












Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendações brasileiras

Jaqueline Garcia de Almeida Ballesterio¹ , Juliana Masini Garcia² ,
Valdes Roberto Bollela³ , Antonio Ruffino-Netto⁴ ,
Margareth Maria Pretti Dalcolmo⁵ , Ana Carolina Scarpel Moncaio⁶ ,
Nicoló Sanches Miguel⁷ , Isabela Zaccaro Rigolin⁷ , Pedro Fredemir Palha¹ 

1. Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
4. Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Departamento de Enfermagem, Regional Catalão, Universidade Federal de Goiás, Catalão (GO) Brasil.
7. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Enfermagem, Universidade de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.

Recebido: 22 agosto 2019.

Aprovado: 26 novembro 2019.

Trabalho realizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A tuberculose resistente a drogas (TB-DR) – tuberculose resistente a drogas utilizadas para o tratamento da tuberculose – representa uma grave ameaça às tentativas de controle da doença em todo o mundo.⁽¹⁾ A tuberculose multirresistente a drogas (TB-MDR) é definida como aquela que apresenta resistência conjunta a rifampicina e isoniazida, enquanto a tuberculose extensivamente resistente a drogas (TB-XDR) é aquela na qual há resistência adicional a uma fluoroquinolona e uma droga injetável de segunda linha; essas são as mais preocupantes formas de tuberculose.⁽²⁾

Outra forma de resistência de grande preocupação se refere à tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR), pois aproximadamente 82% desses casos apresentam também resistência à isoniazida.^(3,4) De acordo com a

RESUMO

No Brasil, algumas recomendações têm sido feitas ao longo dos anos em busca de controlar a resistência às drogas antituberculose, em especial a multirresistência. Tendo em vista a importância dessa normatização, o objetivo do presente estudo foi descrever os elementos centrais dos documentos nacionais, especialmente em relação ao tratamento e acompanhamento dos casos. Entre agosto e outubro de 2018, foi realizada uma pesquisa documental, com busca eletrônica nos sites do Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, JBP e Diário Oficial da União. A coleta de dados ocorreu de forma sistematizada com roteiro construído para esta pesquisa. Os documentos foram publicados entre 2004 e 2018. Foi possível entender e traçar o histórico das medidas de controle da tuberculose multirresistente no Brasil a partir de 2004, com as primeiras publicações referentes à doença, até 2018, quando ocorreu a publicação da segunda edição do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Os conteúdos dos documentos foram analisados e agrupados quanto a definição de caso, critérios diagnósticos, tratamento, condução do tratamento diretamente observado, mecanismos de proteção social aos doentes, ferramentas de informação e organização da assistência. Tal análise permitiu compreender os esforços no sentido da padronização de algumas condutas no território nacional, identificando avanços quanto ao alinhamento com as prerrogativas internacionais (definição de caso, incorporação de tecnologia diagnóstica e esquemas de tratamento); porém, evidenciou-se a necessidade de maior clareza quanto aos mecanismos de proteção social e à organização da assistência no sistema de saúde nacional.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Organização e administração; Padrões de prática médica; Padrões de prática em enfermagem.

Organização Mundial da Saúde (OMS), foram estimados 558.000 novos casos e 230.000 mortes por TB-MDR/TB-RR globalmente em 2017.⁽¹⁾ Em 2017 no Brasil, foram confirmados laboratorialmente 1.119 casos de TB-MDR/TB-RR, dos quais 746 iniciaram o tratamento, e 26 casos de TB-XDR, todos com o tratamento iniciado.⁽¹⁾

A OMS vem se dedicando para manter um registro sistematizado da ocorrência da TB-DR no mundo,⁽¹⁾ além de traçar objetivos claros para o enfrentamento dessa problemática: prevenir o aparecimento de formas resistentes por meio do tratamento adequado das formas sensíveis, expandir a rede de testagem rápida para a identificação oportuna da resistência, garantir o acesso imediato ao tratamento dos casos de resistência, prevenir a transmissão e garantir o compromisso político e financeiro em relação à TB-DR.⁽¹⁾

Endereço para correspondência:

Jaqueline Garcia de Almeida Ballesterio. Avenida Bandeiras, 3900, CEP 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3315-3381. E-mail: jaqueco@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). JGAB recebeu bolsa de estudos do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, entre agosto de 2016 e julho de 2017.

No cenário brasileiro, ao longo do tempo, algumas recomendações foram feitas tendo como referência documentos internacionais e a experiência de especialistas brasileiros.⁽⁵⁾ O presente estudo teve como objetivo descrever os elementos centrais presentes nos documentos que nortearam e norteiam a atenção à TB-DR no Brasil, especialmente no que se refere ao tratamento e acompanhamento dos casos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa documental, subsidiada por documentos oficiais brasileiros que norteiam a atenção à TB-MDR no cenário nacional. Para a busca dos documentos foram consultados os sites do Ministério da Saúde (MS), Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), JBP e Diário Oficial da União. O processo de seleção dos documentos ocorreu entre agosto e outubro de 2018.

Para a realização da revisão junto aos documentos foi elaborado um roteiro tendo por base os resultados de uma revisão integrativa da literatura publicada recentemente⁽⁶⁾ e as diretrizes da OMS voltadas para a atenção à TB-MDR.⁽⁷⁻⁹⁾ Os aspectos abordados foram os seguintes: possibilidade/necessidade de comunicação entre os níveis assistenciais; padronização das condutas quanto a encaminhamentos; atendimento ambulatorial; esquema de retornos; possibilidade/necessidade de apoio social, econômico e emocional aos pacientes em tratamento, assim como formas de operacionalizar tais medidas; possibilidades e envolvimento dos diferentes serviços de saúde com foco no fluxo de pacientes e informações pelo Sistema Único de Saúde; e adoção e recomendação quanto aos esquemas de tratamento medicamentoso.

Os documentos foram lidos na íntegra, e os dados abordados no roteiro foram extraídos por dois pesquisadores independentes e depois comparados. Um dos outros autores realizou o papel de terceiro revisor nos momentos em que havia divergência entre as informações extraídas. Na etapa seguinte os dados foram analisados, agrupados de acordo com os temas e conceitos-chave e sintetizados.

A busca junto às fontes selecionadas resultou nos seguintes documentos analisados: II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose de 2004,⁽¹⁰⁾ Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente de 2007,⁽¹¹⁾ Nota técnica sobre as mudanças no tratamento para tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes de 2009,⁽¹²⁾ III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2009,⁽¹³⁾ Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil de 2011,⁽¹⁴⁾ Nota Informativa do MS nº 9 de 2014,⁽¹⁵⁾ Nota Informativa do MS nº 8 de 2016⁽¹⁶⁾ e Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil de 2018.⁽¹⁷⁾ A apreciação das referências bibliográficas desses documentos propiciou a inclusão de um estudo sobre TB-MDR de 2007,⁽¹⁸⁾ totalizando nove publicações.

A análise permitiu entender e traçar o histórico das medidas de controle da doença no Brasil a partir de 2004, com as primeiras publicações específicas referentes à TB-MDR, até 2018, com a publicação de novo manual.⁽¹⁷⁾ Os principais marcos nesse sentido estão ilustrados na Figura 1.

ANÁLISE DOS DOCUMENTOS

A análise dos documentos resultou na divisão dos resultados em duas categorias, discutidas a seguir.

Histórico do controle da tuberculose multirresistente no Brasil

Em 1979, há um grande marco do controle da tuberculose no Brasil com o estabelecimento do esquema de tratamento de curta duração (6 meses), normatizado pelo PNCT.⁽¹⁹⁾ O esquema básico, denominado esquema 1, de primeira linha, incluía uma fase de ataque com rifampicina, isoniazida e pirazinamida por 2 meses (2RHZ), seguida de uma fase de manutenção com rifampicina e isoniazida por 4 meses (4RH). Esse esquema era indicado para o primeiro tratamento e em casos de abandono antes de se completar 30 dias do tratamento. Nos casos de tratamento após abandono por um tempo de uso maior que 30 dias ou em casos de recidiva era indicado o esquema 1 reforçado, com a introdução de etambutol (2RHZE/4RH). Em casos de meningoencefalite, o tempo do tratamento aumentava para 9 meses com o esquema 2RHZE/7RH. Em casos de falência clínica e bacteriológica ao tratamento, indicava-se o esquema 3 por 12 meses, com estreptomomicina, etambutol, pirazinamida e etionamida (3SEEtZ/9EEt).^(5,10,14,20) Contudo, permaneciam nos serviços de saúde os pacientes que não obtinham cura após os tratamentos padronizados, conhecidos como casos crônicos de tuberculose, provavelmente devido à resistência aos medicamentos utilizados.⁽¹⁹⁾

Nos anos de 1980 e no início dos anos 1990, várias experiências nacionais com esquemas alternativos foram adotadas na tentativa de tratar os casos sem resposta às drogas preconizadas.⁽¹⁸⁾ Em 1992, o MS reconheceu a inexistência de dados confiáveis sobre os casos resistentes⁽²⁰⁾ e, em 1994, foram notificados os 2 primeiros casos de TB-MDR no país.⁽¹¹⁾ Portanto, data do início da década de 1990 a necessidade de conceituação e classificação dos casos de resistência no Brasil, para as quais, naquele momento, foram considerados aspectos operacionais e bacteriológicos envolvidos na assistência em nosso contexto, diferindo da definição adotada internacionalmente à época.⁽²¹⁾ Essa iniciativa foi compreendida como um avanço quanto à delimitação do problema no cenário nacional, pois se relacionava à realidade vivida por pacientes e profissionais de saúde. A partir dessa definição, foi realizado um levantamento nacional que revelou, em 1995, a existência de um somatório acumulado de cerca de 1.500 casos de TB-MDR.⁽²⁰⁾

No que se refere ao panorama mais geral dos esforços contra a tuberculose no Brasil, a década de 1990

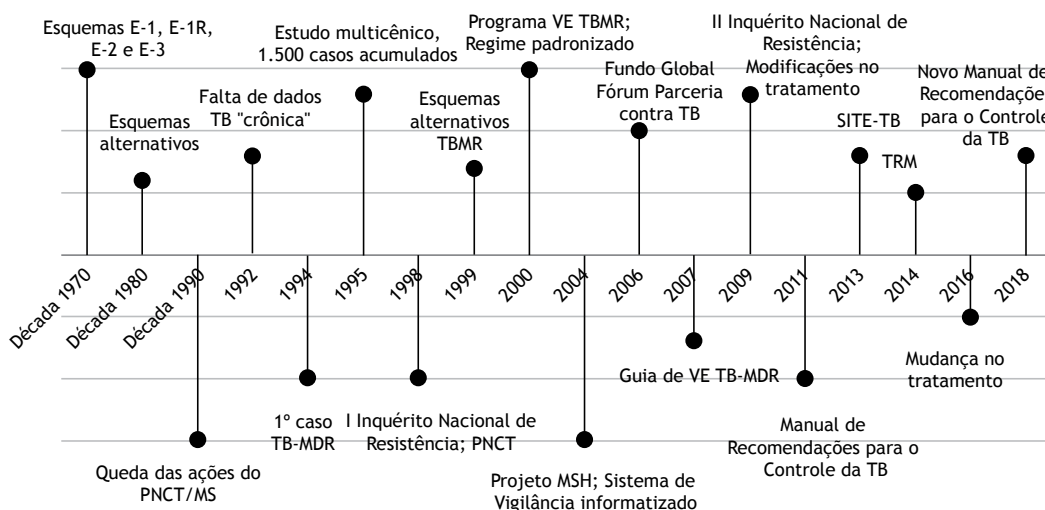


Figura 1. Linha do tempo com os marcos da padronização de condutas relacionadas à tuberculose multiresistente no Brasil. Ribeirão Preto, 2019. PNCT/MS: Plano Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde; TB: tuberculose; TB-MDR: tuberculose multiresistente a drogas; VE: vigilância epidemiológica; MSH: Management Sciences for Health; SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose; e TRM: teste rápido molecular.

foi marcada por graves retrocessos nas políticas de controle à doença, com a desestruturação do PNCT a nível federal e o enfraquecimento das coordenações de programas locais.⁽²²⁾ Todos esses eventos repercutiram negativamente nos resultados e indicadores, o que se somou ao quadro de disseminação da epidemia da aids.⁽²³⁾

Naquele período, houve também um descompromisso mundial com a problemática da tuberculose, marcado internacionalmente pela ocorrência de surtos de TB-MDR nos EUA e a retomada da doença como preocupação nos países desenvolvidos na América do Norte e Europa,⁽²⁰⁾ o qual foi chamado de "ressurgimento da tuberculose" no hemisfério norte. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a doença sempre foi a "calamidade negligenciada", "presente e ficante" em nossa história.⁽²³⁾ Contudo, o aumento de desigualdades sociais, a pobreza e a falta de acesso a bens e serviços, assim como o crescimento populacional, com concentração de pessoas nas cidades, e a pandemia da aids pioraram a problemática da doença, o que repercutiu no aumento da resistência da tuberculose às drogas e aos esquemas terapêuticos.⁽²⁴⁾

Frente a esse desafio, em 1995, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) do MS, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), organizou um protocolo nacional de tratamento que foi validado por meio de um estudo multicêntrico envolvendo o Instituto Clemente Ferreira, na cidade de São Paulo (SP), o Hospital Sanatório Partenon, em Porto Alegre (RS), e o Hospital Raphael de Paula Souza, também no Rio de Janeiro, que foi conduzido entre 1995 e 1998.⁽¹¹⁾

Em 1998, foi publicado o I Inquérito Nacional de Resistência, desenvolvido entre 1996 e 1997.⁽²⁰⁾ Concomitantemente, ocorreu o registro de todos os fármacos na Agência Nacional de Vigilância em Saúde, a regulamentação da compra de medicamentos e a

produção da maioria dos fármacos utilizados no país por empresas públicas nacionais.⁽²⁴⁾ Além disso, em um contexto mais amplo relacionado às medidas de controle da doença, foi lançado o Programa de Controle da Tuberculose, que abordou a necessidade de se disponibilizar medicamentos antituberculose, incluindo aqueles de esquemas especiais, como os do esquema 3, assim como assegurar o tratamento supervisionado e a vigilância da resistência às drogas.⁽²³⁾

Em 1999, foram publicados no JBP os resultados de um estudo⁽²⁰⁾ sobre a efetividade de esquemas alternativos para TB-MDR, trazendo orientações na busca de padronização nas condutas, nos esquemas, na duração de tratamento e no manejo dos casos e de eventuais surtos, assim como em relação a exames e aspectos operacionais necessários a uma abordagem ampliada e multiprofissional. No ano 2000, o esquema proposto foi validado pelo MS e teve início o Programa de Vigilância Epidemiológica da TB-MDR, notificando casos e consolidando o banco de dados específico para essa condição de saúde.⁽¹¹⁾ A partir daquele momento, o CRPHF passou a fornecer medicamentos para o tratamento de todos os casos de TB-MDR notificados no país.⁽¹¹⁾

Em 2004, foi estabelecido o convênio com o projeto Management Sciences for Health, que possibilitou a continuidade da implementação dos sistemas de vigilância epidemiológica. Esse projeto, em colaboração com o CRPHF, teve como objetivo o aprimoramento do sistema de notificação para o acompanhamento dos casos, permitindo avaliações e pesquisas no banco de dados, então atualizado e informatizado. Além disso, o controle do envio e estoque dos medicamentos era realizado via esse sistema, e houve o fortalecimento e a descentralização do Programa de Vigilância Epidemiológica em TB-MDR, informatizado a partir de então.⁽¹¹⁾ O CRPHF passou a ser uma

referência nacional, responsável pela dispensação de medicamentos, validação dos casos e gestão do Sistema de Informação.⁽¹¹⁾

O convênio com o Management Sciences for Health trouxe também a publicação do Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente.⁽¹¹⁾ Esse guia permitiu a divulgação das recomendações padronizadas para todo o território nacional, incluindo diagnóstico, tratamento medicamentoso, acompanhamento dos casos, prevenção, biossegurança, sistema de informação e recursos humanos. Foram definidas as responsabilidades e competências profissionais e gerenciais dos diversos atores envolvidos na atenção à saúde.^(5,11,19) Destaca-se, ainda, que seu conteúdo foi amplamente divulgado em cursos de atualização sobre TB-MDR, com abrangência em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal.⁽¹¹⁾

No ano de 2006, foi aprovado o financiamento do Fundo Global contra a AIDS, Tuberculose e Malária, o qual repercutiu na criação pelo MS do Fórum “Parceria contra a Tuberculose”, que representou uma conquista no controle da doença ao reconhecer oficialmente o papel da participação/mobilização social.^(11,24)

O II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose ocorreu entre os anos de 2006 e 2008,⁽¹²⁾ abordando uma amostra brasileira representativa e buscando-se determinar os padrões de resistência aos medicamentos de primeira e segunda linhas, tanto em casos em seguimento ambulatorial quanto em seguimento hospitalar.^(11,25) Seus resultados preliminares apontaram para o aumento da resistência primária tanto à isoniazida (de 4,4% para 6,0%) quanto à rifampicina (de 0,2% para 1,5%) e levaram o PNCT a modificar, ainda em 2009, vários aspectos relacionados ao tratamento no Brasil.^(5,14,19)

Naquele mesmo ano foram publicadas as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹³⁾ A partir daquele momento, passou a ser adotado o “esquema básico”, que incluiu o etambutol como quarta droga a ser utilizada na fase de ataque do tratamento (para pacientes a partir dos 10 anos de idade), assim como o uso de comprimidos com doses fixas combinadas.^(5,14,19)

Todas as diretrizes relacionadas à doença foram revistas e publicadas no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil de 2011.⁽¹⁴⁾ Houve determinações específicas para os casos confirmados de resistência e para a detecção precoce dos casos de TB-DR.^(5,14) No entanto, diferentemente do Guia de Vigilância Epidemiológica,⁽¹¹⁾ o Manual⁽¹⁴⁾ trouxe orientações para todas as formas de tuberculose de forma geral, sendo que a resistência às drogas teve suas definições e recomendações descritas em um de seus capítulos. Além disso, o Manual apresentava a definição de casos e esquemas especiais para TB-DR e micobactérias não tuberculosas, assim como do fluxo dos pacientes pelos serviços de saúde e níveis assistenciais, estabelecendo centros de referência secundária e terciária.^(5,14) Em 2013, o Sistema de

Informação foi modificado, passando a ser denominado Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB).⁽²⁶⁾

Em julho de 2014, em todo o território nacional, teve início a implantação do teste rápido molecular (TRM) — Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) — realizado na plataforma GeneXpert®.⁽²⁶⁾ Trata-se de um teste automatizado, baseado em reação em cadeia de polimerase em tempo real, que detecta o DNA do bacilo e mutações que podem conferir resistência à rifampicina em aproximadamente 2 h.^(27,28) A intenção de sua implantação está fundamentada na otimização e redução do tempo para o diagnóstico da tuberculose e a identificação precoce da resistência à rifampicina, condizente com as recomendações da OMS e com os objetivos da estratégia End TB.^(26,29)

A Coordenação Geral do PNCT realizou a elaboração, discussão e validação de novas recomendações junto a especialistas nacionais e internacionais, baseadas nas preconizações da OMS e revisão da literatura. Em 2016, publicou-se uma nota informativa, com alteração do esquema padronizado para TB-MDR.^(7,16) A nota técnica ressaltou, ainda, a necessidade da realização do tratamento diretamente observado (TDO), compartilhado com as equipes de atenção básica para a garantia de seguimento adequado e salientando a importância da notificação dos casos junto ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação e ao SITE-TB.⁽¹⁶⁾

A mais recente modificação no período estudado refere-se ao Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose, divulgado entre os membros da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose em setembro de 2018, sendo publicado em março do ano seguinte.⁽¹⁷⁾ O documento incluiu as recomendações para o diagnóstico, manejo e seguimento dos casos sensíveis e resistentes, apontando inovações quanto à condução dos casos junto às Redes de Atenção à Saúde (RAS).

Medidas empreendidas para o controle da tuberculose multirresistente

O Quadro 1 apresenta os documentos analisados e que subsidiaram a atenção à TB-MDR no contexto brasileiro, com seus títulos, ano de publicação, instituições responsáveis por sua elaboração e/ou divulgação e principais contribuições. Os dados provenientes dos documentos foram selecionados e agrupados segundo as seguintes categorias: definição de caso de TB-MDR, critérios diagnósticos, tratamento, condução do TDO, mecanismos de proteção social aos pacientes, ferramentas de informação e organização da assistência.

Quanto à definição de caso de TB-MDR, até 2004 o Brasil adotava o conceito de falência bacteriológica, conforme mencionado anteriormente. Em 2007, com a publicação do Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente,⁽¹¹⁾ a definição foi qualificada e exigiu resultados de um teste de susceptibilidade que demonstrassem resistência a rifampicina e isoniazida e a pelo menos mais um medicamento componente dos esquemas 1 ou 3,

Quadro 1. Identificação das publicações que subsidiam a atenção à tuberculose multirresistente no contexto brasileiro quanto a título, ano de publicação, instituição responsável pela sua elaboração e/ou divulgação e principais contribuições. Ribeirão Preto (SP), 2019.

Documento (ano de publicação)	Instituição responsável pela elaboração/divulgação	Principais contribuições
II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose (2004) ⁽¹⁰⁾	JBP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Regulamenta as medidas levantadas no I Consenso de TB: TDO como estratégia recomendável para aumentar a adesão, reduzir o abandono, elevar as taxas de cura e intervir na transmissão e no risco de desenvolvimento de resistência. Os componentes da estratégia DOTS são aceitos pelo Ministério da Saúde como viáveis de implantação nas diferentes regiões brasileiras, respeitando as particularidades locais.
Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente (2007) ⁽¹¹⁾	Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga	Traz informações específicas sobre a TBMR, como conceitos, manejo do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos, bem como prevenção e recursos humanos necessários. Destacam-se as especificidades das categorias profissionais e o manejo dos sistemas de informação, relatados didaticamente no documento.
Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes (2009) ⁽¹²⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Divulga modificações no sistema de tratamento para TB. A mudança dos esquemas de tratamento cria o “esquema básico” para os casos sensíveis aos fármacos e altera a definição de TBMR no Brasil, a partir daquele momento, em consonância com a OMS.
III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009) ⁽¹³⁾	JBP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Explicita a necessidade de trabalho conjunto aliando gestores e profissionais da área de saúde, a sociedade e seus segmentos organizados. Aborda a TBMR, com o esquema padronizado para o tratamento, novos medicamentos, indicações cirúrgicas e notificações dos casos.
Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2011) ⁽¹⁴⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Aborda a TBMR em um dos seus capítulos trazendo a preconização de condutas para a condução, notificação dos casos e competências dos diferentes níveis assistenciais junto a TBMR.
Nota informativa nº 9 (2014) ⁽¹⁵⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Traz a novidade do TRM para TB e identificação da resistência à rifampicina. Além disso, aborda o status de implementação da Rede de TRM no país.
Nota informativa nº 8 (2016) ⁽¹⁶⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Divulga novas recomendações para o tratamento da TBMR e TBRR. Recomenda que a TBRR seja tratada como TBMR até o resultado do TSA. Ademais, modifica as drogas utilizadas e o tempo de terapia com medicamentos injetáveis.
Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2018) ⁽¹⁷⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Aborda a TBMR em um dos seus capítulos trazendo a preconização de condutas para a condução, notificação dos casos e competências dos diferentes níveis assistenciais junto à TBMR. Em outros capítulos traz aspectos nos quais a multirresistência é inserida, como na Rede de Atenção à Saúde.

TB: tuberculose; TDO: tratamento diretamente observado; DOTS: directly observed treatment, short-course; MS: Ministério da Saúde; TB-MDR: tuberculose multirresistente a drogas; OMS: Organização Mundial da Saúde; TRM: teste rápido molecular; TB-RR: tuberculose resistente à rifampicina; e TSA: teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

independentemente do esquema de tratamento que estivesse sendo utilizado. Outra possibilidade prevista no guia para definir TB-MDR era a ocorrência de resistência a rifampicina e isoniazida acompanhada de falência bacteriológica comprovada com o esquema 3. Já naquela época, a OMS definia TB-MDR como a doença causada por um bacilo que tivesse resistência apenas a rifampicina e isoniazida. Esse critério foi adotado pelo Brasil em 2011 e continua vigente até os dias de hoje.^(14,17)

Mais recentemente, com o advento dos TRMs, em especial do Xpert® MTB/RIF, outra definição tem ganhado importância na literatura internacional: casos de TB-RR. Os TRMs foram incorporados na Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ e reafirmados no Manual de 2018⁽¹⁷⁾ como elemento importante para o diagnóstico desses casos e para o controle da doença no Brasil. O Manual mais recente incorporava também o conceito de “pré-TB-XDR”, quando além da resistência a rifampicina e isoniazida,

há resistência a uma fluoroquinolona ou a uma droga injetável de segunda linha.⁽¹⁷⁾

O critério diagnóstico está intimamente ligado à definição do caso e à confirmação laboratorial da resistência, por meio de cultura do escarro e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). A primeira recomendação importante nesse sentido foi encontrada na Nota Técnica de 2009,⁽¹²⁾ com a preconização de cultura com TSA a todos os casos de retratamento, pois, até aquele momento, dependia-se da situação clínico-epidemiológica do caso sob investigação e dos recursos laboratoriais disponíveis.⁽¹³⁾

Em 2014, a Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ recomendou a incorporação do TRM nos seguintes casos: triagem da resistência à rifampicina, identificação precoce de falência em pacientes utilizando o esquema básico e diagnóstico de casos novos na população geral e na população vulnerável. No entanto, o uso de TRM não era recomendado para o acompanhamento do tratamento ou para o diagnóstico em casos de retratamento, pois o TRM identifica bacilos vivos e mortos.

No Manual de 2018⁽¹⁷⁾ é estabelecido o algoritmo para o diagnóstico dos casos nos cenários com e sem disponibilidade de TRM, bem como os passos para a investigação diagnóstica e a condução dos casos com divergência entre os resultados pelos diferentes testes. Reafirmou-se a necessidade de realização de cultura de escarro e TSA, e destacou-se, ainda, a necessidade de avaliação especializada em centros de referência terciários acerca dos riscos sociais e clínicos (evolução do caso, tratamentos prévios e curva bacteriológica) para a escolha do esquema de tratamento. Além disso, foi descrito o processo de validação dos casos junto ao SITE-TB por meio da apreciação de um parecer externo.⁽¹⁷⁾

Quanto ao tratamento da TB-MDR, ainda que as evidências apontem para melhores resultados quando há a individualização do regime terapêutico de acordo com o TSA,⁽³⁰⁾ o Brasil optou por padronizar os esquemas medicamentosos devido às dificuldades laboratoriais enfrentadas e vem, desde então, seguindo essa prerrogativa.^(5,11) Os primeiros esquemas padronizados foram produto de um estudo multicêntrico realizado na década de 1990 e validado em 2000 no âmbito nacional.⁽²⁰⁾

A partir daquele momento, os esquemas sofreram algumas modificações, principalmente relacionadas ao uso de drogas injetáveis de primeira escolha e à frequência de sua administração. Até 2016, foi recomendada a periodicidade de uso de droga injetável cinco vezes por semana por 2 meses, seguido por três vezes por semana até o 12º mês de tratamento.⁽¹⁰⁾ Em 2016, tal frequência foi alterada para três vezes por semana por 8 meses. No entanto, a prescrição da melhor forma de tratamento ficava condicionada ao critério clínico e bacteriológico apresentado por cada paciente em terapia medicamentosa.

Quanto a drogas injetáveis, o II Consenso e o Guia para TB-MDR traziam um esquema composto por

amicacina como primeira escolha.^(10,11) Porém, em 2009, quando foram alterados os esquemas de tratamento como um todo, o uso de estreptomina como droga injetável passou a ser recomendado, reservando a amicacina para ser usada em sua impossibilidade.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Somente em 2016⁽¹⁶⁾ normatizou-se o uso de capreomicina como droga injetável, tendo por base as recomendações da OMS, revisão da literatura e aprovação do PNCT. Ademais, o uso de etionamida passou a ser recomendado nos casos de resistência comprovada ao etambutol e alteração da dose de levofloxacina conforme preconizado pela OMS.⁽¹⁶⁾ Tais modificações foram reafirmadas em 2018,⁽¹⁸⁾ incorporando também o uso da clofazimina nos esquemas de tratamento, apoiado por estudos mais recentes.^(25,31)

Cabe ressaltar que o Guia de 2007⁽¹¹⁾ apresentou as possibilidades de tratamento de forma muito mais completa do que os documentos publicados até aquele momento, com a classificação e divisão dos medicamentos para tuberculose em grupos farmacológicos e a sistemática de escolha da quantidade e diversidade de drogas, bem como informações sobre as propriedades de cada medicamento e seus principais efeitos colaterais. Esses aspectos foram mantidos nos manuais de 2011 e 2018,^(14,17) sendo que no último ocorreu a ampliação de possibilidades de tratamento dos casos de TB-RR em cenários com TRMs.⁽¹⁷⁾

É recomendado o regime ambulatorial com a supervisão da terapia por meio do TDO. Todos os documentos, em maior ou menor proporção, se referem à necessidade de garantia da adesão ao tratamento; porém, até 2018,⁽¹⁷⁾ não foram abordadas as peculiaridades do paciente com resistência. Em 2004, o II Consenso⁽¹⁰⁾ já previa a necessidade da supervisão do tratamento, naquele momento denominado tratamento supervisionado, com a priorização dos pacientes com TB-MDR. Em 2011, o capítulo sobre o TDO continha cinco páginas, sem nenhuma recomendação específica para os casos de TB-MDR.⁽¹⁴⁾ Até então, era percebida uma lacuna importante na organização da assistência devido ao perfil dos pacientes com maior gravidade clínica e social, cujo manejo exigia maiores esforços das equipes.⁽³²⁾

Nesse sentido, as recomendações trazidas pelo Manual de 2018⁽¹⁷⁾ deram um grande salto, aproximando-se dos aspectos trazidos pela estratégia End TB, a saber: TDO durante todo o tratamento, idealmente cinco vezes por semana e, minimamente, três vezes; possibilidade de realização do TDO em diversos locais; e necessidade de compartilhamento de escolhas em conjunto com os pacientes e seus familiares "de forma acolhedora e solidária".⁽¹⁷⁾ Além disso, destacou-se a necessidade de compartilhamento do TDO com a atenção básica que, por sua vez, teria a responsabilidade de monitoramento permanente da adesão ao tratamento, dos efeitos adversos e das intercorrências. Admitiu-se a possibilidade de se encaminhar os pacientes e suas informações para um centro de referência terciária,

ainda que as formas de encaminhamento não estivessem regulamentadas.⁽¹⁷⁾

Outro aspecto importante que tem sido discutido em outros contextos para a melhora da adesão ao tratamento refere-se ao envolvimento e apoio familiar, que foi recomendado em 2018, mas sem grandes detalhes quanto à sua efetivação.⁽¹⁷⁾ Estudos no Peru e na África demonstraram a importância de um apoiador comunitário, que pode ser um familiar ou alguém com TB-MDR curada, para o fortalecimento da adesão e o combate ao estigma social da doença.^(33,34)

Quanto aos mecanismos de proteção social ao paciente, três dos documentos analisados apontaram para a necessidade de fornecimento de incentivos, como vale-transporte e cestas de suplementação alimentar, com o objetivo de aumentar a adesão ao tratamento.^(11,14,17) Em nenhum dos documentos analisados foi possível encontrar a regulamentação de recursos financeiros destinados especificamente ao fornecimento de incentivos nos serviços de saúde.

É possível observar avanços quanto à abordagem ampliada ao paciente no Manual de 2018,⁽¹⁷⁾ prevendo ações e parcerias para o enfrentamento de determinantes sociais da saúde que influenciam os diferentes estágios da patogênese da doença. Foram apresentados os desafios de superação da pobreza e o desenvolvimento social, sendo a ação intersetorial elencada como uma estratégia de superação.⁽¹⁷⁾ Naquele documento, foram abordados o benefício de prestação continuada, equipamentos de proteção social especial aos quais os pacientes com tuberculose possam recorrer a depender de suas necessidades, além das possibilidades de acesso à Previdência Social, auxílio-doença e aposentadoria por invalidez a depender de contribuição prévia. O documento apresenta, ainda, os principais desdobramentos da articulação entre o MS e Ministério do Desenvolvimento Social com ações intersetoriais, estabelecendo fluxos entre serviços de saúde e assistência; garantia de segurança alimentar e nutricional; planos de atenção integrados (saúde e assistência social) para pacientes e seus familiares; busca por acolhimento institucional diferenciado durante o tratamento de pacientes sem moradia; "promoções de ações de educação em saúde nos serviços socioassistenciais e divulgação de equipamentos de assistência social nos serviços de saúde" e garantia de atendimento a pessoas sem documento de identificação nos serviços de saúde.⁽¹⁷⁾

No que tange ao fluxo de informações, foi possível observar a evolução do sistema de informação específico no decorrer dos documentos analisados. No documento de 2007,⁽¹⁸⁾ é possível ter uma ideia preliminar da estruturação do sistema que havia nascido de uma parceria do CRPHF com uma empresa estadunidense. A publicação apresentou o sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente, informatizado, via internet, com acesso restrito a profissionais cadastrados e com perfis diferenciados; seu uso permitia acompanhar pacientes em tratamento, pesquisar informações e racionalizar

o uso dos medicamentos. Eram abordados também o fluxograma de circulação das informações no sistema e a necessidade de validação do caso por um centro de referência.⁽¹⁸⁾

Desde 2013, o sistema denominado SITE-TB permite a notificação, o acompanhamento e o encerramento dos casos, classificando os diferentes tipos de TB-DR, com algumas ferramentas mantidas do sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente.⁽⁸⁾ Além dos casos de resistência, o sistema tem sido utilizado para gerenciar informações sobre tratamentos especiais e para micobactérias não tuberculosas, fazendo também a gestão de medicamentos, que possibilita a realização de dispensação, solicitação, recebimento, transferências e controle de estoques.⁽³⁵⁾

O SITE-TB mostra importantes semelhanças com outros sistemas de informações utilizados no acompanhamento de casos de TB-MDR, pois permite a comunicação entre os diferentes profissionais envolvidos na assistência. No entanto, paralelamente ao seu uso, há a necessidade de notificação dos casos em outros sistemas de informação sem que ocorra o aproveitamento dos dados entre os sistemas, gerando redundância quanto às informações e retrabalho para os profissionais envolvidos.⁽³⁶⁾ Outra ressalva importante ao sistema é que esse não permite o acesso dos profissionais da atenção básica, sendo as informações destinadas apenas aos níveis secundário e terciário de atenção à saúde.

A Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ traz recomendações quanto ao momento de notificação no SITE-TB — quando confirmada a resistência — que deverá ocorrer concomitantemente ao encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Destaca-se a importância da atualização do sistema para evitar o desabastecimento de medicamentos.⁽¹⁵⁾ A Nota Informativa nº 8 também ressalta tais recomendações.⁽¹⁶⁾ Contudo, é no Manual de 2018⁽¹⁷⁾ que o SITE-TB ganha destaque com a descrição detalhada de sua funcionalidade; fluxo de notificação e de validação dos casos; definição dos tipos de entrada e encerramentos previstos; classificação dos casos inseridos quanto ao padrão de resistência; acompanhamento do tratamento e pós-cura; e gerenciamento dos medicamentos e planejamento.⁽¹⁷⁾

Tendo em vista que os pacientes com TB-MDR transitam por vários níveis assistenciais, regulamentar como deve ocorrer a organização da assistência, admitindo seus fluxos e contrafluxos, é de extrema importância para o manejo os casos e obtenção de resultados favoráveis. A primeira determinação quanto ao papel dos serviços de saúde ocorreu em 2007.⁽¹¹⁾ Até aquele momento, os casos mais complexos ficavam destinados às unidades de referência, geralmente estaduais.⁽¹⁹⁾

O Guia de 2007⁽¹¹⁾ descreve com detalhes as atividades que devem ser realizadas nas unidades de saúde de referência, o papel e a competência das diferentes categorias profissionais (tanto no

nível básico quanto no especializado), bem como o papel da coordenação nacional e de coordenações estaduais e municipais da tuberculose. Recomenda-se que os casos sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar, sendo responsabilidade dos centros de referência terciária a conduta terapêutica de todos os casos com qualquer resistência a medicamentos. Ainda que se enfatize a atenção básica como a rede inicial de apoio e a importância de uma rede integrada de referência e contrarreferência, não há detalhes quanto às competências nesse nível assistencial.⁽¹¹⁾

Em 2011, o Manual⁽¹⁴⁾ trouxe de forma mais clara quais os casos que deveriam ser acompanhados nos níveis assistenciais específicos no capítulo intitulado “Estrutura de Atenção à Pessoa com Tuberculose”, no qual os casos resistentes se inserem. Dentre as competências da atenção básica estava o encaminhamento para unidades de referência quando houvesse resistência a drogas, falência do tratamento, comorbidades, efeitos adversos importantes ou dificuldade de diagnóstico: “receber e acompanhar os casos atendidos e encaminhados pelas referências, conduzindo o tratamento supervisionado e investigação de contatos (contrarreferência).” Quanto à comunicação entre os diferentes serviços, era mencionada a necessidade de registro do TDO em um “cartão do tratamento supervisionado”; no entanto, nenhum modelo ou definição de cartão foi apresentado. O manual versava ainda sobre as unidades hospitalares e a rede laboratorial.⁽¹⁴⁾

O Manual de 2018⁽¹⁷⁾ deu um passo adiante no que se refere à organização da assistência, pois incorporou as RAS de 2011, contextualizou a atenção à tuberculose e trouxe definições quanto ao papel de hospitais de longa permanência.⁽³⁷⁾ Entretanto, em sentido prático, não trouxe mudanças importantes na definição dos fluxos e contrafluxos no Sistema Único de Saúde ou mecanismos que promovessem a integração do Sistema de Saúde para atenção à TB-MDR. Além disso, não versou claramente quais eram, onde estavam localizados e qual a área de abrangência dos centros terciários de referência.⁽¹⁷⁾ Tais informações não foram encontradas em nenhum dos documentos analisados.

Outra lacuna importante da assistência à resistência no Brasil diz respeito à falta de mecanismos formais de comunicação dos níveis assistenciais, tendo em vista que o mencionado “cartão do tratamento supervisionado” não foi encontrado e que o SITE-TB não permite o acesso de profissionais da atenção básica. Dessa forma, ainda que o Manual de 2018⁽¹⁷⁾ tenha avançado quanto à incorporação do referencial das RAS, na prática, não ficaram bem estabelecidas as ferramentas para a coordenação da atenção pelos diferentes serviços

de saúde envolvidos, aproximando-se, assim, de uma forma fragmentada de assistência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo sistematizou as ações preconizadas e os esforços empreendidos nas últimas décadas no Brasil para o efetivo controle da TB-MDR. Notamos uma maior aproximação às recomendações e definições da OMS, como a mudança da definição dos casos e adequações quanto aos regimes padronizados, bem como a incorporação de novas tecnologias diagnósticas com a identificação de TB-RR.

Os documentos avançaram no reconhecimento da necessidade de proteção social aos pacientes com TB-MDR. Contudo, ainda carecem de uma consolidação mais concreta em sua operacionalização dentro da Seguridade Social no Brasil, com medidas equânimes para atender essa população tão diferenciada socialmente. Na mesma perspectiva, reconhece-se a potencialidade da oferta de benefícios para a melhora da adesão ao tratamento; porém, não há definição dos recursos financeiros a ser destinados para tal fim.

Houve também a definição das competências dos diferentes profissionais que devem atender à TB-MDR, nos diferentes níveis assistenciais, e das medidas realizadas em cada um deles. Tal organização necessita ser apresentada nas publicações oficiais. Acreditamos que isso esteja bem definido no cotidiano do trabalho das equipes de saúde, visto que os pacientes conseguem adentrar os centros de referência. Nesse sentido, a organização da assistência caminha rumo ao estabelecimento de ferramentas para a comunicação entre os diferentes serviços de saúde envolvidos na atenção a esses pacientes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JGAB realizou a concepção da proposta, orientou a coleta de dados e auxiliou na organização dos resultados, discussão dos achados e redação do manuscrito. JMG colaborou na redação da investigação, coleta de dados, organização dos resultados e redação do manuscrito. VRB, ARN e MPD contribuíram com suporte para o aprimoramento do método, discussão dos resultados, escrita e revisão da versão final do manuscrito. ACSM colaborou na organização e discussão dos resultados, bem como na redação do manuscrito. IZR e NSM auxiliaram na coleta dos dados, revisão da literatura, atualização das referências e redação do manuscrito. PFP orientou a proposta, conseguiu fomento junto à instituição e deu suporte para a coleta de dados, organização dos resultados, discussão e revisão da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Aug 12]. Global tuberculosis report 2018. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Rendon A, Tiberi S, Scardigli A, D'Ambrosio L, Centis R, Caminero JA, Migliori GB. Classification of Drugs to Treat Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Evidence and Perspectives J Thorac Dis. 2016;8(10):2666-2671. <http://jtd.amegroups.com/article/view/10081/8618>
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. New

- England N *Engl J Med*. 2010;363(11):1005-1015. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907847?articleTools=true>
4. Martínez L, Castellanos ME, Hallowell BD, Whalen CC. Innovative Methods to Manage, Detect, and Prevent Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):530-532. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201608-1657Rr#readcube-epdf>.
 5. Dalcolmo MP. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. *Pulmão RJ* [serial on the Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 16];21(1):55-9. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017_revista/2012/n_01/13.pdf
 6. Ballesterro JGA, Lima MCRADA, Garcia JM, Gonzales RIC, Sicsú AN, Mitano F, et al. Estratégias de controle e atenção à tuberculose multirresistente: uma revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e20. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49773/v43e20202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 7. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 update. Geneva: WHO;. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>
 8. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2011 update. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?sequence=1.
 9. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf?sequence=1
 10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S57-S86. <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30s1/a01bv30s1.pdf>
 11. Brasil. Campus Virtual de Saúde Pública [homepage in the Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; c2007 [cited 2018 Aug 25 2018]. Tuberculose Multirresistente: Guia de Vigilância Epidemiológica. Available from: <http://brasil.campusvirtualsp.org/node/181587>.
 12. Brasil. Ministério da Saúde [homepage in the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2009 [cited 2018 Sep 12 2018]. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Available from: <http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1293729099101Nota%20%20E9cnica%20-%202%20AA%20vers%20E3p%20%2028corrigida%20em%2022-10%29.pdf>
 13. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/v35n10a11.pdf>
 14. Brasil. Ministério da Saúde [homepage in the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2011 [cited 2018 Oct 17]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Série A Normas e Manuais Técnicos. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsv/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota Informativa no. 9 de 2014. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=10|QoGNWGNv%3D>
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota Informativa no. 8 de 2016. Novas recomendações para o tratamento da tuberculose multirresistente e com resistência à rifampicina diagnosticada por meio do Teste Rápido Molecular para Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rrt-tr-15jan16-ISBN-web.pdf>
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente. *Rev Bras Pneumol Sanit*. 2007;15(1):39-46. <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rbps/v15n1/v15n1a06.pdf>
 19. Melo FAF. Brazilian experience in the management of multidrug-resistance *Rev Port Pneumol*. 2010;16SA:S11-S20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0873215915300878>
 20. Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FAF, Motta R, Ide Netto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol*. 1999;25(2):70-77. <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v25n2/v25n2a3.pdf>
 21. Fortes A, Dalcolmo MP. Tuberculose Multirresistente. *Pulmão RJ*. 1997;6:68-80. http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017_revista/1997/n_02/tuberculose-multirresistente.pdf
 22. Ruffino-Netto A. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit*. 1999;7(1):7-18. Available from: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v7n1/v7n1a02.pdf>
 23. Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(1):51-8. <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v35n1/7636.pdf>
 24. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:34-42. <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf>
 25. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia L, et al. Resistance profile of drugs composing the "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil, 2000-2015. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1602309. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/4/1602309.full.pdf>
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2015;46(9). Brasília: Ministério da Saúde. <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>
 27. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001766. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001766&type=printable>
 28. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System [published correction appears in *J Bras Pneumol*. 2016 Jan-Feb;42(1):79]. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):536-538. http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n6/pt_1806-3713-jbpneu-41-06-00536.pdf
 29. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Oct 2]. Global tuberculosis report 2016. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098en/>
 30. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153-161. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70041-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70041-6/fulltext)
 31. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia L, Fandinho F, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602445. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/3/1602445.full.pdf>
 32. Pedro Hda S, Nardi SM, Pereira MI, Oliveira RS, Suffys PN, Gomes HM, et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(2):235-248. <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v110n2/0074-0276-mioc-01400316.pdf>
 33. Acha J, Sweetland A, Guerra D, Chalco K, Castillo H, Palacios E. Psychosocial support groups for patients with multidrug-resistant tuberculosis: Five years of experience. *Glob Public Health*. 2007;2(4):404-17. 10.1080/17441690701191610 <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17441690701191610>
 34. Singla R, Sarin R, Khalid U, Mathuria K, Singla N, Jaiswal A, et al. Seven-year DOTS-Plus pilot experience in India: results, constraints and issues. *The Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):976-981. <http://docserver.intgenconnect.com/deliver/connect/uatid/10273719/v13n8/s9.pdf?expres=1564067233&id=0000&titleid=3764&checksum=D4C88FF419351386AF82DEB36767179C>.
 35. Brasil. Sistema Único de Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2018 [cited 2018 Sep 11]. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose. Available from: <http://sitetb.saude.gov.br/>
 36. Fonseca FCS. Sistemas de Informação da Atenção à Saúde: da Fragmentação à Interoperabilidade. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação Avaliação e Controle. Sistemas de Informação da Atenção à Saúde: Contextos Históricos, Avanços e Perspectivas no SUS. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2015 [Adobe Acrobat document, 9-22p]. Available from: http://www.escoladocentes.pr.gov.br/arquivos/File/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf
 37. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Brasília: a Presidência. Decreto no. 7.508 de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7508.htm