. Criação e manejo do banco de dados	43
3.12. Análise dos dados	44
3.13. Aspectos éticos da pesquisa	44
4. RESULTADOS	45
4.1. Características da população do estudo	45
4.1.1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais	45
4.1.2 Perfil de Suscetibilidade às Drogas	53
4.2. Perfil genético dos isolados de <i>M. tuberculosis</i> , definido pelo método de RFLP-IS6110	55
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÕES	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
8. ANEXOS	95

1. INTRODUÇÃO

1.1. Tuberculose

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma doença infecto-contagiosa de distribuição universal. Até metade do século XX era considerada a maior causa de morte por doenças infecciosas no mundo (Raviglione, 1995; Dye C, 2006). Apesar de ser uma doença infecciosa prevenível e curável, continua sendo um problema de saúde pública mundial (WHO, 2011).

A doença pode acometer todos os órgãos do corpo humano, porém, os mais comumente afetados são os pulmões, gânglios, pleura, rins, ossos e cérebro. A forma pulmonar é a mais comum, ocorrendo em mais de 70% dos casos (Castelo Filho et. al., 2004) tendo importância epidemiológica preponderante por sua incidência e transmissibilidade (Brasil, 2010).

A transmissão da TB ocorre de pessoa a pessoa, principalmente pela via respiratória, quando paciente bacilífero fala, espirra ou tosse. Neste processo, gotículas eliminadas pelos pacientes que permanecem em suspensão no ar ambiente podem ser inaladas pelos contactantes. No entanto, somente as gotículas com diâmetro de 2 a 10 micra contendo poucos bacilos (1-2) alcançam os alvéolos pulmonares, onde os bacilos são fagocitados pelos macrófagos alveolares, dando início a sua multiplicação (Fiuza de Melo & Afiune, 1993; Gomes & Faresin, 2006).

Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, as lesões primárias iniciais, aparecem em torno de 4 a 12 semanas. A susceptibilidade a infecção é praticamente universal. A maioria das pessoas resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. No entanto, alguns bacilos permanecem vivos, embora bloqueados pela reação inflamatória do organismo. Cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem na sequência da primo-infecção. A primo-infecção tuberculosa, sem doença, significa que os bacilos estão no corpo da pessoa, mas o sistema imunológico os mantém sob controle. Em 5% dos casos, entretanto a primo-infecção não é contida, seja pela

deficiência no desenvolvimento da imunidade celular, seja pela carga infectante ou pela virulência do bacilo. A TB se desenvolvendo nos primeiros dois anos após a primo-infecção denomina-se TB primária. As formas de TB primária podem ser, ganglionar, pulmonar e miliar que comprometem não apenas os pulmões, mas muitos órgãos como rins, cérebro, meninges, glândula supra-renal e ossos, resultantes da disseminação linfo-hematogênica do bacilo. Por contiguidade, ocorrem as formas pleural (pulmão), pericárdica (gânglios mediastinais) e peritoneal (gânglios mesentéricos). Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nesta fase, adoecem, posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção (Brasil, 2011a).

Durante um ano numa comunidade, calcula-se que cada pessoa acometida por TB bacilífera sem tratamento, possivelmente infectará, em média, 10-15 pessoas (Braga et al., 2004).

O fator de risco mais importante é o contato próximo com o paciente bacilífero. No entanto, fatores intrínsecos podem estar associados, tais como: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças degenerativas, alcoolismo, drogadição, terapia prolongada com corticosteróides em elevadas doses e algumas condições debilitantes (desnutrição, idade avançada e estresse) (Fiúza de Melo & Afiune, 1993; Brasil, 2004).

1.1.1. Diagnóstico

O diagnóstico precoce é fundamental para interrupção da transmissão. A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento (Brasil, 2008), sendo usado como prioritário, além de permitir a identificação da principal fonte de transmissão da infecção, o paciente bacilífero (Castelo Filho A., 2004). No Brasil, os exames básicos para o diagnóstico são a baciloscopia e a cultura.

A baciloscopia consiste na visualização microscópica do Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR) após fixação em lâmina e coloração

específica, geralmente pelo método de Ziehl-Neelsen, do material a ser analisado, que pode ter origem pulmonar ou extrapulmonar (Brasil, 2008). Por ser uma metodologia de execução rápida, fácil, de baixo custo e que permite estimar o número de bacilos presentes na amostra clínica, favorece a ampla cobertura diagnóstica. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Além disso, a baciloscopia é muito importante para o acompanhamento do tratamento e para determinar se a terapia está sendo eficiente. Resultados de baciloscopia negativa não excluem um caso de TB (Waard & Robledo, 2007; Brasil, 2008). A baciloscopia apresenta como principal desvantagem a sensibilidade baixa, variando de 25% a 65% em relação à cultura, sendo necessários de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de escarro para um resultado positivo (Garg et al., 2003; Brasil, 2008).

O isolamento das micobactérias em meio de cultura é um método mais sensível do que a baciloscopia tanto para a TB pulmonar quanto para a TB extrapulmonar, detectando a partir de 10 a 100 bacilos viáveis/mL de amostra (Brasil, 2008). É considerado o método de referência (padrão-ouro) para avaliação de novas metodologias diagnósticas (Brasil, 2011b). Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos à base de ovo, Löwenstein-Jensen (LJ) e Ogawa-Kudoh (Brasil, 2011b). Outros meios de cultura sólidos, à base de ágar estão disponíveis comercialmente, sendo os mais usados Middlebrook 7H10 e o Middlebrook 7H11. A principal desvantagem dos meios sólidos é o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias, podendo, em amostras paucibacilares, estender-se por até oito semanas (Brasil, 2008; Brasil, 2011b). Dentre os meios sólidos, o crescimento das micobactérias é mais abundante no meio à base de ovo (LJ ou meio de Ogawa-Kudoh), mas é mais rápido no meio com ágar. O esquema de isolamento primário pode também incluir meios líquidos, como os Middlebrook 7H9 e Middlebrook 7H12. Os meios líquidos

aliam crescimento abundante e menor tempo de crescimento das micobactérias (Somoskovi & Magyar, 1999).

A cultura é um método mais caro que a baciloscopia e para sua realização é necessário um laboratório com infra-estrutura em biossegurança que não pode ser implementada facilmente em locais com poucos recursos (Van Rie et al., 2010). Portanto, a cultura é indicada para suspeitos de TB pulmonar negativos à baciloscopia, para o diagnóstico de formas extrapulmonares e para o diagnóstico de TB em pacientes HIV positivos e em crianças. A cultura também está indicada, acompanhada do teste de sensibilidade, nos casos de suspeita de resistência bacteriana aos medicamentos; ao final do segundo mês de tratamento quando a baciloscopia se mantém positiva; nos casos de retratamento após falência ao esquema básico ou reinício após abandono ou cura; e em outros grupos considerados de risco para TB resistente: em situação de rua, profissionais de saúde, contatos de TB pulmonar resistentes, permanência em prisões, hospitais ou albergues nos últimos anos (Brasil, 2009; Kritski, 2010).

No final da década de 90, o método automatizado MGIT960® (Becton & Dickinson, EUA), passou a ser utilizado tanto para a cultura como para o teste de suscetibilidade às drogas (TS) de primeira linha.

Os tubos de cultura MGIT são compostos por meio líquido Middlebrook 7H9, acrescido de antibióticos e enriquecido com ácido oléico, albumina, dextrose e catalase (OADC). Estes tubos contêm um composto fluorescente, o rutênio, que é sensível à presença do oxigênio dissolvido no meio. Inicialmente, uma grande quantidade do oxigênio dissolvido inibe as emissões do composto e pouca fluorescência pode ser detectada. Posteriormente, com o crescimento bacteriano há consumo de oxigênio, o que ocasiona a emissão da fluorescência e sua detecção pelo equipamento. Este sistema reduz o tempo de detecção da positividade para cerca de 15 dias (Becton & Dickinson, 2013).

Estudos de validação de sua utilização no teste de sensibilidade as drogas de primeira linha, isoniazida (INH), rifampicina (RIF), estreptomicina (SM), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA), demonstraram desempenho

similar ao método das proporções em meio sólido, com tempo médio de detecção de sete dias (Giampaglia et al., 2007).

Em estudo realizado por pesquisadores do IAL, observou-se elevada concordância entre o desempenho do MGIT960® e os três métodos, até então considerados de referência, para o diagnóstico de TB resistente: a) método das proporções; b) Bactec 460®; e c) razão da resistência (Giampaglia et al., 2007).

O custo dos exames pelo Bactec MGIT960® é um fator limitante para a sua utilização, além da necessidade de equipamentos especiais o que limita a sua utilização em locais com pouca infra-estrutura e recursos limitados (Drobniewski et al., 2003).

Um novo método, baseado em biologia molecular, denominado Xpert® MTB/RIF foi desenvolvido e vem sendo utilizado por vários países em substituição à baciloscopia.

O Xpert® MTB/RIF detecta simultaneamente *M. tuberculosis* e a resistência à RIF pela amplificação, por PCR, utilizando cinco sondas sobrepostas que são complementares à região determinante da resistência à RIF, composta por 81 pares de bases do gene *rpoB* de *M. tuberculosis*. Em seguida, esta região é examinada com o objetivo de identificar mutações associadas à resistência à RIF (Foundation For Innovative New Diagnostics, 2011).

A diferença deste para os demais testes de amplificação de ácidos nucléicos utilizados na detecção de TB é que a plataforma do dispositivo de teste, o GeneXpert, integra e automatiza os três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção), necessários para a PCR em tempo real. O teste Xpert® MTB/RIF é atualmente único, pois utiliza um cartucho contendo todos os elementos necessários para a reação, incluindo reagentes liofilizados, tampões líquidos e soluções de lavagem (Foundation For Innovative New Diagnostics, 2011). O teste pode fornecer resultados num laboratório local, em menos de três horas, sem necessitar de recursos humanos especializados em biologia molecular (Van Rie et al., 2010).

Estudo realizado por Boehme e col. (2011), demonstrou sensibilidade e especificidade de 90,3% (IC 95%: 88,4-92%), 99% (IC 95%: 98,5-99,3%) respectivamente.

Os resultados de sensibilidade e especificidade para o teste Xpert® MTB/RIF, apresentados no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), variaram conforme o status dos exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura) realizados com as amostras. A sensibilidade do teste no grupo de amostras com resultados positivos para baciloscopia e para cultura variou de 98% a 100%. No grupo de amostras com resultado negativo para baciloscopia e positivo para cultura, a sensibilidade do Xpert® MTB/RIF foi menor, variando de 57% a 78%. Quanto à especificidade, os resultados obtidos com o Xpert® MTB/RIF variaram de 90,3% a 100% (Helb et al., 2010; Rachow et al., 2011).

1.1.2. Tratamento e resistência a drogas

O tratamento da TB consiste em uma associação de drogas chamadas de drogas de primeira linha. Em uma fase inicial (dois meses) são utilizados quatro fármacos, INH, RIF, EMB e PZA. Em uma segunda fase, de duração de quatro meses, são utilizadas somente as drogas INH e RIF (Brasil, 2011b).

O uso incorreto destes fármacos pode ocasionar o desenvolvimento da resistência. Este fenômeno foi identificado na década de 40, logo após a descoberta da estreptomicina (SM) e o seu uso no tratamento da TB. Essa resistência ocorre naturalmente pelo mecanismo de mutação genética do *M. tuberculosis*, durante o processo de multiplicação, principalmente no interior da cavidade pulmonar (Brasil, 2011b).

A resistência pode ser classificada como natural, quando surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo; primária, quando o paciente nunca foi tratado, e a adquirida, quando os bacilos resistentes são selecionados pelo uso incorreto dos fármacos, como esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou por falta temporária de medicamentos (Dalcolmo et al., 2007).

A TB multirresistente (TBMR) é uma forma específica de TB resistente e ocorre pela seleção de mutantes de *M. tuberculosis* resistentes simultaneamente ao menos a INH e à RIF. Um aumento da resistência às drogas antituberculose e, especialmente, a constatação da emergente TBMR tem ameaçado seriamente a eficácia da quimioterapia e o controle da TB (Chaulet et al., 1996; Pablos-Mendez et al., 1998; WHO, 2008).

Em 2006, pela primeira vez, foram relatados casos de TB denominado de “extensively drug resistant” (TBXR) que, além da resistência a INH e à RIF, também apresenta resistência a fluoroquinolona e, pelo menos, a um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha (capreomicina, kanamicina e amicacina). Este tipo de resistência foi relatado em todas as regiões do mundo, o que constitui uma séria ameaça à saúde pública, especialmente em países com altos índices de prevalência de HIV. A definição de TBXR foi acordada pela “Global Task Force” da Organização Mundial da Saúde (OMS), em outubro de 2006 (WHO, 2007).

Segundo a OMS, até o final de 2011, 84 países, em média 9% relataram casos TBXR, (WHO, 2011; Zumla et al., 2013). A TBXR é extremamente difícil de diagnosticar e tratar em países em que a doença é endêmica (Jacobson et al., 2010). Em todo o mundo, casos de TBXR têm sido estimados em 10% dos casos de TBMR (WHO, 2011).

Com objetivo de avaliar a efetividade dos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da TB, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS realizou dois inquéritos epidemiológicos para obter estimativas da prevalência e tendências de resistência a drogas de primeira linha (Brasil, 2002).

O I Inquérito Nacional de Resistência, conduzido no período de 1995-1997, mostrou o resultado para resistência primária à INH e RIF, respectivamente de 4,4% e 1,3%. A resistência adquirida para INH foi de 6,6% e 11,3% para RIF. Para TBMR o padrão de resistência primária foi de 1,1% e adquirida 7,9% (Braga et al., 2003).

No II Inquérito Nacional 2007-2008, os dados preliminares mostraram um aumento das taxas de resistência. Para a resistência primária foi

observada uma taxa de 6,0% para INH e 1,5% para RIF. Houve 15,3% de resistência adquirida para INH e 8,0% para RIF. A TBMR primária e adquirida foi respectivamente de 1,4% e 7,5% (Braga, 2008).

Comparando-se os resultados do I e do II Inquérito, observou-se aumento da resistência primária à INH (de 4,4 para 6,0%) e da resistência primária à INH associada à RIF (de 1,1 para 1,4%). Em razão disso, o Ministério da Saúde propôs, em dezembro de 2009, duas mudanças no tratamento da TB em adultos e adolescentes, com o propósito de conter o aumento da TBMR.

A primeira foi a introdução do EMB como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico (São Paulo, 2010). A segunda consiste em introduzir a apresentação em comprimidos com dose fixa combinada dos quatro fármacos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento. Os comprimidos são formulados com doses reduzidas de INH e PZA em relação às utilizadas anteriormente no Brasil.

O esquema básico com quatro fármacos é mundialmente utilizado, com excelentes resultados quanto à efetividade, em particular pela maior adesão ao tratamento. Espera-se com a introdução de um quarto fármaco aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência (MR) (Brasil, 2009; São Paulo, 2010).

1.2. Tratamento Diretamente Observado – TDO

Em 1993, o Programa Mundial da Luta contra TB da OMS declarou a TB em estado de emergência e recomendou aos países adotarem um conjunto de medidas técnicas e gerenciais denominada de estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*), para melhorar seu controle e garantir o alcance das metas estabelecidas em relação ao sucesso do tratamento (85%), detecção de casos (70%) e redução do abandono (Villa et al., 2008).

O DOTS é constituído por cinco componentes: detecção de casos por baciloscopia entre sintomáticos respiratórios que demandam os serviços gerais de saúde; tratamento padronizado de curta duração, tratamento

diretamente observado (TDO) e monitorado em sua evolução; fornecimento regular de drogas; sistema de registro e informação que assegure a avaliação do tratamento; compromisso do governo colocando o controle da TB como prioridade entre as políticas de saúde (OPAS, 1997; WHO, 2006).

O TDO consiste na observação por um profissional treinado a tomada da medicação pelo paciente, desde o diagnóstico até a cura. É um componente importante da estratégia DOTS, pois visa a melhoria da adesão do paciente ao tratamento, redução do abandono, aumento da cura e a prevenção à resistência a drogas (OPAS, 1997; WHO, 2006).

Inicialmente considerava-se tratamento supervisionado quando a observação da tomada dos medicamentos fosse realizada pelo menos três vezes por semana na primeira fase e duas vezes por semana na segunda fase (Brasil, 2006). A partir de 2010, houve uma pequena mudança, convencionando-se que, ao final do tratamento, o paciente deverá ter tomado 24 doses na primeira fase (ataque) e 48 doses na segunda fase (manutenção). Isso define o TDO efetivado (Brasil, 2011b).

A estratégia DOTS é uma política prioritária para o controle da TB, principalmente para os 22 países responsáveis por 80% do total de casos notificados no mundo (WHO, 2008).

No Brasil, a estratégia DOTS foi proposta no Plano Nacional de Controle da Tuberculose em 1998, quando foram estabelecidas novas diretrizes de trabalho. Com esta implantação melhoraram-se os indicadores de cura da TB, de abandono e custo do tratamento, quando comparados ao tratamento auto-administrado - TAA (Brasil, 1999; Falcão, 2006; Ruffino Netto et al., 2006).

No Estado de São Paulo, o TDO foi implantado em 1998, e dez anos depois (2008) a cobertura chegou a 50% para pacientes bacilíferos, mas, para alguns grupos foi mais baixa: 45,8% para os sem residência fixa, 21,4% para detentos e 22,8% para portadores do HIV (Boletim TB, 2009). No mesmo ano, o TDO, contribuiu para melhora dos índices de cura em São Paulo.

Em 2003, o estado de São Paulo, por intermédio do Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Tuberculose do estado de São Paulo (CVE-TB-SP), iniciou o processo de premiação aos municípios que atingissem a meta de cura de 85%, com isso verificou-se entre 1998 e 2010 que a taxa de cura aumentou 12% e os abandonos diminuíram 30%. Porém, a taxa de cura em 2010 atingiu 81,0% e o percentual de abandonos 11,0%. Apesar das melhoras, os resultados ainda não são os desejados. (São Paulo, 2012).

1.2.1. A estratégia DOTs e o município de Guarulhos

No ano de 1995, a Coordenação Nacional do Programa de Tuberculose propôs a priorização dos municípios para melhoria das ações de controle da TB. Inicialmente foram 15 municípios, em 1998 passou para 36 e em 2004 para 73 municípios paulistas. Os critérios adotados para a eleição destes municípios foram as taxas de incidência, mortalidade, abandono e coinfeção com HIV. Dentre, os municípios prioritários encontra-se Guarulhos com população de 1.244.518 habitantes, segundo estimativas do IBGE de 2012 e taxa de incidência de 31 casos por 100 mil habitantes, segundo o relatório de situação do município 2012 (Brasil, 1997; São Paulo, 2006; Villa et al. 2008; São Paulo, 2012).

O estudo de Villa e col. (2008), sobre a cobertura TDO nos 36 municípios prioritários para o controle da TB no estado de São Paulo no período de 1998-2004, demonstrou um aumento crescente da cobertura TDO, chegando a 63,9% dos municípios prioritários. Por outro lado, evidenciou que vários municípios não conseguiram manter a cobertura alcançada. O município de Guarulhos, classificado entre os municípios com mais de 600 mil habitantes, apresentou cobertura crescente do TDO no período, alcançando mais de 40% de cobertura no período do estudo.

A partir de 2004, o CVE-TB recebeu financiamento da U.S. Agency for International Development (USAID) para descentralizar e ampliar ações preventivas e de controle da TB, destinadas à execução de todos os elementos da estratégia DOTs em três municípios do estado de São Paulo:

Carapicuíba, São Paulo e Guarulhos, utilizando a extensa força de trabalho das Unidades Básicas de Saúde (UBS), dos Programas Saúde da Família (PSF) e Agentes Comunitários de Saúde (ACS). Neste período, foram intensificadas a busca de sintomáticos respiratórios, a confirmação dos casos por baciloscopia e a realização da cultura para os pacientes em risco para aquisição da TB resistente.

1.3. Epidemiologia

A OMS estima que aproximadamente um terço da população mundial encontra-se infectada pelo *M. tuberculosis* (WHO, 2010).

Estima-se que em 2011 tenham ocorrido 8,7 milhões de casos de TB em todo o mundo (125/100.000 habitantes) (Figura 1), atribuindo-se a esta patologia 1,2-1,5 milhões de mortes. A maior parte da estimativa do número de casos em 2011 ocorreu na Ásia (59,0%) e África (26,0%), em menores proporções nas regiões do Mediterrâneo Oriental (7,7%), a região Européia (4,3%) e nas regiões das Américas (3,0%). Apesar de todos os países serem afetados, a situação é mais grave na África e Ásia, e os cinco países com maior número de casos incidentes foram: Índia (2,0 milhões-2,5 milhões), China (0,9 milhões-1,2 milhões), África do Sul (0,40 milhões-0,59 milhões), Indonésia (0,37 milhões - 0,54 milhões) e Paquistão (0,33 milhões-0,48 milhões) (WHO, 2012).

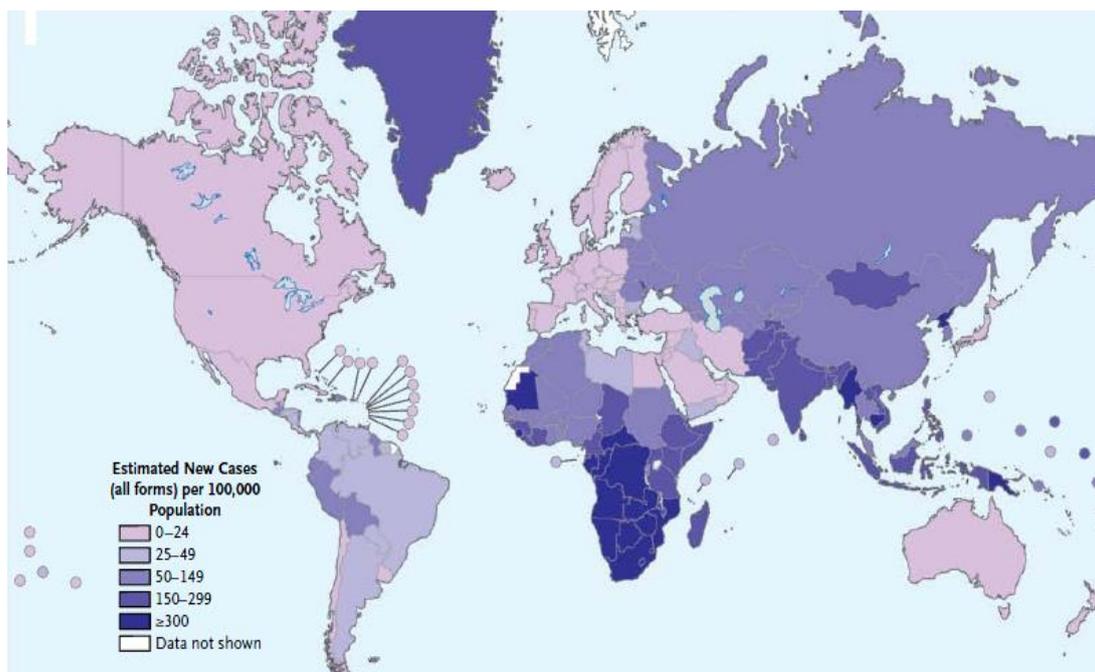


Figura 1 Estimativas da Incidência global da Tuberculose em 2011. Fonte: WHO, 2012

Estimativas globais em 2011 apontaram que 13,0% dos casos de TB (1,1 milhão de casos) apresentaram coinfeção pelo HIV, obtendo a sua expressão máxima na África Subsaariana onde se encontraram 82,0% de todos os casos do mundo, 1,4 milhão de mortes, incluindo 430 mil mortes entre os pacientes infectados pelo HIV (WHO, 2012).

Em 2011 a TB foi considerada uma das principais causas de mortes em mulheres, sendo 300 mil mortes entre as HIV-negativas e 200 mil mortes entre as HIV-positivas (WHO, 2012).

Em 2011, a WHO, estimou-se 310 mil casos novos de TBMR (Figura 2) (WHO, 2012); sendo que 3,7% eram de novos casos e 20% de casos tratados anteriormente foram TBMR (WHO, 2012). Mais de 60% desses pacientes concentram-se na China, Índia, Rússia, Paquistão e África do Sul (Zignol et al.,2012).

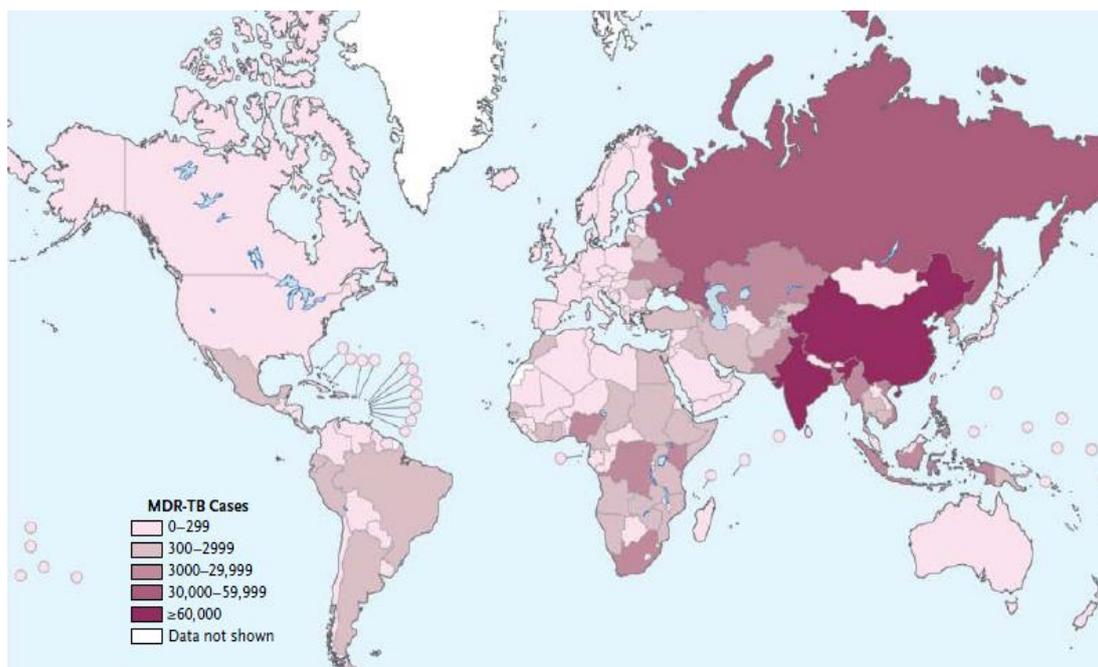


Figura 2 Números globais de casos de tuberculose multirresistente oficialmente reportados em 2011 (incluindo doença extensivamente resistente a drogas). Fonte: WHO, 2012

A África Subsaariana tem as mais altas taxas de TB ativa, impulsionado principalmente pela epidemia do HIV. O número absoluto de casos concentra-se na Ásia, apesar da Índia e China terem a maior carga de doença no mundo (WHO, 2012). Nos Estados Unidos e países da Europa Ocidental, a maioria dos casos ocorre nos residentes estrangeiros e imigrantes recentes de países em que a TB é endêmica (Abubakar et al., 2011; Hill et al., 2012; WHO, 2012). Entre 1995 e 2011, 51 milhões de pessoas receberam cuidados e foram tratados com sucesso, poupando 20 milhões de vidas (News Day, 2012).

Na União Europeia (UE) e países da Associação Europeia de Livre Comércio (EFTA), foram notificados em 2009 um total de 79.665 casos de TB, entre novos e retratamentos (15,8/100.000 hab.). No contexto da UE, a percentagem de decréscimo anual nos últimos cinco anos foi de 3,8%. Portugal tem um ritmo de decréscimo mais acentuado 6,4%/ano, mas permanece entre os países com incidência de 25 casos novos /100.000 habitantes, segundo a avaliação definitiva de 2009 e 22,3 casos novos/100.000 habitantes, segundo a avaliação preliminar de 2010.

Convenciona-se que são países de baixa incidência os 22 países da UE que têm taxa de incidência inferior a 20/100.000, e de incidência alta ou intermediária os sete países que tem superior a 20/100.000 - Roménia, Lituânia, Letónia, Bulgária, Estónia, Portugal e Polónia (WHO, 2010).

Nas Américas, os 12 países prioritários pela OMS são: México, Guatemala, República Dominicana, Haiti, Nicarágua, Honduras, Equador, Guiana, Peru, Colômbia, Bolívia e Brasil (OPAS, 2010). Aproximadamente 3% dos casos novos ocorrem nas Américas (WHO, 2010).

O Brasil ocupa a 16º posição entre os 22 países com maior número de casos da TB no mundo (Figura 3) (WHO, 2013).



Figura 3 Os 22 países apresentados no mapa são responsáveis por 80% dos casos de tuberculose no mundo. Fonte: WHO, 2010

Em 2012, foram notificados 70.047 casos novos de TB no Brasil. Das 27 unidades federadas, cinco notificaram mais de quatro mil casos da doença (Bahia, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo) e foram responsáveis por 55% da carga da doença no país (Brasil, 2012).

O grupo na faixa etária dos 20 aos 49 anos é o mais atingido pela TB, abrangendo em torno de 63,0% dos casos novos da doença registrados em 2009 (Brasil, 2011c).

Entre 2009 e 2010, o Brasil teve uma redução de 4% do número de casos novos. A taxa de incidência baixou de 38,82 para 37,99 por 100 mil habitantes, o que são números positivos, mas não suficientes para tirar a TB do rol dos problemas de saúde pública no Brasil (Brasil, 2011c).

A região Sudeste do Brasil representa o segundo lugar em taxa de incidência da TB no país, com 37,6 casos/100.000 habitantes, perdendo apenas para a região Norte (45,2/100.000 habitantes) (São Paulo, 2012).

O Estado de São Paulo concentra 1/5 do total de casos notificados no país. Segundo dados do CVE-TB-SP, o Estado de São Paulo notificou, no ano de 2010, 16.165 casos novos, 83,4% da forma pulmonar da doença. No mesmo ano, o município de São Paulo registrou um total de 6.830 casos, sendo 5.858 casos novos, 394 recidivas, 502 retratamentos após abandono, 66 retratamentos por falha do tratamento (São Paulo, 2012).

A taxa de incidência do Estado de São Paulo em 2010 foi de 39,0 casos por 100 mil habitantes. Essa taxa assemelha-se à média nacional, onde se observou um declínio de 21% desde 1998. Mas essa queda não é suficiente para atingir a meta da OMS, de diminuir as taxas de incidência observada em 1990 pela metade, até o ano 2015. Para que se consiga controlar esta doença, estima-se que seja preciso atingir pelo menos 85% de cura dos casos diagnosticados, com um máximo de 5% de abandonos de tratamento (São Paulo, 2011).

O município de Guarulhos é considerado prioritário no Estado de São Paulo nas ações de controle da TB, em razão do coeficiente de incidência da doença e da evolução do tratamento. Segundo dados do CVE-TB-SP, em 2011, foram notificados 383 casos novos de TB, o que corresponde a uma taxa de incidência de 31 casos por 100 mil habitantes. Entre esses casos novos, foram registradas 306 curas, totalizando 79%. A taxa de abandono foi de 34 (8,0%), sendo considerado aceitável um percentual de até 5%. Em 2011, foram examinados 10.642 sintomáticos respiratórios (SR), o que

corresponde a 86% da meta, sendo que o Estado de São Paulo atingiu 62,0%. Entre 2006 e 2010, a taxa média de cura dos casos novos de TB que iniciaram o tratamento foi de 80% (Brasil, 2012).

1.4. Epidemiologia molecular

A epidemiologia molecular tem como objetivo identificar os determinantes da distribuição, transmissão e manifestação da doença na população, visando à possibilidade de intervenção e prevenção (Foxman & Riley, 2001).

Na década de 80, foi iniciada a aplicação de métodos moleculares para caracterização de isolados do complexo *M. tuberculosis*. O desenvolvimento desses métodos se deu antes mesmo do seqüenciamento do genoma da cepa *M. tuberculosis* H37Rv em 1998 (Fang et al., 1998).

O método de RFLP ("Restriction Fragment Length Polymorphism") que utiliza como marcador o elemento de inserção IS6110, para análise de polimorfismo, foi o primeiro método molecular validado para aplicação em estudos epidemiológicos (Thierry et al., 1990; Foxman & Riley, 2001).

O elemento de inserção IS6110 varia em número e posição no genoma da bactéria. Está presente, apenas no complexo *M. tuberculosis*, variando o número de cópias entre 1 a 20 por genoma. As diferentes cepas do complexo *M. tuberculosis* apresentam grande variabilidade entre si, quer no número de cópias, quer na sua localização. Existe, no entanto, a possibilidade de uma ou outra cepa mais rara não apresentar este elemento (van Embden et al, 1993; van Soolingen et al, 1993; Supply et al, 2006).

Originalmente detectada em um isolado de *M. tuberculosis*, a IS6110 consiste em uma sequência de 1.355 pb contendo 28 pb idênticos, tendo em suas extremidades uma sequência repetida invertida, sendo encontrada exclusivamente em espécies pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* (Thierry et al., 1990).

Apesar de seu excelente poder discriminatório, a técnica de RFLP-IS6110, quando aplicada em isolados com baixo número de cópias da IS6110, tem sua capacidade de discriminação diminuída, havendo a

necessidade da utilização de métodos de genotipagem complementares (Park et al., 2000).

Outros métodos, como *spoligotyping* (Kamerbeek et al., 1997) e, mais recentemente, a tipagem baseada no número variável de repetições em *tandem* (VNTRs – *Variable Number of Tandem Repeats*) de unidade repetitivas intercaladas de micobactérias (MIRUs - *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*) têm representado alternativas para tipagem molecular do complexo *M. tuberculosis* (Supply et al., 2000; Allix et al., 2004; Alexander et al., 2009). No entanto, o método de RFLP-IS6110 é ainda considerado um método de referência para caracterização molecular de isolados de *M. tuberculosis* (Case et al., 2013).

A diferenciação dos isolados do complexo *M. tuberculosis* é uma importante ferramenta em investigações epidemiológicas, pois permite um melhor entendimento dos fatores que influenciam a transmissão da doença. Estudos têm demonstrado que isolados do complexo *M. tuberculosis* com perfil genético único, são considerados casos de reativação, enquanto aqueles com isolados que compartilham padrões indistinguíveis, ou seja, infectados com a mesma cepa de *M. tuberculosis*, pertençam ao mesmo “cluster” e representam casos decorrentes de infecção recente (Small, et al., 1994).

A análise de isolados do complexo *M. tuberculosis* por RFLP-IS6110, quando utilizado com métodos convencionais de investigação epidemiológica permite grandes avanços no conhecimento da transmissão e patogênese da TB (Hopewell & Small, 1996; Kremer et al., 1999; Supply et al., 2006). Assim, detecta a transmissão em comunidades fechadas, contaminação intralaboratorial, padrões de transmissão entre regiões, além de possibilitar a diferenciação entre a reativação e infecção exógena (Cohn & O'brien, 1998; Diel et al., 2002).

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com TB pulmonar em TDO e TAA, a prevalência de resistência às drogas de primeira linha, e ocorrência da transmissão de cepas resistentes entre pacientes residentes, no município de Guarulhos, no período de outubro de 2007 a outubro de 2011.

2.2. Específicos

- a) Descrever as características demográficas, clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes de Guarulhos com TB pulmonar em TDO e TAA.
- b) Descrever os perfis de resistência do *M. tuberculosis* às drogas de primeira linha, utilizados no tratamento da TB.
- c) Caracterizar por RFLP-IS6110 os isolados do complexo *M. tuberculosis* com qualquer resistência às drogas, incluídos no estudo.
- d) Comparar os perfis genéticos definidos por RFLP-IS6110 dos isolados da população do estudo com o banco de perfis de RFLP-IS6110 do estado de São Paulo.
- e) Descrever a distribuição temporal dos grupos genéticos encontrados no estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de uma análise descritiva utilizando dados secundários dos casos de TB, ocorridos em residentes do município de Guarulhos no período de outubro de 2007 a outubro de 2011.

3.2. Caracterização do município de Guarulhos

O estudo foi realizado no município de Guarulhos, que está situado na região metropolitana de São Paulo. Encontra-se posicionado estrategicamente no principal eixo rodoviário do país, a 17 km do centro de São Paulo. O município é vizinho das zonas leste e norte da Capital, com superfície territorial de 318 Km². Tem uma população total, segundo estimativas do IBGE 2012, de 1.244.518 habitantes, densidade demográfica de 3.997 habitantes/Km², Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,763 e possui uma extensa rede de serviços públicos de saúde. Tem como municípios circunvizinhos: Arujá, Nazaré Paulista, Mairiporã, Itaquaquecetuba, Santa Isabel e São Paulo. O município de Guarulhos é uma região que antes contava com três Regiões de Saúde foi reorganizado e atualmente é dividido em quatro Regiões (Figura 4), para que possa atuar com melhor qualidade de serviços prestados e também com maior equidade junto aos seus munícipes (Região de saúde I - Centro, Região de Saúde II - Cantareira, Região de Saúde III - São João-Bonsucesso e Região de Saúde IV - Pimentas-Cumbica). Portanto, conta com 18 distritos de saúde, 67 UBS e um laboratório de Saúde Pública. Das 67 UBS, 40 são Unidades com Agentes Comunitários de Saúde (ACS) ou Estratégia de Saúde da Família (ESF). A distribuição das UBS no território do município encontra-se nos anexos 3 e 4.



Figura 4 Regiões de Saúde do município de Guarulhos. Fonte: NGI-SMS-PMG 2011

3.3. População de referência

A população de referência é constituída por pacientes com TB pulmonar (TBP) maiores de 15 anos, independente do sexo, residentes e atendidos no município de Guarulhos, notificados no CVE-TB-SP, diagnosticados e tratados em um dos serviços de saúde do município de Guarulhos no período compreendido entre outubro de 2007 a outubro de 2011.

3.4. População do estudo

A população de estudo é constituída por pacientes com TB pulmonar (TBP) maiores de 15 anos, independente do sexo, residentes e atendidos no município de Guarulhos, diagnosticados e tratados em um dos serviços de saúde do município no período compreendido entre outubro de 2007 a outubro de 2011, que tiveram diagnóstico confirmado por espécimes biológicos com cultura positiva para *M. tuberculosis* e com resultado do teste de suscetibilidade às drogas. Para a análise da transmissão de *M.*

tuberculosis resistente foram incluídos os pacientes residentes em Guarulhos e atendidos em outros municípios.

3.5. Definição de caso

Todo paciente com diagnóstico de TB pulmonar, residentes e atendidos no município de Guarulhos, confirmado por cultura, a qual foi encaminhada ao Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses do Instituto Adolfo Lutz (NTM-IAL) para realização do teste de suscetibilidade às drogas de primeira linha utilizadas no tratamento da TB.

3.6. Fonte de dados

Foram analisados dados secundários obtidos no CVE-TB-SP, no Laboratório Municipal de Saúde Pública de Guarulhos e no NTM-IAL.

3.7. Critério de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com TBP maiores de 15 anos, com diagnóstico confirmado por cultura e notificado ao CVE-TB-SP, residentes no município de Guarulhos (SP), diagnosticados e tratados em um dos serviços de saúde do município, levando em consideração os casos novos, recidiva e retratamento. Para análise da transmissão de *M. tuberculosis* resistentes foram incluídos os pacientes residentes em Guarulhos e atendidos em outros municípios, considerando os mesmos critérios de acima especificados.

3.8. Critério de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com TB por outra forma clínica que não pulmonar e/ou cujas culturas tenham apresentado microrganismo contaminante ou não tenham crescido nos meios utilizados nos sub-cultivos necessários para o teste de suscetibilidade às drogas ou classificados como micobacteria não tuberculosa (MNT).

3.9. Variáveis do estudo

Foram consideradas para o estudo as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, escolaridade, diagnóstico, tipo de caso, encerramento, descoberta, baciloscopia, resistência às drogas INH, RIF, SM e EMB, TDO, hospitalizações e comorbidades (HIV/AIDS, dependência de álcool, drogadição, diabetes e doença mental), desfecho e genotipagem.

3.10. Procedimentos laboratoriais

3.10.1 Recebimento dos isolados micobacterianos

Os isolados de micobactérias recebidos do laboratório público do município de Guarulhos, dirigidos à rotina diagnóstica e selecionados para o projeto USAID, receberam um número e em seguida foram registradas no banco de dados da rotina do NTM-IAL Central.

3.10.2 Triagem inicial e Identificação da espécie

As culturas de micobactérias recebidas pelo NTM-IAL Central foram rotineiramente submetidas a uma análise macroscópica e microscópica para diferenciação presuntiva das espécies do complexo *M. tuberculosis* das micobactérias não tuberculosas (MNT). O laboratório do município de Guarulhos no período estudado fazia uso da cultura em meio de Ogawa para isolamento de micobactérias. As características macroscópicas avaliadas foram morfologia das colônias e pigmentação. Com a análise microscópica, em um esfregaço das colônias corado pelo método de Ziehl-Neelsen, foram avaliadas a morfologia do BAAR, a formação de corda e a presença de contaminação por outras bactérias e fungos. As culturas com colônias pigmentadas ou acromógenas lisas que não apresentaram formação de corda no exame microscópico foram classificadas como MNT e excluídas do estudo (Collins et al., 1997; Coelho et al., 2007; Brasil, 2011).

3.10.3 Teste de suscetibilidade às drogas

Foi utilizado o método automatizado MGIT™ 960 (Becton & Dickson, Maryland, USA) para o teste de suscetibilidade às drogas (TS) utilizando-se o kit SIRE, contendo as drogas nas seguintes concentrações, SM (1,0 µg/ml), INH (0,1 µg/ml), RIF (1,0 µg/ml) e EMB (5,0 µg/ml). O TS foi realizado seguindo as recomendações do fabricante. Para cada TS foram acrescentados dois tubos de MGIT, um contendo meio de crescimento e ausência dos antibióticos SIRE, para controle de crescimento do *M. tuberculosis* e outro contendo meio de crescimento e ácido para-nitrobenzóico (PNB) que inibe o crescimento do complexo *M. tuberculosis*, mas não das MNT, promovendo assim um teste complementar para excluir a possibilidade de MNT ou de culturas mistas compostas de MNT e complexo *M. tuberculosis*. A leitura do TS foi realizada pelo sistema automatizado MGIT 960.

A PZA foi avaliada pelo teste da pirazinamidase, pelo qual se observa o mecanismo de ação da enzima pirazinamidase. O teste da pirazinamidase baseia-se na detecção do ácido pirazinóico, resultado da hidrólise da PZA pelo *M. tuberculosis*. O teste é realizado em meio de ágar adicionado de caldo Dubos, piruvato de sódio e pirazinamida, solidificado na posição vertical. A leitura é feita após quatro dias da inoculação de massa bacilar e incubação a 37°C, acrescentando-se uma solução de sulfato de ferro amoniacal. O isolado de *M. tuberculosis* é considerado sensível a PZA quando há a presença de ácido pirazinóico na forma de um anel rosa na superfície do meio (OPAS, 1986; Umeoka et al., 2007, Brasil, 2008).

3.10.4 Caracterização molecular dos isolados de *M. tuberculosis* por RFLP- IS6110

O método de RFLP-IS6110 foi realizado conforme o protocolo recomendado por van Embden e col. (1993). Após crescimento bacteriano em meio de LJ, foram realizadas a extração e purificação do DNA. Aproximadamente 4 µg de DNA por amostra foram digeridas com a enzima Pvu II em tampão da enzima fornecido com a enzima, por 4h a 37°C. As

amostras digeridas foram submetidas à eletroforese, em gel de agarose 1% em tampão tris-ácido acético-EDTA (TAE), por 18h. Os fragmentos separados por eletroforese, contidos no gel de agarose, foram despurinados, desnaturados e neutralizados previamente à transferência para uma membrana de náilon carregada positivamente, utilizando o aparelho Vacu-Gene (Pharmacia Biothec). Após fixação do DNA na membrana, os fragmentos de DNA foram submetidos à hibridação com sonda, de 245 pares de base (pb) da IS6110 (lado direito da IS), marcada com digoxigenina. Em seguida, a membrana foi lavada com tampão de citrato salino de sódio (SSC) contendo SDS. A membrana foi incubada em tampão contendo anticorpo anti-digoxigenina marcada com fosfatase alcalina. A revelação foi feita com substrato NBT contendo X fosfatase, na presença de MgCl₂ e ao abrigo da luz. A reação foi interrompida após revelação das bandas correspondentes aos fragmentos, lavando-se com tampão Tris-EDTA pH 8,0.

3.10.5 Análise do perfil genético das cepas de *M. tuberculosis* pelo método RFLP-IS6110

O perfil genético de cada isolado de *M. tuberculosis* foi analisado com o auxílio do programa Bionumerics versão 5.2 (Applied Maths – Bélgica). A análise foi feita com base na cópia digitalizada das membranas. De acordo com as instruções do fabricante os fragmentos de DNA foram alinhados com os fragmentos de DNA de uma cepa de referência (MT14323), colocada no centro e nas laterais de cada gel.

Para comparação e construção do dendrograma foram utilizados UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) e o Coeficiente Dice, com margem de 1,5% de tolerância.

O número de cópias da IS6110 foi determinado de acordo com o número de fragmentos de DNA hibridizados com a respectiva sonda e visualizados em forma de banda compacta na membrana de náilon. Para cada banda visualizada, foi considerada uma cópia da IS6110.

A comparação dos perfis genéticos, designados aleatoriamente por

números e letras seguidos da abreviação “SP”, resultou na classificação das cepas em pertencentes ou não a um grupo genético. As cepas que apresentaram bandas de DNA idênticas em número e peso molecular foram consideradas de mesmo perfil genético e classificadas como pertencentes a um determinado grupo genético.

3.10.6 Comparação dos perfis genéticos com o Banco Estadual

O NTM-IAL realiza rotineiramente, desde 2007, a caracterização molecular por RFLP-IS6110 dos isolados de *M. tuberculosis* recebidos de laboratórios públicos do estado de São Paulo para realização do TS, que apresentaram resistência a qualquer uma das drogas de primeira linha (INH, RIF, PZA, SM e EMB). Os perfis genéticos destes isolados são analisados no programa Bionumerics (Applied Maths – Bélgica) e mantidos em um banco de perfis. Até o momento este banco contém aproximadamente 2.500 perfis de RFLP-IS6110.

Os perfis genéticos dos isolados de *M. tuberculosis* resistentes deste estudo foram comparados com os perfis do banco estadual visando a identificação de pacientes residentes de Guarulhos e tratados em outros municípios que pudessem estar relacionadas à transmissão recente na população estudada.

3.11. Criação e manejo do banco de dados

A base de dados com as informações demográficas, clínico-epidemiológicas e laboratoriais da população de estudo foi obtida em formato Excel (Microsoft, USA) junto ao Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose do Estado de São Paulo (TB-WEB). Essa base de dados foi confrontada com a base de dados laboratoriais do Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH) do NTM-IAL Central. Foi realizada a seleção dos pacientes que cumpriram a definição de caso e os critérios de inclusão e de exclusão. Em ambas as bases de dados, as informações foram cruzadas eliminando as duplicidades.

3.12. Análise dos dados

Os dados obtidos foram compilados em planilha Excel (2007) para análises subsequentes. A análise estatística dos dados foi realizada com o auxílio do *Software* “Epi Info”, versão Windows. Para as comparações de grupos entre variáveis categóricas foi utilizado o qui-quadrado com correção de Yates, quando necessário. As médias foram comparadas pelo teste *t* Student. Valores de $p < 0,05$, obtidos pelo teste do qui-quadrado foram considerados estatisticamente significativos.

3.13. Aspectos éticos da pesquisa

Foram obedecidos os aspectos éticos e legais da pesquisa envolvendo seres humanos preconizados pela resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 1).

O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários, referentes às informações de rotina da vigilância epidemiológica da TB incluindo dados clínico-epidemiológicos e de laboratório completadas por dados disponíveis no NTM-IAL Central e do laboratório municipal de Saúde Pública de Guarulhos. As culturas enviadas ao IAL Central seguiram um procedimento recomendado, realizado com finalidade diagnóstica e de importância fundamental na orientação para o tratamento. Não foi utilizado nenhum material biológico humano. As informações dos pacientes coletadas a partir do sistema TBWEB-SP com o consentimento do responsável, foram mantidas em sigilo e utilizadas com finalidade científica.

O presente trabalho é parte integrante do projeto “Fortalecimento do Programa de Tuberculose do Estado de São Paulo” que teve início em 2004, projeto USAID, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz – CEPIAL (protocolo: 29/2009) (Anexo 1) e pelo Departamento de Recursos Humanos da Saúde – Divisão Técnica de Gestão da Educação em Saúde da Prefeitura Município de Guarulhos-SP (Anexo 2).

4. RESULTADOS

4.1 Características da população do estudo

4.1.1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais

Durante o período de 1º de outubro de 2007 a 31 de outubro de 2011, foram notificados 1.538 casos de TB, de pacientes maiores de 15 anos, residentes e atendidos no município de Guarulhos.

Em termos de apresentação clínica, a forma mais comum da doença, a TB pulmonar, foi observada em 1.280 (83,2%) casos, a extrapulmonar em 231 (15,0%) e a extrapulmonar associada à pulmonar em 22 (1,5%). A doença disseminada ocorreu em 5 (0,3%) casos.

Um total de 476 pacientes, maiores de 15 anos, com TB pulmonar apresentaram cultura positiva para *M. tuberculosis*. Destas, 408 foram submetidas ao teste de suscetibilidade às drogas de primeira linha e foram incluídas no estudo. A amostragem obtida corresponde a 31,3% dos casos pulmonares em maiores de 15 anos (Figura 5).

Entre os 408 pacientes com envolvimento pulmonar (exclusivo ou associado ao extrapulmonar), 350 (85,8%) eram casos novos, ou seja, paciente que nunca usou ou usou por menos de 30 dias, medicamentos antituberculose (Figura 5).

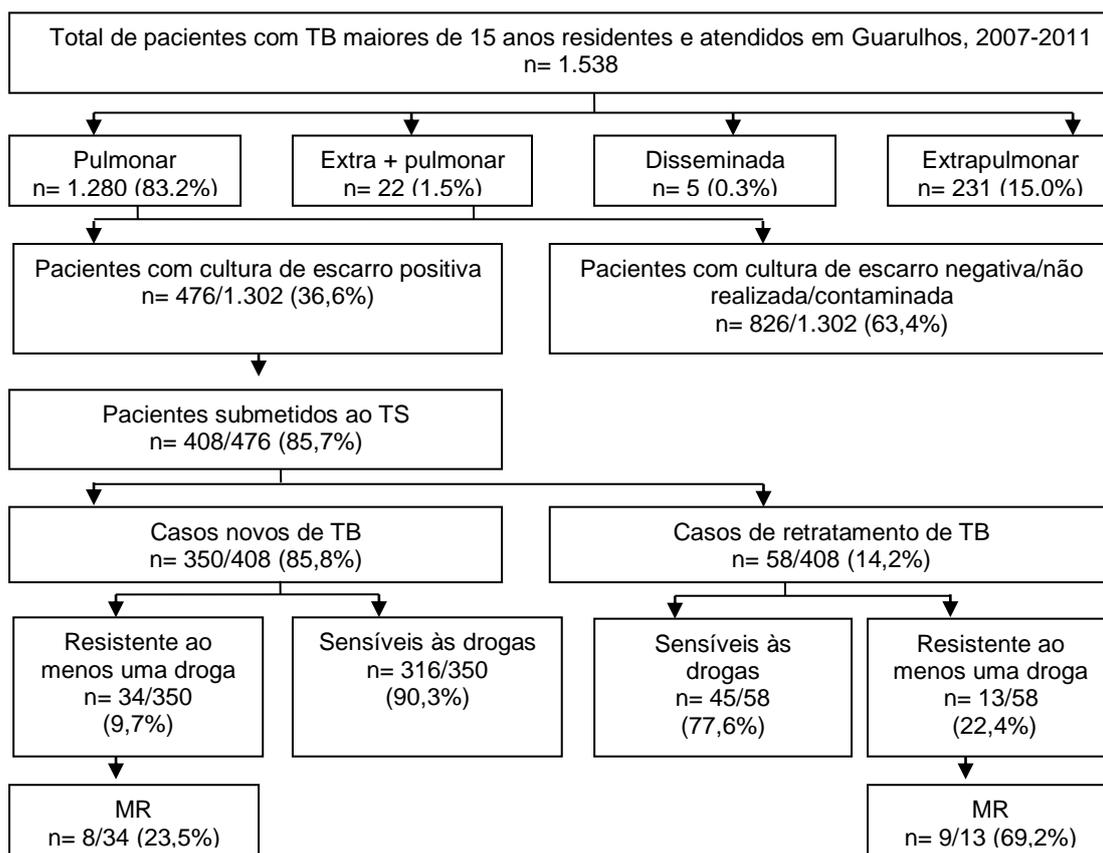


Figura 5 Fluxograma da população do estudo e sua distribuição de acordo com as características das amostras dos casos submetidos ao TS, Guarulhos, Brasil, 2007 – 2011

TS: Teste de sensibilidade às drogas de primeira linha: INH (isoniazida); RIF (rifampicina); SM (estreptomicina); EMB (etambutol); PZA (pirazinamida). MR: multirresistente; extra: extrapulmonar

As Tabelas 1 e 2 apresentam a comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais da população de referência e população do estudo, referente aos quatro anos de estudo. Observa-se que a população do estudo é semelhante à população de referência quanto as características sexo, escolaridade e co-infecção por HIV. No entanto, difere quanto às características, faixa etária, tipo de caso, ocupação e desfecho do tratamento as quais apresentaram diferença estatisticamente significativa. A população do estudo é mais jovem (média é 34 anos), possui maior número de pacientes privados de liberdade (26,5%), pacientes em retratamentos (14,2%) e pacientes que tiveram falência ao tratamento (4,2%).

Tabela 1 Características demográficas dos casos de tuberculose pulmonar, maiores de 15 anos, no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011

Características demográficas	População de referência N (%) (n = 1302)	População do estudo N (%) (n = 408)	p
Sexo			0,07
Masculino	906 (69,6)	303 (74,3)	
Feminino	396 (30,4)	105 (25,7)	
Faixa Etária			0,007
15 – 19	98 (7,5)	34 (8,3)	0,59
20 – 39	690 (53,0)	248 (60,8)	0,005
40 ou +	514 (39,5)	126 (30,9)	0,001
Idade			< 0,001
Média ±DP	37,4±14,7	34,5±13,7	
Mediana	35(15-89)	31(15-89)	
Escolaridade^a			0,21
0 a 3 anos	186 (17,6)	46 (14,5)	0,19
4 a 11 anos	810 (76,8)	258 (81,4)	0,08
12 anos ou +	59 (5,6)	13 (4,1)	0,30
Tipo de ocupação			< 0,001
Profissional da saúde	7 (0,5)	3 (0,7)	0,93
Privados de liberdade	128 (9,8)	108 (26,5)	< 0,001
Desempregado	179 (13,8)	42 (10,3)	0,07
Aposentado	77 (5,9)	14 (3,4)	0,05
Dona de casa	132 (10,1)	31 (7,6)	0,13
Morador de rua	1 (0,1)	1 (0,2)	0,97
Outra	777 (59,7)	209 (51,2)	0,003
Profissional do sist. penitenciário	1 (0,1)	---	---

Fonte: dados TBWEB, 2007-2011.

^aDiferenças entre total de pacientes estudados e variáveis totais são devido à falta de informação e não realizados.

Tabela 2 Características clínicas e laboratoriais dos casos de tuberculose pulmonar, maiores de 15 anos, no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011

Características clínicas e laboratoriais	População de referência N (%) (n = 1302)	População do estudo N (%) (n = 408)	p
Tipo de caso			< 0,001
Novo	1200 (92,2)	350 (85,8)	<0,001
Recidiva	64 (4,9)	35 (8,6)	0,006
Retr. Abandono	35 (2,7)	20 (4,9)	0,03
Retr. falência	3 (0,2)	3 (0,7)	0,31
HIV^a			0,25
Positivo	66 (5,5)	27 (7,1)	
Negativo	1127 (94,5)	352 (92,9)	
Desfecho do tratamento			< 0,001
Cura	1085 (83,3)	337 (82,6)	0,73
Abandono	121 (9,3)	46 (11,3)	0,24
Falência	19 (1,5)	17 (4,2)	< 0,001
Mudança de diagnóstico	15 (1,1)	---	---
Óbito por TB	27 (2,1)	6 (1,5)	0,44
Óbito NTB	2 (0,2)	2 (0,5)	0,52
Tr Estado	33 (2,5)	---	---

Fonte: dados TBWEB, 2007-2011.

Retr.: retratamento; TB: tuberculose; NTB: Não tuberculose; Tr: transferência. HIV: vírus da imunodeficiência humana. ^aDiferenças entre total de pacientes estudados e variáveis totais são devido à falta de informação e não realizados.

Na tabela 3 podem ser observadas as características demográficas, da população estudada que realizaram TDO e TAA. Do total de pacientes incluídos no estudo 58,6% (239/408) dos pacientes fizeram TDO e 41,4%(169/408) TAA. Dos 408 casos incluídos no estudo, 303 (74,3%) eram do sexo masculino, sendo a relação entre o número de pacientes do sexo masculino e feminino igual a 2,9. Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo entre os pacientes que fizeram TDO e TAA, com um maior número do sexo feminino entre o grupo em TDO comparado ao grupo TAA (p=0,02).

Entre os 408 pacientes estudados, apenas 34 (8,3%) tinham idade inferior a 20 anos. Um total de 248 (60,8%) pacientes tinha entre 20-39 anos e 126 (30,9%) pacientes pertenciam a faixa etária maior ou igual a 40 anos. A média e mediana das idades dos pacientes foram de 34,5 ± 13,7 e 31

(mínima de 15 e máxima de 89), respectivamente.

A média de idade dos pacientes em TDO foi $34,3 \pm 14,4$ anos, e a dos pacientes em TAA foi $34,8 \pm 12,5$ anos. A idade mediana foi 30 anos (mínima de 15 e máxima de 89) para os pacientes em TDO e 33 anos (mínima de 15 e máxima de 88) para os pacientes em TAA.

No que diz respeito à escolaridade, entre os 408 pacientes estudados, 258 (63,2%) tinham quatro a onze anos de estudo, 13 (4,1%) doze a 14 anos de estudo, e 46 (14,5%) até três anos. A falta de informação ocorreu em 91 pacientes (22,3%). Na comparação entre o grupo em TDO e TAA em relação as características nível de escolaridade, não foi observada diferença significativa.

Em relação ao tipo de ocupação, foi observado maior número de pacientes privados de liberdade na população em TAA.

Tabela 3 Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre os grupos de TDO e TAA segundo as características demográficas, outubro 2007 a outubro 2011

Características demográficas	Total N (%) (n=408)	TDO N (%) (n=239)	TAA N (%) (n=169)	p
Sexo				0,02
Masculino	303 (74,3)	167 (69,9)	136 (80,5)	
Feminino	105 (25,7)	72 (30,1)	33 (19,5)	
Faixa Etária				
15 – 19	34 (8,3)	25 (10,5)	9 (5,3)	0,08
20 – 39	248 (60,8)	136 (56,9)	112 (66,3)	0,06
40 ou +	126 (30,9)	78 (32,6)	48 (28,4)	0,36
Idade				
Média ±DP	34,5±13,7	34,3 ±14,4	34,8 ±12,5	0,72
Mediana	31(15-89)	30(15-89)	33(15-88)	
Escolaridade^a				
0 a 3 anos	46 (14,5)	28 (14,2)	18 (14,9)	0,88
4 a 11 anos	258 (81,4)	158 (80,6)	100 (82,6)	0,65
12 a 14 anos	13 (4,1)	10 (5,1)	3 (2,5)	0,39
Tipo de ocupação				
Privados de liberdade	108 (26,5)	52 (21,7)	56 (33,1)	0,01
Profissional da saúde	3 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,6)	0,78
Desempregado	42 (10,3)	21 (8,8)	21 (12,4)	0,23
Aposentado	14 (3,4)	8 (3,3)	6 (3,5)	0,91
Dona de casa	31 (7,6)	20 (8,4)	11 (6,6)	0,49
Morador de rua	1 (0,2)	---	1 (0,6)	---
Outra	209 (51,2)	136 (56,9)	73 (43,2)	---

Fonte: dados TBWEB, 2007-2011.

TDO: Tratamento Diretamente Observado. TAA: tratamento auto-administrado, ^a Diferenças entre total de pacientes estudados e variáveis totais são devido a outra ocupação, não listada na tabela.

Na Tabela 4 podem ser observadas as características clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo que realizaram TDO e TAA.

Em uma análise epidemiológica inicial dos 408 pacientes incluídos no estudo, verificou-se que 350 (85,8%) corresponderam a casos novos, 35 (8,6%) eram recidivas e 20 (4,9%) casos eram de retratamentos após abandono e 3 (0,7%) após falência.

Dos 408 pacientes analisados, 379 (92,9%) tiveram a sorologia anti-HIV realizada. Destes, 27 (5,5%) foram anti-HIV positivos (Tabela 4). Oito (3,3%) apresentavam Aids no momento da notificação.

Houve internação em 44 (10,8%) dos pacientes para os quais a informação sobre hospitalizações era disponível. Sendo que 75,6% (31/41) dos pacientes foram internados para elucidação diagnóstica, dias antes de

iniciar o tratamento. Para três pacientes não havia informação da data da internação (Tabela 4).

Com referência a comorbidades, 4,9% (20/408) dos pacientes, tinham diabetes; 11,5% (47/408) apresentaram dependência de álcool; 11,5% (47/408) faziam uso de drogas e apenas um (0,2%) paciente apresentou doença mental. Nenhum registro de dependência ao tabagismo foi observado (Tabela 4).

Entre os 408 pacientes com envolvimento pulmonar (exclusivo ou associado ao extrapulmonar), a baciloscopia de escarro foi positiva em 359 (91,1%) dos casos (Tabela 4).

Quanto ao desfecho do tratamento, 82,6% (337/408) dos pacientes evoluíram para cura. Entre os 71 (17,5%) pacientes com resultado desfavorável 11,3% (46/408) abandonaram o tratamento, 4,2% (17/408) tiveram falência ao tratamento, 1,5% (6/408) evoluíram para óbito associado à TB. Não foi observado nenhum óbito associado à co-infecção TB/HIV. Os pacientes que abandonaram o tratamento eram significativamente mais jovens entre 20-39 anos e 94,3% (33/35) do sexo masculino. É importante salientar que mais pacientes curaram no grupo TDO comparado ao TAA ($p < 0,001$).

A comparação realizada entre o grupo em TDO e TAA mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto às características tipo de caso, internação, comorbidades, baciloscopia ou resistência às drogas (Tabela 4).

Por outro lado, foi observada diferença estatisticamente significativa para co-infecção por HIV e desfecho do tratamento entre os pacientes em TDO e os em TAA. Foi observado maior número de pacientes HIV negativos em TDO quando comparado com TAA ($p = 0,03$). Os pacientes em TDO apresentaram maiores taxas de cura ($p < 0,001$). A taxa de abandono foi maior entre os pacientes que fizeram TAA ($p < 0,001$).

Tabela 4 Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar confirmados por cultura, entre os grupos de TDO e TAA segundo as características clínicas e laboratoriais, outubro de 2007 a outubro de 2011

Características clínicas e laboratoriais	Total N (%) (n=408)	TDO N (%) (n=239)	TAA N (%) (n=169)	p
Tipo de caso				0,56
Novo	350 (85,8)	207 (86,6)	143 (84,6)	0,57
Recidiva	35 (8,6)	21 (8,8)	14 (8,3)	0,86
Retr. Abandono	20 (4,9)	11 (4,6)	9 (5,3)	0,74
Retr. falência	3 (0,7)	---	3 (1,8)	---
HIV^a				0,03
Positivo	27 (5,5)	11 (4,8)	16 (10,8)	
Negativo	352 (94,5)	220 (95,2)	132 (89,2)	
internação				0,80
Sim	44 (10,8)	25 (10,5)	19 (11,2)	
Não	364 (89,2)	214 (89,5)	150 (88,8)	
Período da internação^b				0,63
Anterior ao tratamento	31 (75,6)	14 (82,4)	17 (70,8)	
Posterior ao início tratamento	10 (24,4)	3 (17,6)	7 (29,2)	
Comorbidades^c				0,46
Diabetes	20 (14,9)	13 (19,7)	7 (10,3)	0,13
Aids	19 (14,2)	8 (12,1)	11 (16,2)	0,50
Dependência de álcool	47 (35,1)	22 (33,3)	25 (36,8)	0,68
Drogadição	47 (35,1)	22 (33,3)	25 (36,8)	0,68
Mental	1 (0,7)	1 (1,5)	---	---
Baciloscopia^d				0,21
Positiva	359 (91,1)	207 (89,6)	152 (93,3)	
Negativa	35 (8,9)	24 (10,4)	11 (6,7)	
Desfecho do tratamento				< 0,001
Cura	337 (82,6)	221 (92,5)	116 (68,6)	< 0,001
Abandono	46 (11,3)	9 (3,8)	37 (21,9)	< 0,001
Falência	17 (4,2)	9 (3,8)	8 (4,7)	0,63
Óbito por TB	6 (1,5)	---	6 (3,6)	---
Óbito NTB	2 (0,5)	---	2 (1,2)	---
TB multirresistente				0,32
Sim	17 (4,2)	8 (3,3)	9 (5,3)	
Não	391 (95,8)	231 (96,7)	160 (94,7)	

Fonte: dados TBWEB, 2007-2011.

TDO: Tratamento diretamente observado, TAA: tratamento auto-administrado, tto: tratamento; Retr.: retratamento; TB: tuberculose; NTB: Não tuberculose. HIV: vírus da imunodeficiência humana. ^{a,b,c,d} Diferenças entre total de pacientes estudados e variáveis totais são devido à falta de informação e não realizados.

Quanto ao local de atendimento dos pacientes com TB, em 72,5% dos casos (296/408) foi efetuado em UBS com estratégia saúde da família, 26,2% (107/408) em centro de detenção provisória e penitenciárias e 1,2% (5/408) deles em UBS sem estratégia saúde da família (Tabela 5). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao local de atendimento e tipo de tratamento TDO e TAA ($p=0,09$).

Tabela 5 Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar, segundo o local de atendimento com e sem estratégia saúde da família, outubro 2007 a outubro 2011

Local de Atendimento	Total N (%) (n=408)	TDO N (%) (n=239)	TAA N (%) (n=169)
UBS com estratégia saúde da família	296 (72,5)	183 (76,6)	113 (66,9)
UBS sem estratégia saúde da família	5 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,8)
Penitenciárias ou Centro de Detenção Provisória	107 (26,2)	54 (22,6)	53 (31,3)

UBS: Unidade Básica de Saúde.

TDO: Tratamento diretamente observado. TAA: Tratamento auto-administrado.

4.1.2. Perfil de suscetibilidade às drogas

Dos 408 isolados de *M. tuberculosis* estudados, 361 (88,5%) foram suscetíveis as cinco drogas avaliadas, 27 (6,6%) foram resistentes a uma droga e 20 (4,9%) foram resistentes a duas ou mais drogas.

A Monorresistência a INH foi detectada em 15 (3,7%) dos isolados. Não houve monorresistência a RIF ou EMB. Um total de 17 (4,2%) isolados apresentou multirresistência (MR), ou seja, foram resistentes a pelo menos INH e RIF, sendo 8 (3,3%) e 9 (5,3%) desses isolados obtidos de pacientes em TDO e TAA, respectivamente (Tabela 6).

Entre os 408 pacientes, 85,8% (350/408) eram casos novos, 14,2% (58/408) apresentavam história anterior de TB. Entre os casos novos, 9,7% (34/350) isolados eram resistentes ao menos a uma droga e 2,3% (8/350) eram MR. Entre os casos com tratamento anterior, 22,4% (13/58) eram resistentes ao menos a uma droga e 15,5% (9/58) eram MR (Tabela 6).

Em geral não houve diferença na frequência dos pacientes em retratamento que apresentaram resistência a pelo menos uma droga quanto ao tipo de tratamento. Por outro lado, houve menor frequência de TDO entre os casos novos que apresentaram resistência a pelo menos uma droga (Tabela 6).

Tabela 6 Distribuição das 408 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, segundo a susceptibilidade às drogas

Perfil de Resistência	Total Nº (%) (n=408)	Casos Novos N (%)		Retratamentos N (%)	
		TDO (n=207)	TAA (n=143)	TDO (n=32)	TAA (n=26)
Suscetível a todas às drogas	361 (88,5)	191 (92,3)	125 (87,4)	25 (78,1)	20 (77,0)
Monorresistência	27 (6,6)	10 (4,8)	14 (9,8)	2 (6,3)	1 (3,8)
INH	15 (3,7)	5 (2,4)	8 (5,6)	1 (3,1)	1 (3,8)
SM	12 (2,9)	5 (2,4)	6 (4,2)	1 (3,1)	---
RIF	---	---	---	---	---
EMB	---	---	---	---	---
Multirresistência (MR)	17 (4,2)	4 (1,9)	4 (2,8)	4 (12,5)	5 (19,2)
INH+RIF	6 (1,5)	2 (1,0)	---	1 (3,1)	3 (11,5)
INH + RIF + PZA	10 (2,5)	2 (1,0)	4 (2,8)	2 (6,3)	2 (7,7)
INH + RIF + PZA + EMB	1 (0,2)	---	---	1 (3,1)	---
Outro Padrão Resistência	3 (0,7)	2 (1,0)	---	1 (3,1)	---
INH + SM	3 (0,7)	2 (1,0)	---	1 (3,1)	---

INH: isoniazida; RIF: rifampicina; SM: estreptomicina; EMB: etambutol; PZA: pirazinamida; MR: multirresistente (resistência a pelo menos INH e RIF).

A Tabela 7 mostra a distribuição dos pacientes com TB pulmonar, segundo os fatores de risco para resistência, aceitos na literatura. A análise da população estudada segundo os fatores de risco para TBMR mostrou que os pacientes em retratamento, internados, HIV positivos, dependentes de álcool e com diabetes apresentaram maiores percentuais quando comparados com os de pacientes sem qualquer resistência a drogas ou com outras combinações de resistência.

A análise de dois fatores de risco associados à TBMR mostrou percentuais um pouco maiores para os fatores retratamentos associados ao HIV, dependência do álcool, drogadição e diabetes, quando comparados aos pacientes sem qualquer resistência a drogas ou com outras combinações de resistência.

Tabela 7 Distribuição dos 408 pacientes com tuberculose pulmonar, segundo os fatores de risco para resistência, outubro 2007 a outubro 2011

Fatores de Risco*	Perfil resistência n (%)			
	Total (n=408)	Suscetível (n=361)	MR (n=17)	Resistências** (n=30)
COM ÚNICO FATOR				
Retratamentos	58(14,2)	45 (12,5)	9 (52,9)	4(13,3)
Recidivas	35 (8,5)	28 (7,8)	5 (29,4)	2 (6,7)
Após abandono	20 (4,9)	17 (4,7)	2 (11,8)	1 (3,3)
Após falência	3 (0,7)	---	2 (11,8)	1 (3,3)
Abandono	46(11,3)	41 (11,4)	2 (11,8)	3 (10,0)
HIV positivo	27 (6,6)	23 (6,4)	2 (11,8)	2 (6,7)
Internado^a	44(10,8)	37 (10,2)	5 (29,4)	2 (6,7)
Anterior ao tratamento	31 (7,6)	27 (7,5)	3 (17,6)	1 (3,3)
Posterior ao início tto	10 (2,4)	8 (2,2)	1 (5,9)	1 (3,3)
Dependência de álcool	47(11,5)	40 (11,1)	4 (23,5)	3 (10,0)
Diabetes	20 (4,9)	15 (4,2)	2 (11,8)	3 (10,0)
Drogadição	47(11,5)	45 (12,5)	1 (5,9)	1 (3,3)
Profissional saúde	3 (0,7)	3 (0,8)	---	---
Privados de liberdade	108(26,5)	100 (27,7)	---	8 (26,7)
Sem fator de risco documentado	8 (2,0)	2 (0,5)	4 (23,5)	2 (6,7)

MR: multirresistente (resistência a pelo menos INH e RIF). HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. ^aDiferenças entre total de pacientes estudados e variáveis totais são devido à falta de informação e outros fatores que não são considerados pelo PNCT risco de resistência. * Aceitos na literatura. ** outras resistências. tto: tratamento.

4.2. Perfil genético dos isolados de *M. tuberculosis*, definido pelo método de RFLP-IS6110

No período do estudo foram identificados 47 isolados de *M. tuberculosis* resistentes ao menos uma droga antituberculose. Destes, 43 foram submetidos à caracterização molecular por RFLP-IS6110. Quatro não cresceram nos subcultivos e, portanto, não foi possível a realização da caracterização molecular.

A análise dos perfis genéticos foi realizada em duas etapas. Em um primeiro momento, foram comparados os 43 perfis genéticos dos isolados de

M. tuberculosis dos pacientes incluídos neste estudo (Figura 6). Posteriormente, os 43 perfis genéticos foram comparados com o banco de perfis genéticos de *M. tuberculosis* resistentes do estado de São Paulo (NTM-IAL). Nesta segunda etapa foram identificados mais nove perfis de pacientes residentes em Guarulhos, mas que realizaram tratamento no município de São Paulo no mesmo período do estudo (Figura 7).

A análise do perfil genético dos 43 isolados de *M. tuberculosis* incluídos neste estudo, pelo método de RFLP-IS6110, revelou que o número de cópias da IS6110 variou de uma a 20.

Na Figura 6 pode ser observado o dendrograma gerado pelo programa Bionumerics com os 43 perfis genéticos de *M. tuberculosis* resistentes analisados na primeira etapa. A maioria 37 (86%) dos isolados apresentou mais de cinco cópias e apenas seis cepas tinham até cinco cópias. A média do número de bandas verificada foi de 9,9 e a mediana, 10.

Isolados de cinco pacientes apresentaram perfil de quatro bandas. Em dois deles, foi identificada ligação epidemiológica entre os pacientes, e foram classificados como pertencentes a um mesmo grupo genético. Portanto, três isolados com perfis composto de quatro bandas foram excluídos da análise, em razão do baixo poder discriminatórios do RFLP-IS6110 para perfis com menos de cinco bandas. Um paciente apresentou isolado com perfil de uma banda e foi classificado como perfil único (PU) (Figura 6).

Dos 40 isolados de *M. tuberculosis* incluídos na análise, 14 (35,0%) foram agrupados em quatro grupos genéticos (SP5, SP5W, SP1a, 4a). Em um dos perfis, do grupo SP5, observou-se uma mistura de duas cepas de *M. tuberculosis* (SP5-mix). Isto pode ter sido ocasionado por uma contaminação laboratorial ou por uma infecção mista com duas cepas de *M. tuberculosis*, uma suscetível e outra resistente a drogas. Uma cultura realizada posteriormente no seguimento deste paciente mostrou a presença de somente um perfil (SP5), resistente a INH e RIF (Figura 6).

O grupo SP5 foi o mais prevalente, constituído por 8 (50%) pacientes, seis deles MR e 2 resistentes a INH.

Do total de 15 pacientes TBMR residentes e atendidos em Guarulhos,

10 (66,7%) foram infectados por cepas pertencentes a um grupo genético (SP5, SP5w e 4a). Dois (8,0%) pacientes resistentes a INH e SM foram infectados por cepas do perfil genético SP1a.

Na segunda etapa da comparação, foram identificados mais dois perfis genéticos de nove isolados de *M. tuberculosis* de pacientes residentes em Guarulhos e atendidos no município de São Paulo. Sete isolados com o perfil SP5 e dois isolados com o perfil SP1a (Figura 7).

Na Tabela 8, estão apresentadas a distribuição dos 49 perfis genéticos de acordo com perfil de suscetibilidade às drogas. Em destaque na cor vermelha estão os nove pacientes residentes no município de Guarulhos e atendidos no município de São Paulo.

Considerando os 49 pacientes, 23 (46,9%) pertenciam a um grupo genético. O maior grupo genético, SP5 constituído por 15 (65,2%) pacientes, foi composto por 13 isolados MR e dois com outro perfil de resistência (INH).

Na Figura 8, é possível observar que o perfil SP5 se manteve freqüente ao longo dos anos. O SP5w esteve presente apenas em 2010, o SP1a nos anos de 2007 e 2008 e o perfil 4a apareceu nos anos de 2008 e 2010.

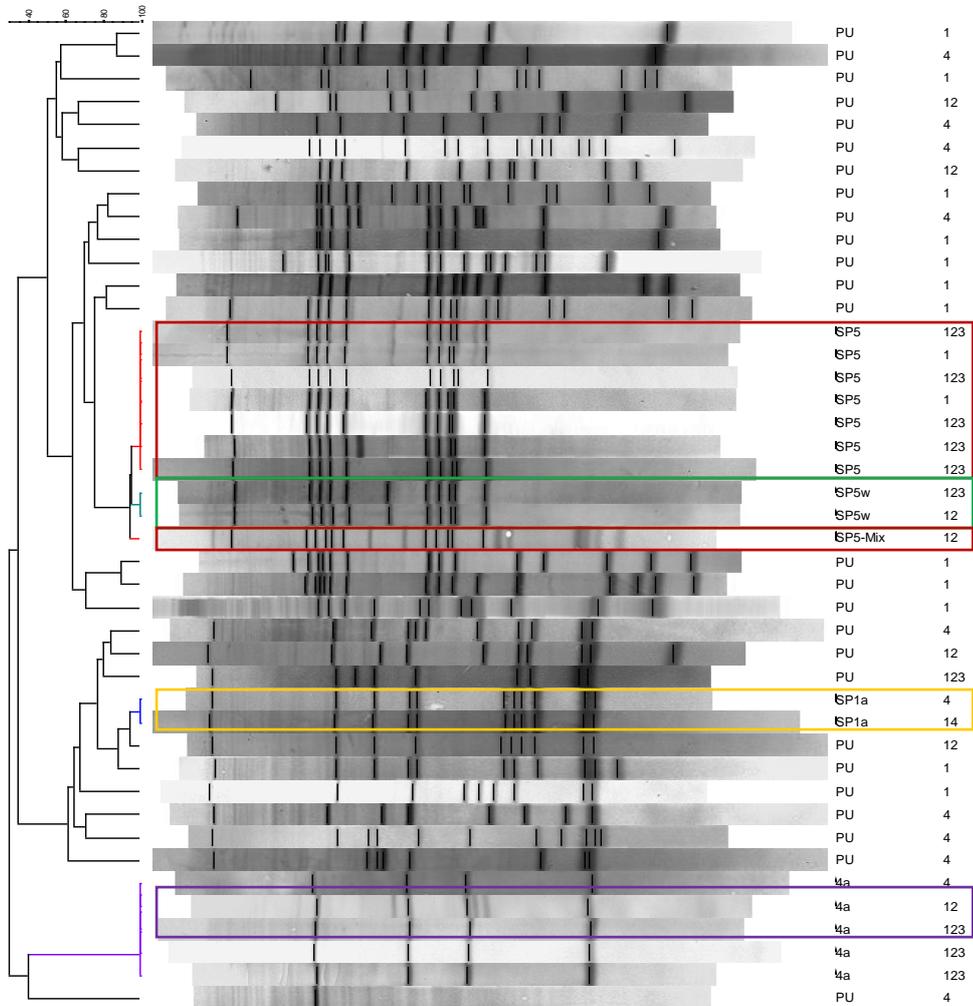


Figura 6 Dendrograma dos perfis de RFLP de 43 isolados de *M. tuberculosis* resistentes, provenientes de pacientes residentes e atendidos no município de Guarulhos, outubro 2007 a outubro 2011.

1- Isoniazida; 12- Isoniazida e Rifampicina; 123- Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida; 4- Estreptomicina.

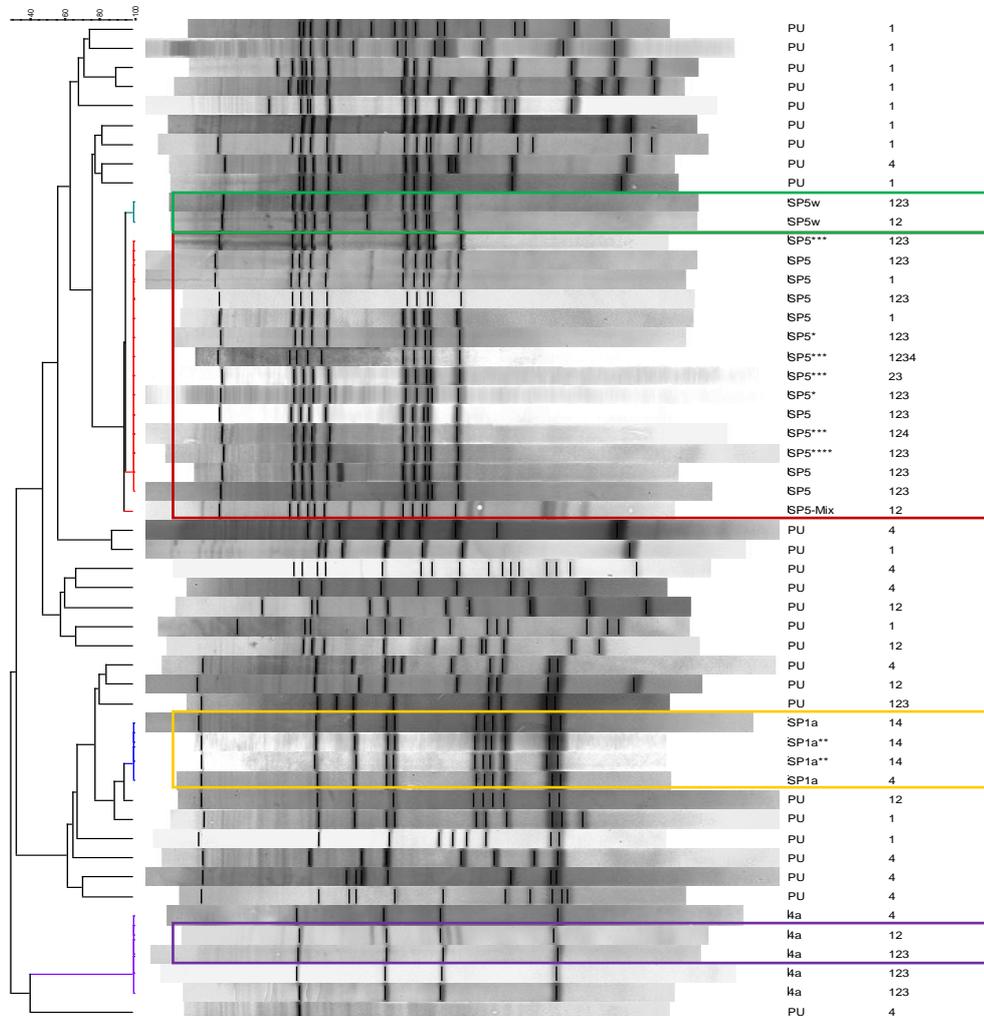


Figura 7 Dendrograma dos 52 perfis de RFLP, 43 perfis da casuística deste estudo e 9 perfis de pacientes residentes no município de Guarulhos e atendidos no município de São Paulo identificados pela comparação com banco de perfis do estado de São Paulo

1- Isoniazida; 12- Isoniazida e Rifampicina; 123- Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida; 4- Estreptomicina; 1234- Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Estreptomicina.

* Banco estadual sem conexão; ** relação epidemiológica mãe e filho; *** mesma família; **** vizinho do ***

Tabela 8 Distribuição das 49 cepas de *M. tuberculosis* nos quatro grupos genéticos definidos por RFLP-IS6110, segundo perfil de resistência

PERFIL GENÉTICO	Nº Total	Nº (%) de MR (n=22)	Nº (%) de OUTRAS RESISTÊNCIAS (n=27)
SP5	8	6 (27,3)	2 (7,4)
SP5	7	7 (31,8)	---
SP5w	2	2 (9,1)	---
SP1a	2	---	2 (7,4)
SP1a	2	---	2 (7,4)
4a *	2	2(9,1)	---
PU	26	5 (22,7)	21 (77,8)

* Perfil de quatro bandas, dois pacientes com relação epidemiológica.

Os dados em vermelho referem se aos pacientes incluídos na segunda etapa da análise dos perfis genéticos
PU: perfil único.

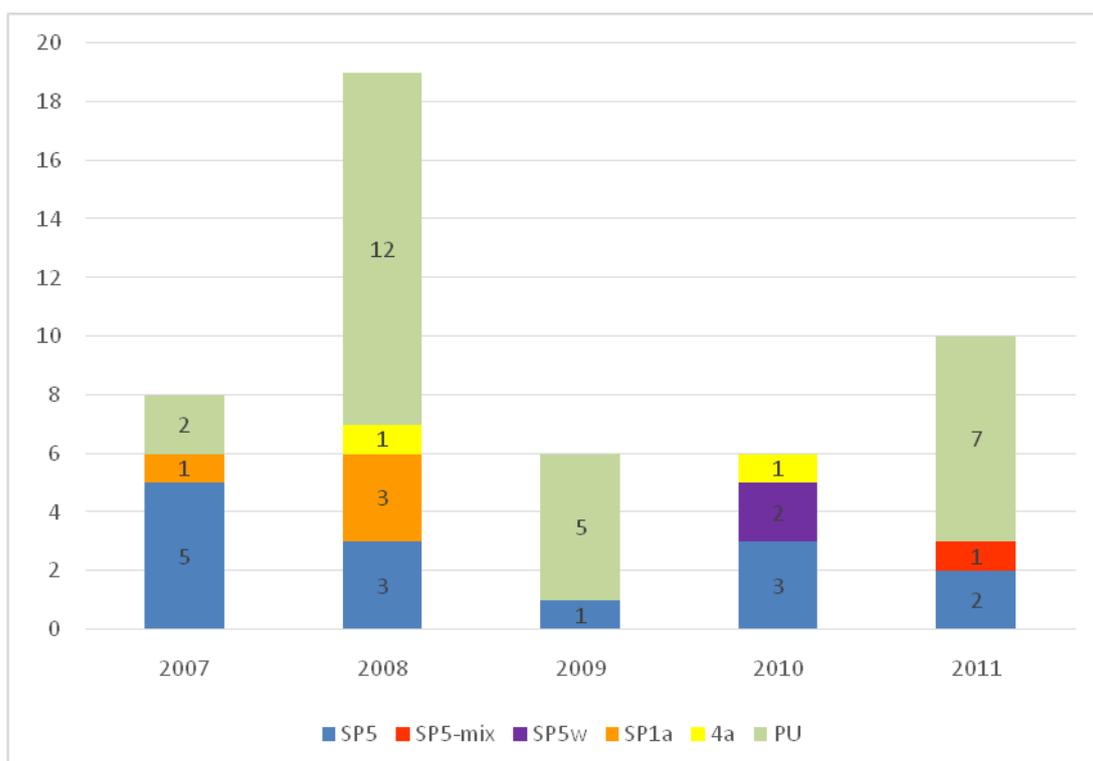


Figura 8 Distribuição temporal das 49 cepas de *M. tuberculosis* pertencentes a grupos genéticos por RFLP-IS6110

As relações epidemiológicas identificadas entre os pacientes que apresentaram isolados de *M. tuberculosis* com perfis genéticos agrupados estão apresentadas na Tabela 9. A análise de ligações epidemiológicas foi realizada com base nas informações, endereço, sobrenome e observações registradas no sistema de notificação TBWEB-SP.

Entre os 14 pacientes pertencentes a um grupo genético da população de 40 pacientes que fazem parte do estudo, relações epidemiológicas foram identificadas para quatro (28,6%) pacientes infectados com cepas de *M. tuberculosis* pertencentes a dois perfis genéticos (SP5w e 4a) (Tabela 9).

Entre os nove pacientes incluídos na segunda etapa da comparação realçados em vermelho na Tabela 9, ligações epidemiológicas foram estabelecidas em sete casos.

Considerando a população de 49 pacientes, dos 23 pacientes pertencentes a um grupo genético, 17 (74%) pacientes eram casos novos, 4 (17,4%) eram casos de recidivas e 2 (8,7%) eram casos de retratamento. Entre os 20 casos com resultado do teste anti HIV, 18 eram negativos (Tabela 9).

Tabela 9 Relações epidemiológicas entre os pacientes infectados por *M.tuberculosis* pertencentes a grupos genéticos definidos por RFLP-IS6110.

Perfil Genético	Paciente	Baciloscopia	Perfil de Resistência	Data início do tratamento	Idade	HIV	Tipo de Caso	Data TB anterior	Relação Epidemiológica
SP5	1	Positiva	IRP	19/11/2007	26	Negativo	Novo		
	2	Positiva	IRP	11/01/2008	20	Negativo	Novo		
	3	Positiva	IRP	22/08/2008	18	Negativo	Retr fal	26/02/2008	
	4	Não realizado	I	19/10/2010	42	Não realizado	Novo		
	5	Positiva	IRP	22/10/2010	47	Positivo	Recidiva	17/12/2007	
	6	Negativa	IRP	30/11/2010	24	Negativo	Recidiva	18/09/2009	
	7	Positiva	I	17/03/2011	34	Negativo	Novo		
SP5	8*	Negativa	IRP	15/08/2011	53	Positivo	Novo		
	9*	Positiva	IRP	25/05/2007	16	Não realizado	Novo		
	10***	Positiva	IRS	12/12/2007	23	Negativo	Recidiva	19/09/2006	Familiar
	11***	Positiva	IRP	09/04/2009	47	Negativo	Novo		
	12***	Positiva	IRPS	09/05/2007	51	Negativo	Retr fal	30/08/2006	Vizinho
	13***	Positiva	IRS	29/09/2007	21	Negativo	Novo		
14****	Positiva	IRP	12/08/2008	54	Negativo	Novo			
SP5-mix	1	Positiva	IR	22/07/2011	24	Negativo	Novo		
SP5w	1	Positiva	IRP	24/02/2010	20	Negativo	Novo		Mesma residência
	2	Positiva	IR	30/09/2010	54	Negativo	Novo		
SP1a	1	Negativa	S	24/06/2008	89	Negativo	Novo		
	2	Positiva	IS	15/10/2008	76	Negativo	Novo		
SP1a	1**	Positiva	IS	12/07/2007	25	Negativo	Novo		Mãe e filho
	2**	Positiva	IS	26/04/2007	49	Negativo	Recidiva	20/09/2002	
4a	1	Positiva	IR	27/5/2008	27	Não realizado	Novo		Familiar (irmão)
	2	Positiva	IRP	22/10/2010	16	Negativo	Novo		

Anotações em vermelho: isolados de pacientes identificados no banco de perfis genéticos de São Paulo; em preto: isolados de pacientes do município de Guarulhos. Paciente N12, supostamente o pai foi caso índice no grupo familiar. Retr fal = retratamento por falência.

* Banco estadual sem relação epidemiológica; ** relação epidemiológica mãe e filho; *** mesma família; **** vizinho do ***

5. DISCUSSÃO

O município de Guarulhos está situado na região metropolitana de São Paulo, segundo estimativa do IBGE de 2012, havia 1.244.518 habitantes, o que representa 0,6% da população brasileira e 2,9% da população do estado de São Paulo. Apresenta-se como uma importante área endêmica para a TB, no estado de São Paulo e a partir de 2004, foi considerado município prioritário nas ações de controle da TB, em razão do coeficiente de incidência da doença e da evolução do tratamento (São Paulo, 2012).

A OMS, em 1993, propôs para o combate da TB a estratégia DOTS, para atingir 85% de sucesso de tratamento, 70% de detecção de casos e reduzir o abandono do tratamento em 5% (WHO, 2006). O TDO é um elemento-chave da estratégia DOTS, que busca o fortalecimento da adesão ao tratamento e a prevenção de resistência aos medicamentos, reduzindo os casos de abandono e aumentando a probabilidade de cura (Brasil, 2011).

No município de Guarulhos, durante o período deste estudo, a cobertura do TDO foi de 58,6%. Estudo anterior realizado por Villa e col em 2008, no qual analisou a cobertura do TDO em 36 municípios prioritários do Estado de São Paulo nos anos de 1998 a 2004 mostrou que de modo geral a cobertura no período foi crescente. Nesse estudo, o município de Guarulhos apresentou aumento gradativo atingindo 45% em 2004. Dados mais recentes, no entanto, tem demonstrado uma média de 73% (2010-2011) no município de Guarulhos (São Paulo, 2012).

No período do estudo, foram analisados 408 pacientes com cultura positiva para *M. tuberculosis*. Esses resultados permitiram o conhecimento do perfil clínico e epidemiológico da TB em Guarulhos, para um período de quatro anos.

Foi observado que aproximadamente 75% dos pacientes eram do sexo masculino. Proporção semelhante tem sido relatada em diversos estudos realizados em pacientes com TB no Estado de São Paulo e no Brasil (Ferrazoli et al., 2000; Gazetta et al., 2007; Mendes et al., 2008; Hino et al., 2011; Daronco et al., 2012) e em diferentes países (Vashakidze et al.,

2009; Bloss et al., 2012). Essas diferenças encontradas, em alguns casos apontam principalmente para fatores econômicos, culturais e sociais relacionados à exposição (Belo et al., 2010). Outro fator que tem sido relatado como uma das causas ao maior adoecimento dos homens é a maior exposição ao álcool e às drogas ilícitas (Neyrolles et al, 2009; Rehm et al., 2009). Isso pode ter sido um dos fatores que contribuiu para o maior acometimento do sexo masculino na população estudada, uma vez que 91,5% (43/47) dos pacientes que relataram história de dependência de álcool e 93,6% (44/47) dos que relataram uso de drogas ilícitas eram do sexo masculino. O que pode ser justificado pelo fato deste grupo estar mais exposto às condições que favorecem ao aparecimento e desenvolvimento da doença.

Oeltmann e col. (2009) apontam que o abuso dessas substâncias é um fator que prejudica o controle da TB nos Estados Unidos, assim como no Brasil que além da dependência química, o etilismo também está associado à TB (Santo et al., 2009; Ramos et al., 2010; Heck et al., 2011; Hino et al., 2011).

No presente estudo, 60,8% tinham entre 20-39 anos e média de idade de 34,6 anos. Estes números confirmam que a faixa etária mais atingida é a população de adultos jovens e economicamente mais produtiva. No Brasil, estudos epidemiológicos têm revelado que a TB é mais frequente entre os homens, nos indivíduos de 20 a 39 anos e com baixa escolaridade (Falcão, 2006; Severo et al., 2007; Coelho et al., 2009; Hino et al., 2011). Nos países em desenvolvimento, aproximadamente 80% dos infectados encontram-se na faixa etária entre 15 e 59 anos, promovendo reflexos para o próprio indivíduo e sua família (Ferreira, et al., 2005; Gonçalves, et al., 2010). Estudos mostram que um adulto com TB, perde em média do seu tempo, três a quatro meses de trabalho. Isso resulta em perda de 20-30% da renda familiar anual (Raviglione, 1997).

Em relação à escolaridade, pode-se observar que 95,9% da população tinham no máximo 11 anos de estudo e somente 4,1% acima de 12 anos. Esses dados são concordantes com a literatura, que relata baixa

escolaridade na maioria dos casos de TB (Falcão, 2006).

O fato de 22,3% dos casos apresentarem a falta de informação sobre a escolaridade pode elevar mais o percentual de casos com baixa ou nenhuma escolaridade.

Quando analisada a ocupação dos indivíduos, observou-se que apenas um pouco mais da metade (52%) era de empregados formais e informais com outras ocupações. Aproximadamente 27,0% dos indivíduos com TB no estudo encontravam-se privados de liberdade, o que caracteriza um importante problema de saúde pública. Sabe-se que a prevalência de TB em privados de liberdade é muito mais alta que na população geral. Nogueira e colaboradores (2012), em estudo realizado em uma penitenciária e em centro de detenção provisória do estado de São Paulo, encontraram um coeficiente de prevalência de 830,6 por 100.000 detentos. Por esta razão, na última década foram intensificadas as ações de controle da TB, como o aumento da busca ativa e a realização de cultura líquida para todos os sintomáticos respiratórios privados de liberdade.

A baciloscopia do escarro permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar, sendo um importante exame do ponto de vista epidemiológico, favorecendo a rápida identificação do doente bacilífero e impedindo a manutenção da cadeia de transmissão (Brasil, 2011). No presente estudo, 91,1% dos pacientes apresentaram baciloscopia positiva. Embora não tenha sido objeto deste estudo a avaliação do acréscimo da cultura ao diagnóstico, estes dados sugerem um diagnóstico tardio dos casos, indicando a necessidade de outros estudos para confirmação destes resultados.

A frequência de realização da baciloscopia na população durante os quatro anos de estudo foi alta (96,6%). No entanto, deve-se considerar que a população do estudo é de pacientes que realizaram também cultura. Não houve diferença desta frequência nos grupos de pacientes em TDO (96,6%) e em TAA (96,4%). Este dado, muito acima dos 70% estimado para o país pelo Ministério da Saúde, é um bom resultado das ações do PCT do

município e podem ser também reflexo das ações de implementação do DOTS com incentivo do projeto USAID iniciado em 2004 (Brasil, 2010).

A TB, quando tratada adequadamente, apresenta índice de cura próximo de 99% (Brasil, 2011d). A implantação da estratégia DOTS no município de Guarulhos causou impacto positivo nos resultados de cura e abandono no grupo de pacientes em TDO no período analisado. Neste estudo a taxa de cura para todos os pacientes foi de 82,6%, inferior ao pactuado com o PCT de curar pelo menos 85% dos casos. Entretanto, os pacientes em TDO, tiveram uma taxa de cura 92,5% vs 68,6% no grupo de pacientes em TAA. Estes dados estão de acordo com vários estudos nacionais e internacionais que demonstram maiores taxas de cura entre pacientes que realizam TDO (Vieira & Ribeiro, 2011, Moosazade et al., 2012, Sivaraj et al., 2014).

Em relação ao abandono, os resultados deste estudo mostraram que a taxa de abandono dos casos em TDO foi muito menor (3,8%) do que a dos casos em TAA (21,9%) ($p < 0,001$), e está dentro da meta de 5% preconizado pelo PNCT e pela OMS. Estes dados corroboram com estudos nacionais e internacionais que demonstram redução do abandono entre pacientes que realizam TDO. Entretanto, é preocupante a taxa de abandono dos pacientes em TAA de 21,9%. Estudos mostram que nas diversas regiões do Brasil a taxa de abandono varia de 10 a 27% (Paixão; Gontijo, 2007; Silveira et al., 2007; Bowkalowski & Bertolozzi, 2010; Belo et al., 2010; Heck et al., 2011).

O abandono do tratamento envolve uma série de fatores e não pode ser atribuídos apenas ao paciente; devem ser consideradas também questões relacionadas aos serviços de saúde, demora no atendimento, falta de vínculo entre o doente e profissional de saúde, ausência de busca ativa ao doente e faltoso, entre outros (Hino et al., 2011).

O TDO apresenta como grande vantagem, em relação ao abandono, a identificação do problema no início, permitindo rápida ação corretiva. No TAA, o abandono é geralmente evidenciado quando o paciente falta as consultas médicas ou admite não estar tomando a medicação, o que ocasiona demora na intervenção pela equipe de saúde (Maciel et al., 2008).

A infecção por HIV é considerada um dos principais fatores de risco para que indivíduos infectados por *M. tuberculosis* desenvolvam TB. (Cheade et al., 2009). De acordo com I consenso Brasileiro de TB de 1997, o teste anti-HIV passou ser recomendado a todos os casos diagnosticados com TB. Neste estudo, aproximadamente 93% dos pacientes realizaram o teste anti-HIV, este percentual está bem acima da média nacional de 59% realizados no ano de 2007 (Barreira, 2009).

Em estudo ecológico, utilizando dados secundários de casos novos de TB, TB/HIV no Brasil de 2006 a 2010, Barbosa & Costa (2012) mostraram um percentual médio de coinfeção nacional e no Estado de São Paulo de 8,9% e 11,2% respectivamente. Outros estudos, realizados em outros estados demonstraram variações na prevalência da coinfeção TB/HIV de 6,2% a 44,3% (Morimoto et al., 2005; Cheade et al., 2009; Guimarães et al., 2012; Hino et al., 2012). Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de 5,5%, o que está abaixo da média nacional e do Estado de São Paulo e próximo das taxas mais baixas encontradas no país.

Em relação ao tipo de tratamento, somente 40% (11/27) dos pacientes coinfectados realizaram TDO e esta diferença foi estatisticamente significativa quando comparado com TAA. Considerando a maior proporção de abandono, falha ao tratamento e ocorrência de eventos adversos em pessoas com coinfeção TB-HIV, a intensificação de estratégias de adesão ao tratamento de ambos os agravos é uma prioridade, de acordo com as recomendações para manejo da coinfeção TB/HIV do Ministério da Saúde (2013). Somente em caso do TDO não estar disponível é que recomenda-se a dispensação dos medicamentos antiTB com periodicidade máxima de 30 dias.

Em 32,8% dos pacientes incluídos neste estudo, havia referência de algum tipo de comorbidade como diabetes, aids, dependência de álcool, drogadição ou doença mental, não havendo diferença significativa entre os que realizaram TDO ou TAA. É reconhecido que há subnotificação de comorbidades no sistema de notificação (Carvalho et al., 2011) e este

percentual pode ser ainda maior. As comorbidades são reconhecidamente fatores de risco para formas clínicas mais graves e resistência às drogas.

A TB resistente é considerada uma ameaça crescente a nível mundial. Muitos estudos reconhecem que este problema é a somatória de inúmeros fatores, tratamento incompleto ou inadequado, atraso no diagnóstico da MR, efeito da amplificação causado pela exposição inadvertida de monoterapias e coinfeção TB/HIV.

Dessa forma, a análise laboratorial do perfil de resistência às drogas usadas no tratamento da TB é de grande importância para o direcionamento da terapia apropriada, o mais precocemente possível, bem como, adoção de medidas preventivas contra a disseminação de microrganismos resistentes.

Neste estudo, foram identificados pacientes com diversos padrões de resistência a drogas, incluindo pacientes com monorresistência a INH ou SM, como também pacientes com MR e polirresistência. Taxas de resistência a INH na população estudada foi de 3,7%, sendo 3,7% entre casos novos e de 7,7% entre os casos de retratamentos. Estes percentuais são inferiores ao encontrados no II Inquérito Nacional de Resistência (6%) e por Coelho e col. em estudo realizado no município de Santos no período de 2000 a 2004, de 8,1% e 5,5% para casos novos e retratamentos respectivamente. Em outro estudo realizado em Mato Grosso do Sul, no período de 2000-2006, Marques e col. (2010) encontraram taxas similares às de Guarulhos, 2,9% para os casos novos e 7,2% para casos de retratamentos. Estes dados nos mostram que as taxas de resistência apresentam variações no país e a importância do monitoramento local destas taxas. Em relação ao tipo de tratamento, entre os 15 casos monorresistentes a INH, 40,0% realizaram TDO e 60,0% o TAA. Vale ressaltar que o TDO é uma importante estratégia para aumentar a cura e evitar abandono e nesta população menos da metade realizaram este tipo de tratamento.

A taxa de monorresistência a SM foi menor (2,9%), sendo maior entre os casos novos (91,7%) do que entre os casos de retratamento (8,3%), indicando uma possível reativação de infecções que ocorreram na década

de 80, uma vez que a SM não é utilizada para tratamento de casos novos. Estas taxas são similares ao estudo realizado por Marques e col. (2010).

No presente estudo não foram detectadas monorresistência a RIF ou EMB. Por outro lado, a ausência de resistência à RIF difere tanto dos dados citados pela nota técnica do MS quanto da situação mundial, pois esse fármaco ocupa o terceiro lugar no ranking de resistência (WHO, 2008). De fato, mesmo na Europa Central e Ocidental, onde o nível de resistência é menor, a resistência à RIF alcança 1,1% (WHO, 2008).

Segundo o último relatório da WHO (2013), em todo o mundo, cerca de 3,6% dos casos novos e 20,2% dos previamente tratados são MR. Os níveis mais altos estão na Europa Oriental e Ásia Central, onde em vários países, mais de 20,0% dos casos novos e mais de 50,0% dos casos tratados anteriormente são MR.

Em nosso estudo, foi observado que 17 (4,2%) dos casos eram MR, 8 (2,3%) deles eram casos novos e 9 (15,5%) de retratamentos. Esta taxa de resistência entre casos novos foi maior que a encontrada no Brasil durante o II Inquérito Nacional de Resistência a drogas (1,1%). Por outro lado foram menores que as encontradas por Coelho e col. (2012) no município de Santos e em nível mundial, como reportado pela OMS em 2013.

Em relação ao tipo de tratamento realizado, tanto entre os casos de TBMR novos e em retratamento, o TDO foi realizado em menor proporção (47,0%) que TAA (53,0%). Esses dados nos mostram a importância de maiores esforços para aumentar o TDO, neste grupo de pacientes.

A análise da frequência de fatores de risco associados à MR demonstrou maior frequência de MR entre pacientes em retratamentos, dependentes de álcool, internados e diabetes. Outros estudos realizados no Brasil e em outros países, também mostraram associações entre TBMR e retratamentos, internações e alcoolismo (Barroso et al., 2003; Telles et al., 2005; Baliza et al., 2008; Skrahina et al., 2013). A diabetes, no entanto, tem sido reportada como importante fator de risco para TB (Restrepo et al. 2011) e são poucos os estudos sobre associação TBMR com diabetes (De Melo et al., 2003). Embora o modelo deste estudo, não permita análises mais

aprofundadas, ele aponta para importância de estudos que investiguem essa associação.

Para estudar a transmissão de *M. tuberculosis* entre pacientes resistentes a pelo menos uma droga, utilizou-se o método RFLP-IS6110 para análise genotípica dos isolados de pacientes residentes e atendidos em Guarulhos ou em outros municípios.

Segundo alguns estudos (van Embden et al. 1993; Tenover et al. 1997; Dale et al. 1999; Ferrazoli et al. 2000; Van Soolingen 2001), o aparecimento de cepas de *M. tuberculosis* pertencentes a um grupo genético idêntico, composto por dois ou mais isolados, sugere transmissão recente da doença. Já os isolados de pacientes pertencentes a grupos genéticos únicos, sugerem doença proveniente de reativação de uma infecção latente adquirida no passado, em uma mesma cidade ou não.

Utilizando este conceito em conjunto com as informações clínico-epidemiológicas deste estudo, observamos que entre os 49 casos de TB resistentes incluídos na análise da transmissão, verificamos que 23 (46,9%) casos pertenciam a um grupo genético e portando ocorreram em razão de uma transmissão de uma cepa já resistente. Entre estes 23 casos, 17 (73,9%) eram casos novos, 4 (17,4%) eram recidivas e 2 (8,7%) eram de retratamentos após falência. Quatro destes últimos seis casos, com perfil SP5, tiveram TB prévia em intervalo inferior a seis meses à data de inclusão neste estudo. Estes dados reforçam que estes pacientes foram infectados por uma cepa já resistente. Dois casos (SP5 e SP1a) ocorreram em intervalo superior a três anos, sugerindo uma reinfecção com cepa resistente.

Com base nas informações epidemiológicas disponíveis foi possível identificar ligações epidemiológicas em 11 (47,8%) dos 23 pacientes que compartilhavam perfil genético. Exceto em um caso (vizinho) todos os outros contatos eram familiares, destacando a importância da transmissão intradomiciliar de cepas resistentes. Estes dados fornecem informações importantes para controle da transmissão de cepas resistentes nesta população. Os dados encontrados neste estudo corroboram com outros trabalhos realizados no Brasil e em outros países que demonstraram a

transmissão intradomiciliar de cepas resistentes (Teixeira et al., 2001; Barroso et al., 2004; Leung et al., 2013).

Para 12 (52,2%) pacientes não foram identificadas ligações epidemiológicas. Vários estudos utilizando métodos moleculares têm demonstrado a transmissão da TB em hospitais e na comunidade. Novas ferramentas baseadas em redes sociais têm sido utilizadas para identificar os focos de transmissão da doença (van Rie et al., 1999; Manjourides et al., 2012; Ritacco et al., 2012).

Na análise dos perfis genéticos foram encontrados 23 (46%) isolados pertencentes a quatro grupos genéticos (SP5, SP5W, SP1a, 4a), três deles constituídos de dois a 15 pacientes. O grupo SP5 foi o maior deles constituído por 15 pacientes em sua maioria MR. A predominância de um grande grupo genético, sugere que a transmissão da TBMR nos pacientes residentes no município de Guarulhos é influenciada por um importante grupo dominante. Este fato já foi evidenciado por outros autores em diferentes regiões do mundo, como os surtos causados pela cepa W/Beijing em Nova York, Rússia e China e a cepa M na Argentina (Moss et al., 1997; Palmero et al., 2003; Li H et al., 2012).

Entre os pacientes infectados com uma cepa pertencentes a um grupo genético, observou-se que três (13%) apresentavam baciloscopia negativa. Em estudos que utilizaram o RFLP-IS6110 para avaliar transmissão, foi observado que entre 12 a 17% da transmissão ocorreram a partir de um paciente com baciloscopia negativa (Behr et al., 1999, Tostmann et al., 2008). Entretanto, pacientes com baciloscopia positiva são os alvos principais nas investigações de surtos e transmissão da TB (WHO, 1991; ATS, 2000).

Importante ressaltar que o desenho do estudo, retrospectivo baseado em dados secundários apresenta algumas limitações. Na análise comparativa da população deste estudo com a população de referência (população geral de pacientes com TB pulmonar diagnosticadas no município de Guarulhos no mesmo período), mostrou que não havia diferenças em relação às principais características clinico-demográficas. No

entanto, na população estudada havia maior número de pacientes privados de liberdade e em retratamento. Isto ocorreu pelo fato da intensificação da realização da cultura e TS para os grupos em risco em desenvolver resistência. Em relação aos casos em retratamento os dados foram analisados separadamente, como também não foram identificadas taxas maiores de resistência entre os casos privados de liberdade. Apesar destas limitações, os nossos resultados são consistentes com a literatura e apresenta contribuições significativas para o PCT em Guarulhos, ao demonstrar as taxas de resistência no município e a ocorrência de surtos causados por um limitado número de cepas resistentes.

6. CONCLUSÕES

1. A população do estudo é jovem, com maior número de casos (60,8%) pertencentes a faixa etária de 20 a 39 anos, sexo masculino (74,3%), com baixa escolaridade (63,2%), com 26,5% de pacientes privados de liberdade e 14,2% em retratamento.
2. A população em TDO é jovem, 56,9% pertencentes a faixa etária 20 a 39 anos, sexo masculino (69,9%), com baixa escolaridade (80,6%), com 21,7% privados de liberdade e 13,4% em retratamento.
3. A população em TDO apresentou maiores taxas de cura e menores taxas de abandono e retratamento quando comparados com a população em TAA.
4. A maioria dos isolados (88,5%) de *M. tuberculosis* foi suscetível às drogas de primeira linha. As taxas de monorresistência entre os casos novos e em retratamento foram (3,7% e 3,5%) para INH, (3,1% e 1,7%) para SM e (2,3% e 15,5%) para MR, respectivamente. Não houve monorresistência a RIF e EMB.
5. Os fatores de risco com maior prevalência entre os pacientes MR foram em retratamento (52,9%), internados (29,4%) dependentes de álcool (23,5%) e com diabetes (11,8%).
6. A análise dos 40 isolados de *M. tuberculosis* pelo método de RFLP-IS6110 revelou 30 perfis genéticos, 26 (65%) isolados apresentaram perfis únicos e 14 (35%) perfis comuns agrupados em quatro grupos genéticos (SP5, SP5w, SP1a, 4a).

7. Trinta e cinco por cento dos casos de TB resistente entre residentes e tratados no município de Guarulhos ocorreram em razão da transmissão recente do *M. tuberculosis*.
8. A transmissão de cepas MR foi influenciada por três grupos genéticos, SP5, SP5w e 4a, sendo o SP5 o maior deles com 60,1% dos casos.
9. Considerando os perfis genéticos de cepas resistentes de pacientes residentes no município de Guarulhos identificados no Banco de perfis do Estado de São Paulo, a transmissão da cepa SP5 MR foi ainda maior no município (76,5%).
10. A ligação epidemiológica “familiar/vizinho” entre os 23 casos decorrentes de transmissão recente foi identificada em 11 (47,8%) entre todos os casos residentes em Guarulhos.
11. A distribuição temporal dos grupos genéticos mostrou que a transmissão ocorreu ao longo dos quatro anos de estudo.
12. As análises destes dados mostram que o TDO foi uma importante estratégia para redução do abandono, para aumento das taxas de cura no município de Guarulhos. No entanto, grande parte dos casos de resistência ocorreu em razão da transmissão de cepas resistentes, ressaltando a importância de implementação de outras medidas para o controle da TB resistente. A construção de um sistema que permitisse um fluxo de informação dos resultados da tipagem molecular para vigilância epidemiológica auxiliaria na investigação dos surtos e implementação de medidas de controle em tempo oportuno.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abubakar I, Lipman M, Anderson C, Davies P, Zumla A. Tuberculosis in the UK — time to regain control. *BMJ* 2011; 343:d4281.

Alexander DC, Guthrie JL, Pyskir D, Maki A, Kurepina N, Kreiswirth BN, et al. *Mycobacterium tuberculosis* in Ontario, Canada: Insights from IS6110 restriction fragment length polymorphism and mycobacterial Interspersed Repetitive-Unit-Variable-Number tandem-repeat genotyping. *J Clin Microbiol* 2009; 47(8):2651-2654.

Allix C, Supply P, Fauville-Dufaux M. Utility of fast mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat genotyping in clinical mycobacteriological analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:783-789.

ATS. American Thoracic Society and Centers for Disease control and Prevention. Diagnostic Standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1376-1395.

Baliza M, Bach AH, Queiroz GL, Melo IC, Carneiro MM, Suffys P, et al. High frequency of resistance to the drugs isoniazid and rifampicin among tuberculosis cases in the city of Cabo de Santo Agostinho, an urban area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(1):11-16.

Barbosa IR, Costa IC. A emergência da co-infecção tuberculose – HIV no Brasil. *Rev Bras Geogr Med Saúde* 2012; 8(15):232-244.

Barreira D. Os desafios para o controle da co-infecção TB/HIV no Brasil. *Revista Saber Viver Profissional de Saúde* 2009; 16:14. [acesso em 17 mar 2014]. Disponível em: <http://saberviver.org.br/publicacoes/os-desafios-para-o-controle-da-co-infeccao-tbhiv-no-brasil/>

Barroso EC, Mota RMS, Pinheiro VGF, Campelo CL, Rodrigues JLN. Occurrence of active tuberculosis in households inhabited by patients with susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2004;30(4): 311-318.

Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa AL, Barroso JB, Rodrigues JLN. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. J Pneumol 2003; 29(2): 89-97.

Bastos GM, Cezar MC, Mello FCQ, Conde MB. Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária. J Bras Pneumol 2012; 38(6):733-739.

Beckton & Dickinson. BACTEC™ MGIT™ 960 - Detecção e teste de sensibilidade para micobactérias. [Acesso em 1º maio de 2013]. Disponível em: <http://www.bd.com/brasil/products.asp>.

Becton Dickinson. BBL™ MGIT™960 Mycobacteria Growth Indicator Tube 7ml. Instruções de uso. 2006.

Belo MTCT, Luiz RR, Hanson C, Selig L, Teixeira EG, Chalfoun T, et al. Tuberculose e gênero em um município prioritário no estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 2010; 36(5):621-625.

Bloss E, Chan P-C, Cheng N-W, Wang K-F, Yang S-L, Cegielski P. Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16:462-7.

Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et. al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; 377(9776):1495-505.

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. Ano VI n.16, setembro de 2011.

Bowkalowski C, Bertolozzi MR. Vulnerabilidades em pacientes com tuberculose no distrito Sanitário de santa felicidade – Curitiba, PR. Cogitare Enferm 2010; 15(1):92-99.

Braga EC, Ferreira, LR, Velano CEE, Del Guerra DC, Fogarolli LPC, Cardoso CM. Tuberculosis, reemerging pathology: Incidence and associated factors. Rev Soc Bra Clin Med 2004; 2(1):1-5.

Braga JE. Resultados preliminares do II Inquérito Nacional de resistência. III Encontro Nacional de Tuberculose. Simpósio: Tratamento da Tuberculose. 2008.

Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico das resistências às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. Bol Pneumol Sanit 2003; 11(1): 76-81.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Programa de Controle da Tuberculose. Diretrizes do plano de ação emergencial para municípios prioritários. Brasília/DF; 1997.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Gestão de Políticas Estratégicas de Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Centro de Referência Hélio Fraga. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília/DF; 1999.

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. 5º ed. Rio de Janeiro. FUASA/CRPHF/SBPT. 2002a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose: Caderno de Atenção Básica 2002. 6ª Ed. rev. e ampl.: Brasília. Ministério da Saúde.

Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento da co-infecção HIV/TB em adultos e adolescentes. 1ª ed. Brasília: A Secretaria; 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose. 5ª ed. Brasília/DF; 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Brasília, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde; 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose – PNCT Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica de Tuberculose. Brasília: MS, 2010, 186p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Epidemiologia. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso/ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 8ª ed. Brasília: MS; 2010.

Brasil. 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: Ministério da Saúde, 2011a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Programa Nacional de Controle da Tuberculose, 2011b.

Brasil. Ministério da Saúde. Brasil reduz casos novos de tuberculose. 2011c. [acesso em 10 mar 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalleNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=12351.

Brasil. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011d.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. 2012. [acesso em 08/05/2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose no Brasil: realidade e perspectivas. Boletim 1/2012 Tuberculose no Brasil. [acesso em 9 mar 2012]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=6406&codModuloArea=783&chamada=boletim-1/2012-_tuberculose-no-brasil.

Brasil. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Bol Epidemiol (Especial Tuberculose). 2012; 43 Esp: 1-12.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. Ministério da Saúde. 2013. 28p.

Behr MA, Warren AS, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999, 353 (9165):444-449.

Brunello MEF, Cerqueira DF, Pinto IC, Arcênio RA, Gonzales RIC, Villa TCS, et al. Vínculo doente-profissional de saúde na atenção a pacientes com tuberculose. *Acta Paul Enferm* 2009; 22(2):176-182.

Carvalho CN, Dourado I, Bierrenbach AL. Underreporting of the tuberculosis and AIDS comorbidity: an application of the linkage method. *Rev Saúde Públ* 2011; 45(3):548-55.

Case C, Kandola K, Chui L, Li V, Nix N, Johnson R. Examining DNA fingerprinting as an epidemiology tool in the tuberculosis program in the Northwest Territories, Canada. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:1-8.

Castelo Filho A, Kristki AL, Barreto AW, Lemos ACM, Rufino Netto A, Guimarães CA, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose. *J Bras Pneumol* 2004; 30(Supl.1):S2-56.

Chaulet P, Raviglione M, Bustreo F. Epidemiology, control and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1996; 52(Suppl 2):103-8.

Cheade MFM, Ivo ML, Siqueira PHGS, Sá RG, Honer MR. Caracterização da Tuberculose em portadores de HIV/AIDS em um serviço de referência de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* [online] 2009; 42(2):119-125.

Coelho AGV, Zamarioli LA, Reis CMPV, Duca BFL. Avaliação do crescimento em cordas na identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bras Pneumol* 2007; 33(6):707-711.

Coelho AGV, Zamarioli LA, Perandonnes CA, Cuntiere I, Waldman EA. Características da tuberculose pulmonar em área hiperendêmica - município de Santos (SP). *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):998-1007.

Coelho AG, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(6):760-6.

Coeli CM. Sistemas de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. *Cad Saude Colet* 2010; 18(3):335-6.

Cohn DL, O'Brien RJ. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:16-26.

Collins CH, Grange JM, Yates MD. Identification of species. In: *Tuberculosis bacteriology: organization and practice*. 2ed. Butterworth-Heinemann, Oxford; 1997.

Costa JSD, Gonçalves H, Menezes AMB, Devens E, Piva M, Gomes M, et al. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. *Cad Saúde Pública* 1998; 14(2):409-15.

Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Públ* 2007; 41(1):34-42.

Dale JW, Nor RM, Ramayah S, Tang TH, Zainuddin ZF. Molecular epidemiology of tuberculosis in Malaysia. *J Clin Microbiol* 1999; 37(5):1265-8.

Daronco A, Borges TS, Sonda EC, Lutz B, Rauber A, Battisti F, et al. Spatial distribution of cases of tuberculosis in Santa Cruz do Sul a priority municipality of Rio Grande do Sul State, Brazil 2000 to 2010. *Epidemiol Serv Saúde* 2012; 21(4):645-654.

de Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, de Almeida EA, Spada DT, Antelmo AN, Cruz ML. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(1):27-34.

Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K, Ruf CM, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol* 2002; 40(2):532-539.

Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory of tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:141-7.

Dye C. Global Epidemiology of tuberculosis. Lancet 2006; 367(9514):938-940.

Falcão AB. Estudo Comparativo do tratamento supervisionado da tuberculose com o auto-administrado. Bol Pneumol Sanit 2006; 14(1):21-5.

Fang Z, Morrison N, Watt B, Doig C, Forbes KJ. IS6110 transposition and evolutionary scenario of the direct repeat locus in a group of closely related *Mycobacterium tuberculosis* strains. J Bacteriol 1998; 180:2102-9.

Ferrazoli L, Palaci M, Marques LRM, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:1-8.

Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá – MT – Brasil. J Bras Pneumol 2005; 31(5): 427-35.

Fiúza de Melo FA, Afiune JB. Transmissão e imunopatogenia da tuberculose. J Pneumol 1993; 19:19-24.

Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), 2011. Frequently Asked Questions on Xpert MTB/RIF assay. [acesso em 01 maio 2013] Disponível em:http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/media/press/pdf/Xpert_FAQs.pdf.

Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. Am J Epidemiol 2001; 153:1135-41. Review.

Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Educação a Distância. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP; 2008.

Garg SK, Tiwari RP, Tiwari D, Singh R, Malhotra D, Rammani VK, et al. Diagnosis of tuberculosis: available technologies, limitations and possibilities. J Clin Lab Anal 2003; 17:155-63.

Gazetta CE; Vendramini SH; Ruffino-Netto A; Oliveira MR; Villa TC. Descriptive study of the implementation and impact of the directly observed treatment, short-course strategy in the Sao Jose do Rio Preto municipal tuberculosis control program (1998-2003). *J Bras Pneumol* 2007; 33 (2):192-98.

Giampaglia CMS, Martins MC, Vieira GB, Vinhas SA, Telles MA, Palaci M, et al. Multi-center Evaluation of Automated Bactec MGIT 960 System for testing susceptibility of *M. tuberculosis* as compared with BACTEC 460TB, Proportion and Resistance Ratio Methods in Southeast of Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 1(9):986-991.

Gomes M, Faresin SM. *Atualização e Reciclagem Pneumológica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.

Gonçalves BD, Cavalini LT, Valente JG. Monitoramento epidemiológico da tuberculose em um hospital geral universitário. *J Bras Pneumol* 2010; 36(3): 347-355.

Guimarães RM, Lobo AP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. *J Bras Pneumol* 2012; 38(4):511-517.

Gutierrez MC, Vincent V, Aubert D, Bizet J, Gaillot O, Lebrun L, et al. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (2):486-92.

Harries AD, Nyangulu DS, Kang'ombe C, Ndalama D, Glynn JR, Banda H, et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(3):343-47.

Heck MA, Costa JSD, Nunes MF. Prevalência de abandono do tratamento da tuberculose e fatores associados no município de Sapucaia do Sul (RS), Brasil, 2000-2008. *Rev Bras Epidemiol* 2011; 14(3):478-485.

Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et. al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1):229-37

Hill AN, Becerra J, Castro KG. Modelling tuberculosis trends in the USA. *Epidemiol Infect* 2012; 140:1862-72.

Hino P, Cunha TN, Villa TCS, Santos CB. Perfil dos casos novos de tuberculose notificados em Ribeirão Preto (SP) no período de 2000 a 2006. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16(1):1295-1301.

Hino P, Takahashi RF, Bertolozzi MR, Egry EY. Coinfecção de Tb/HIV em um distrito administrativo do Município de São Paulo. *Acta Paul Enferm* 2012; 25(5):755-61.

Hongthiamthong P, Riantawan P, Subhannachard P, Fuangtong P. Clinical aspects and treatment outcome in HIV-associated pulmonary tuberculosis: an experience from a Thai referral centre. *J Med Assoc Thai* 1994; 77(10): 520-25.

Hopewell PC, Small P. Applications of molecular epidemiology to the prevention control and study of tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM. *Tuberculosis*. New York: Little, Brown and Company 1996; 113-27.

I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneumol* 1997; 23 (6):281-342.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE divulga as estimativas populacionais dos municípios em 2012. [acesso em 08 mar 2013]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2012>.

Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:6-14.

Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:561–6.

Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van agterveld M, van soolingen D, kuijpe S, et al. Simultaneous Detection and Strain Differentiation of Mycobacterium tuberculosis for Diagnosis and Epidemiology. J Clin Microbiol 1997; 35:907 - 14.

Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PW, Martín C, et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. J Clin Microbiol 1999; 37(8):2607-18.

Kritski A. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. J Bras Pneumol 2010; 36(2):157-158.

Leung EC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM, et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. Eur Respir J 2013; 41(4):901-8.

Li H, Yang HY, Ma XG, Ma SW, Zhang Y. Molecular epidemiological features of Mycobacterium tuberculosis in an endemic region of Henan Province, China. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16(8):1097-9.

Maciel ELN, Silva AP, Meireles W, Fiorotti K, Hadad DJ, Dietze R. Tratamento supervisionado em pacientes portadores de Tuberculose utilizando supervisores domiciliares em Vitória, Brasil. J Bras Pneumol 2008; 34(7):506-513.

Manjourides J, Lin HH, Shin S, Jeffery C, Contreras C, Cruz JS, et al. Identifying multidrug resistant tuberculosis transmission hotspots using routinely collected data. Tuberculosis 2012; 92(3):273-9.

Marques M, Cunha E AT, Ruffino-Netto A, Oliveira Andrade SM. Perfil de resistência de Mycobacterium tuberculosis no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. J Bras Pneumol 2010; 36(2): 224-231.

Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR. Desfecho do tratamento e confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. *J Bras Pneumol* 2008; 34(6):394-403.

Mendes AM, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? *Bol Pneumol Sanit* 2004; 12(1):27-38.

Mendes JM, Machado SMA, Lourenço MC, Ferreira RMS, Fonseca LS, Saas MHF. Molecular diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains in a slum area of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 2008; 34(12):1063-1068.

Moosazade M, Jamshidi M, Amiresmaili M, Nezammahalleh, A. A comparison of directly observed therapy and self-administered therapy strategies in treatment of pulmonary tuberculosis: A cohort study in north of Iran. *Middle-East J Sci Res* 2012; 11(7):873-880.

Morimoto AA, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T. Soroprevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes com tuberculose, em Londrina, Paraná. *J Bras Pneumol* 2005; 31(4):325-331.

Moss AR, Alland D, Telzak E, Hewlett D Jr, Sharp V, Chiliade P, et al. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(2):115-21.

NEWS day (Zimbabwe). Redução da prevalência de TB é alcançável. 2012. [acesso em 16 mar 2013]. Disponível em: http://www.aidsportugal.com/Modules/WebC_AIDS/Articles/ViewArticles.aspx?Mid=177&Aid=11094.

Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual Inequality in Tuberculosis. *Plos One Medicine* 2009; 6(12):1-6.

Nogueira PA, Abrahao RMCM, Galesi VMN. Tuberculose e tuberculose latente na população prisional. *Rev Saúde Pública* [online] 2012; 46(1):119-127.

Oelemann MC, Fontes AN, Pereira MA, Bravin Y, Silva G, Degrave W, et al. Typing of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Community Health Centers of Rio de Janeiro City, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007; 102 (4):455-62.

Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan K. Tuberculosis and Substance Abuse in the United States, 1997-2006. Arch Intern Med 2009; 169(26):189-197.

Oliveira HB, Cardoso JC. Tuberculose no sistema prisional de Campinas, São Paulo, Brasil. Rev Panam Salud Publica 2004; 15(3):194-199.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de normas y procedimientos técnicos para la bacteriología de la tuberculosis. Parte III. Sensibilidad del Mycobacterium tuberculosis a las drogas. La identificación de micobacterias. Nota técnica 28. Buenos Aires, Argentina: Centro Panamericano de Zoonosis, 1986.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Organización Mundial de la Salud (OMS). Reunión regional de directores nacionales de programas de control de la tuberculosis: informe final. Ecuador: OMS; 1997.

Organização Pan-Americana de Saúde - Brasil VIII Reunião Interagencial STOP TB das Américas. 2010. [acesso em 23 fev 2012]. Disponível em: http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=721&Itemid=259.

Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998; 338(23):1641-1649.

Paixão LMM, Gontijo ED. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. Rev Saúde Pública 2007; 41(2):205-13.

Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Marcela N, Barrera L, Capone L et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):965-9.

Park YK, Bai GH, Kim SJ. Restriction length polymorphism analysis of *M. tuberculosis* isolated from countries in the Western Pacific Region. *J Clin Microbiol* 2000; 38:191-197.

Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, et. al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay-a clinical validation study. *PLoS One* 2011; 6(6):1-8.

Ramos RRCM, Gorelik VLB, Kristense CH. Avaliação quanto ao uso de substâncias psicoativas e comorbidades psiquiátricas de uma população internada para tratamento de tuberculose. *Rev da Graduação PUCRS* 2010; 3(1):1-14.

Raviglione MC, Sniser DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis – Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273(3): 220-226.

Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. *Lancet* 1997; 350:624-629.

Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health* 2009; 9(450):1-12.

Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ* 2011; 89(5): 352-359.

Ritacco V, López B, Ambroggi M, Palmero D, Salvadores B, Gravina E, et al. HIV infection and geographically bound transmission of drug-resistant tuberculosis, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(11):1802-10.

Ruffino-Netto A, Villa TCS. Tuberculose: implantação do DOTS em Algumas Regiões do Brasil, histórico e Peculiaridades Regionais. Instituto Milênio Rede TB 2006; 210p.

Santo LA, Santos PCH, Moreira ME. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. *BEPA* 2009; 6(68):14-21.

São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Divisão de Tuberculose. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil. Mudanças no tratamento da tuberculose. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(1):197-9.

São Paulo. Coordenadoria de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura do Município de São Paulo (BR). *Boletim TB Cidade de São Paulo*; 2009. 10 p.

São Paulo. Programa de Controle da Tuberculose. *Boletim TB 2011 – Tuberculose no Estado de São Paulo*; 2011.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Divisão de Tuberculose do Estado de São Paulo. Sala de Situação da Tuberculose, 2012. [acesso 08 março de 2013]. Disponível em: http://www.cealag.tecnologia.ws/tuberculosesp/index.php?option=com_content&view=article&id=30&Itemid=38.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Tuberculose no Estado de São Paulo. Indicadores de morbidade e indicadores de desempenho. *BEPA* 2006; 3(supl 4):7-37.

Severo NPF, Leite CQF, Capela MV, Simões MJS. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. *J Bras Pneumol* 2007; 33(5):565-71.

Silva CC, Andrade MS, Cardoso MD. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. *Epidemiol Serv Saúde* 2013; 22(1):77-85.

Silveira MPT, de adorno RFR, Fontana T. Profile of patients with tuberculosis: evaluation of the Brazilian national tuberculosis control program in Bagé, Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2):199-205.

Sivaraj R, Umarani S, Parasuraman S, Muralidhar, P. Revised National Tuberculosis Control Program regimens with and without directly observed treatment, short-course: A comparative study of therapeutic cure rate and adverse reactions. *Perspect Clin Res* 2014; 5:16-9.

Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchik E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91(1):36-45.

Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330:1703-9.

Somoskovi A, Magyar P. Comparison of the mycobacteria growth indicator tube with MB redox, Lowenstein Jensen, and Middlebrook 7H11 media for recovery of mycobacteria in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1366-9.

Souza MB, Antunes CMF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras Pneumol* 2006; 32(5):430-437.

Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rüsç-Gerdes S, Willery E, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2006; 44(12):4498-510.

Supply P, Mazars E, Lsejean S, Vincent V, Gicquel B, Loch C. Variable human minissatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. Mol Microbiol 2000; 36(3):762-71.

Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5(4):321-8.

Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA, Giampaglia CM, Martins MC, Ueki SY, et al. A population-based study of drug resistance and transmission of tuberculosis in an urban community. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(9):970-6.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:426-439.

Thierry D, Brisson-Noel A, Vincent-Lévy-Frébault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B, et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. J Clin Microbiol 1990; 28:2668-73.

Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. Clin Infect Dis 2008; 47(9): 1135-42.

Umeoka Yamauchi JU, Hayashi MS, Ueki SYM, Giampaglia CMS, Oliveira RS, Latrilha FO, et al. Influência da qualidade das culturas de *Mycobacterium tuberculosis* nos resultados negativos dos testes da pirazinamidase. Rev Inst Adolfo Lutz 2007; 66(2):181-184.

van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. J Clin Microbiol 1993; 31 (2):406-9.

van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert(®) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Rev Mol Diagn 2010; 10(7):937-46.

van Rie A, Warren RM, Beyers N, Gie RP, Classen CN, Richardson M et al. Transmission of a multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain resembling "strain W" among noninstitutionalized, human immunodeficiency virus-seronegative patients. J Infect Dis 1999; 180(5):1608-15.

van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, Groenen PM, van Embden JD, et al. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 1993; 31(8):1987-95.

van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. J Intern Med 2001; 249(1):1-26.

Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, Cynamon M, Barbakadze K, Kikvidze M, et al. Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized tuberculosis patients in Georgia. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13:1148-1153.

Vieira AA, Ribeiro SA. Noncompliance with tuberculosis treatment involving self administration of treatment or the directly observed therapy, short-course strategy in a tuberculosis control program in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol* 2008; 34(3):159-66.

Vieira AA, Ribeiro SA. Adesão ao tratamento da tuberculose após a instituição da estratégia de tratamento supervisionado no município de Carapicuíba, Grande São Paulo. *J Bras Pneumol* 2011; 37(2):223-231.

Villa TCS, Monroe AA, Gonzales RIC, Arcêncio RA, Oliveira MFD, Galesi VMN, et al. A experiência de implantação da estratégia DOTS no Estado de São Paulo (1998-2005). In: Ruffino-Netto A, Villa TCS. A implantação do DOTS em algumas regiões do Brasil: histórico e peculiaridades regionais. Ribeirão Preto: Instituto Milênio/Rede TB 2006; p. 75-139.

Villa TCS, Assis EG, Oliveira MF, Arcênio RA, Gonzáles RIC, Palha PF. Cobertura do tratamento diretamente supervisionado (DOTS) da TB no Estado de São Paulo (1998-2004). *Rev Esc Enferm USP*. 2008; 42(1):98-104.

Waard JH, Robledo J. Conventional Diagnostic Methods. *Tuberculosis* 2007. p. 401-424.

World Health Organization (WHO). Tuberculosis surveillance and monitoring. Report of a WHO Workshop. Geneva, Switzerland: 1991. Available from <http://www.who.int/tb/publications/1991/en/index.html>.

World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva; 2006. Brazil: country profile; p. 77-9.

World Health Organization Stop TB Department – 17 October 2006 under the title “Frequently asked questions – XDR-TB” World Health Organization 2007.

World Health Organization. The world health report: primary healthcare now more than ever. Geneva, Switzerland: WHO Report, 2008. 119p.

World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2012 Jan 5]. MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007-2008. [Adobe Acrobat document, 52p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2007/mdr_xdr_global_response_plan.pdf

World Health Organization (WHO). The global plan to Stop TB 2011-2015. 2010.

World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva: WHO, 2011.

World Health Organization. Tuberculosis MDR-TB and XDR-TB: 2011 progress report. Geneva: 2011 (http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet_mdr_progress_march2011.pdf).

World Health Organization. Global tuberculosis report 2012.

World Health Organization. Global tuberculosis report 2013.

Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(1):6-21.

Zignol M, Van Gemert W, Falzon D, Philippe Glaziou; Katherine Floyd; Mario Raviglione, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ* 2012; 90:111-119.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013; 368:745-55.

ANEXO 1



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS

INSTITUTO ADOLFO LUTZ

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPIAL
Av. Dr. Arnaldo, 355 - Sala 83 - Cerqueira César - 01246-902
Fone: 3068-2859



São Paulo, 29 de Outubro de 2009.

Protocolo: 29/2009

Projeto de Pesquisa: **Prevalência da resistência de Mycobacterium tuberculosis isolados de pacientes, após a implantação do DOTS, no município de Guarulhos no período de 2007 a 2009**

Pesquisador Responsável: Lucilaine Ferrazoli

Prezado Pesquisador

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz – CEPIAL analisou e verificou, em reunião de outubro de 2009, que para o referido projeto **NÃO SE APLICA** a apreciação de acordo com a Resolução 196/96 - CNS que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. No entanto, o pesquisador responsável deverá esclarecer os questionamentos apontados no relato anexo para a devida condução de sua pesquisa na Instituição.

Luz Marina Trujillo

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Instituto Adolfo Lutz - CEPIAL

ANEXO 2



SECRETARIA DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE RECURSOS HUMANOS DA SAÚDE
DIVISÃO TÉCNICA DE GESTÃO DA EDUCAÇÃO EM SAÚDE

Guarulhos, 07 de novembro de 2012

AO GABINETE DA SEHORA SECRETARIA EM EXERCÍCIO

TERMO DE CONCORDÂNCIA

Após análise do conteúdo, manifestamo-nos favoráveis ao desenvolvimento do trabalho de pesquisa intitulado "PREVALÊNCIA DA RESISTÊNCIA DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLADOS DE PACIENTES, APÓS A IMPLANTAÇÃO DO DOTS, NO MUNICÍPIO DE GUARULHOS" que será realizado sob orientação da Professora Lucilaine Ferrazoli conforme documentação anexa.

ENEIDA DA SILVA BERNARDO
SECRETÁRIA DA SAÚDE EM EXERCÍCIO

ANEXO 3

Unidades Básicas de Saúde - UBS

Guarulhos possui 67 UBS dispostas no seu território.

Estas UBS prestam o atendimento de atenção básica à saúde de acordo com os princípios do SUS. Das 67 UBS 40 são Unidades com Agentes Comunitários de Saúde (ACS) ou Estratégia de Saúde da Família (ESF).

Para fins de gerenciamento e planejamento o município encontra-se dividido em 4 Regiões Intramunicipais de Saúde: Centro, Cantareira, São João-Bonsucesso e Pimentas-Cumbica.

O mapa abaixo mostra a disposição das UBS no território do Município. Para Informações sobre a Gerência, endereço e telefone em cada UBS clique no "link" referente a cada uma delas.

Região Centro	Região Cantareira	Região São João/Bonsucesso	Região Pimentas/Cumbica
Distrito Centro	Distrito Vila Galvão	Distrito São João	Distrito Pimentas
1. UBS Paraventi	14. UBS Rosa de França	32. UBS Fortaleza	48. UBS Jacy
2. UBS Flor da Montanha	15. UBS Vila Galvão	33. UBS Seródio	49. UBS Marcos Freire
3. UBS São Ricardo	16. UBS Palmira	34. UBS Haroldo Veloso	50. UBS Pimentas
Distrito Cecap	Distrito Continental	35. UBS Santos Dumont	Distrito Cumbica
4. UBS Cecap	17. UBS Continental	36. UBS Bananal	51. UBS Cummins
5. UBS Vila Fatima	18. UBS Paulista	Distrito Bonsucesso	52. UBS Nova Cumbica
6. UBS Vila Barros	19. UBS Cambará	37. UBS Vila Carmela	53. UBS Soimco
Distrito Ponte Grande	Distrito Cabuçu	38. UBS Bambi	54. UBS Uirapuru
7. UBS Munhoz	20. UBS Novo Recreio	39. UBS Álamo	55. UBS Cumbica
8. UBS Cavadas	21. UBS Cabuçu	40. UBS Água Azul	Distrito Água Chata
9. UBS Ponte Grande	22. UBS Recreio São Jorge	Distrito Presidente Dutra	56. UBS Aracília
10. UBS Itapegica	Distrito Paraíso	41. UBS Inocoop	57. UBS Jandaia
Distrito Tranquilidade	23. UBS Belvedere	42. UBS Allan Kardec	58. UBS Piratinga
11. UBS Jardim Vila Galvão	24. UBS Primavera	43. UBS Presidente Dutra	59. UBS Normândia
12. UBS Tranquilidade	25. UBS Acácio	44. UBS Marinópolis	60. UBS Nova Cidade
13. UBS São Rafael	Distrito Taboão	Distrito Lavras	61. UBS Dinamarca
	26. UBS Cidade Martins	45. UBS Lavras	Distrito Jurema
	27. UBS Taboão	46. UBS Soberana	62. UBS Jurema
	28. UBS Santa Lidia	47. UBS Ponte Alta	63. UBS Santo Afonso
	Distrito Cocaia		64. UBS Dona Luiza
	29. UBS Vila Rio		65. UBS Cumbica I
	30. UBS Morros		66. UBS Cumbica II
	31. UBS Jovaia		67. UBS Alvorada

ANEXO 4

