



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO- UFMA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM  
MESTRADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM**

**ANDRÉIA CRISTINA DA SILVA RIBEIRO**

**FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO  
DO MARANHÃO, NO PERÍODO DE 2010 A 2015.**

**SÃO LUÍS  
2018**

**ANDRÉIA CRISTINA DA SILVA RIBEIRO**

**FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO  
DO MARANHÃO, NO PERÍODO DE 2010 A 2015.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde, Enfermagem e Cuidado

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas.

Co-Orientadora: Prof. Dra. Elza Lima da Silva.

**SÃO LUÍS**

**2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

RIBEIRO, ANDRÉIA CRISTINA DA SILVA RIBEIRO.

FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DO MARANHÃO, NO PERÍODO DE 2010 A 2015 / ANDRÉIA CRISTINA DA SILVA RIBEIRO RIBEIRO. - 2017.

76 p.

Coorientador(a): Elza Lima da Silva SILVA.

Orientador(a): Arlene de Jesus Mendes Caldas CALDAS.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Enfermagem/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO, SÃO LUÍS, 2017.

1. Enfermagem. 2. Fatores associados. 3. Tuberculose drogarresistente. I. CALDAS, Arlene de Jesus Mendes Caldas. II. SILVA, Elza Lima da Silva. III. Título.

**ANDRÉIA CRISTINA DA SILVA RIBEIRO**

**FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO  
DO MARANHÃO, NO PERÍODO DE 2010 A 2015.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde, Enfermagem e Cuidado

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva.

Aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Arlene de Jesus Mendes Caldas- Orientadora  
Doutora em Patologia  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Elza Lima da Silva - Co-orientadora  
Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Alcione Miranda dos Santos – 1º Membro  
Doutora em Engenharia de Produção  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Isaura Letícia Tavares Palmeira Rolim – 2º Membro  
Doutora em Enfermagem  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Tereza Cristina Silva – 1º. Membro Suplente  
Doutora em Saúde Coletiva  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão

---

Prof. Bruno Luciano Carneiro Alves de Oliveira – 2º. Membro Suplente  
Doutor em Saúde Coletiva  
Universidade Federal do Maranhão

Dedico a DEUS. Ao meu esposo Bruno Ricardo Serra Santos, a minha avó Auridéia Costa Ribeiro e aos meus pais Antônio Carlos Costa Ribeiro e Maria do Livramento da Silva Ribeiro.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida e pela sabedoria em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo, Bruno Ricardo Serra Santos, que com amor e paciência acompanhou - me nesta jornada.

À minha avó Auridéia Costa Ribeiro, que cuidou de mim durante toda minha infância e adolescência.

Aos meus pais, Antônio Carlos Costa Ribeiro e Maria do Livramento da Silva Ribeiro, que ofereceram o alicerce para o meu caminhar.

Aos meus familiares, que sempre me apoiaram.

À Prof. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas por me acolher com compromisso e responsabilidade;

À Prof. Dra. Tereza Cristina Silva, pelas valiosas contribuições para melhoria e construção deste trabalho.

À Prof. Dra. Elza Lima da Silva, que contribuiu analisando este trabalho.

Aos professores do Mestrado de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, que contribuíram com experiência e sabedoria na minha jornada.

Aos professores, membros da Comissão Examinadora que destinaram parte do seu tempo para a leitura, análise e discussão da Dissertação. Agradeço antecipadamente as sugestões para tornar a Versão Final mais consistente;

A todos os colegas do Mestrado de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão que compartilharam o conhecimento comigo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o sucesso deste trabalho.

Agrada-te do Senhor, e Ele satisfará aos desejos do teu coração.

Salmos 37:4

RIBEIRO, A. C. S. **Fatores associados à tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.** 2017. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Enfermagem/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

## RESUMO

A tuberculose drogarresistente (TBDR) constitui atualmente um importante problema de saúde pública. A TBDR é ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis* resistente a mais de uma das principais drogas antituberculose, especialmente a rifampicina (R) e a isoniazida (H). Tem-se por objetivo analisar o perfil e os fatores associados a TBDR no estado do Maranhão. Realizou-se um estudo transversal tipo analítico retrospectivo dos casos de TBDR. A população do estudo incluiu os casos de TBDR residentes no Maranhão, e notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) no período de 2010 a 2015. Os dados foram coletados a partir do banco de dados do SITETB e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da Secretaria de Saúde do Maranhão. Foram utilizadas as seguintes variáveis: ano de notificação, sexo, idade, raça, escolaridade, ocupação, procedência, entrada, forma clínica, local do contágio, exame anti-HIV, encerramento, tipo de resistência, padrão de resistência, resistência ou sensibilidade (ofloxacino, etambutol, etionamida, amicacina, rifampicina, isoniazida, estreptomicina, capreomicina e kanamicina), regime de tratamento, baciloscopia de escarro, cultura de escarro, raio-X e comorbidades associadas. Para identificar as associações utilizou-se o modelo de regressão de Poisson, e estimadas as razões de prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). No período de estudo foram notificados 10.944 casos de tuberculose no Estado do Maranhão, sendo 10.820 (98,9%) casos de TB sensível e 124 (1,13%) casos com TBDR. O maior número de casos foi em 2013 (27 casos) e o menor em 2010 (03 casos). A TBDR foi mais frequente no sexo masculino (63,7 %), na faixa etária de 20 a 39 anos (52,4 %), na raça/cor não branco (87,9%), escolaridade com  $\geq 8$  anos de estudo (49,2%), ocupação desempregado (60,5%), e procedente da capital do Estado (58,1%). Na análise não ajustada observou-se que a escolaridade  $< 8$  anos (IC95%=0,31-0,64; OR=0,44;  $p < 0,001$ ), a entrada retratamento (IC 95%=1,71-3,84; OR=2,56;  $p < 0,001$ ), o encerramento não cura (IC95%=2,15-4,41; OR=3,08;  $p < 0,001$ ), a baciloscopia de escarro positiva (IC95%=2,66-9,73; OR=5,09;  $p < 0,001$ ), o exame anti-HIV positivo (IC95%=0,08-0,79; OR=0,25;  $p = 0,019$ ), ter diabetes (IC95%=0,17-1,02; OR=0,42;  $p = 0,057$ ), ter Aids (IC95%=0,09-0,91; OR=0,29;  $p = 0,035$ ), e usar drogas ilícitas (IC95%=1,01-2,71; OR=1,66;  $p = 0,043$ ) apresentaram-se associados à TBDR. Após o ajuste do modelo somente o grau de escolaridade  $< 8$  anos (IC95%=0,32-0,66; OR=0,46;  $p < 0,001$ ), a entrada retratamento (IC95%=1,05-2,48; OR=1,61;  $p = 0,030$ ), o encerramento não cura (IC95%=2,01- 4,35; OR=2,96;  $p < 0,001$ ), e a baciloscopia de escarro positiva (IC95%=2,26-8,87; OR=4,47;  $p < 0,001$ ) mantiveram-se associadas à TBDR. Conclui-se que a prevalência de TBDR no Maranhão é baixa em relação ao País, sendo nítido que ter entrada por retratamento, ter encerramento por não cura e baciloscopia positiva, podem estar contribuindo para manutenção desta taxa.

**Descritores:** Tuberculose drogarresistente. Fatores associados. Enfermagem.

RIBEIRO, A. C. S. **Factors associated with drug - resistant tuberculosis in the State of Maranhão, from 2010 to 2015**. 2017. 68 f. Thesis (Master) – Graduate Program in Nursing, Federal University of Maranhão, São Luis, Brazil, 2017.

## ABSTRACT

Drug-resistant tuberculosis (TBDR) is currently a major public health problem. TBDR is caused by *Mycobacterium tuberculosis* resistant to more than one of the major antituberculosis drugs, especially rifampicin (R) and isoniazid (H). The objective is to investigate the factors associated with TBDR in the state of Maranhão. A cross-sectional retrospective analytical study of TBDR cases was performed. The study population included the TBDR cases residing in Maranhão, and reported in the Special Tuberculosis Treatment Information System (SITETB) in the period from 2010 to 2015. Data were collected from the SITETB database and the Information of Notification Diseases (SINAN) of the Department of Health of Maranhão, from June to August 2017. The following variables were used: year of notification, sex, age, race, education, occupation, origin, clinical form, place of contagion, HIV test, closure, type of resistance, resistance pattern, resistance or sensitivity ofloxacin, ethambutol, ethionamide, amikacin, rifampicin, isoniazid, streptomycin, capreomycin and kanamycin), treatment regimen, sputum smear microscopy, sputum culture, X-ray and associated comorbidities. Poisson regression was used. The prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI) were estimated. In the study period, 10,944 cases of tuberculosis were reported in the State of Maranhão, of which 10,820 (98.9%) cases of sensitive TB and 124 (1.13%) cases with TBDR. The highest number of cases was in 2013 (27 cases) and the lowest in 2010 (3 cases). TBDR was more frequent in males (63.7%), in the age group 20-39 years old (52.4%), non-white race / color (87.9%), schooling with  $\geq 8$  years of schooling (49.2%), unemployed (60.5%) and from the state capital (58.1%). In the unadjusted analysis it was observed that the schooling level  $<8$  years (95% CI = 0.31-0.64, OR = 0.44,  $p < 0.001$ ), the retreatment entry (95% CI = 1.71- (CI 95% = 2.15-4.41, OR = 3.08,  $p < 0.001$ ), positive sputum smear microscopy (95% CI = 3.86, OR = 2.56,  $p < 0.001$ ) (95% CI = 0.08-0.79, OR = 0.25,  $p = 0.019$ ), had positive HIV test (95% CI = 0.08-0.79, OR = 0.25,  $p =$  (95% CI = 0.09-0.91, OR = 0.29,  $p = 0.035$ ), and had a 95% CI = 0.17-1.02, OR = 0.42,  $p = 0.057$ ), to use illicit drugs (95% CI = 1.01-2.71, OR = 1.66,  $p = 0.043$ ) were associated with TBDR. After adjustment of the model, only the schooling level  $<8$  years (95% CI = 0.32-0.66, OR = 0.46,  $p < 0.001$ ), the retreatment entry (95% CI = 1.05-2.48; OR = 1.61,  $p = 0.030$ ), closure did not cure (95% CI = 2.01-4.35, OR = 2.96,  $p < 0.001$ ), and positive sputum smear microscopy (95% CI = 26-8, 87, OR = 4.47,  $p < 0.001$ ) were associated with TBDR. It is concluded that the prevalence of TBDR in Maranhão is low, and it is clear that having entry through retreatment, closure due to non-cure and positive bacilloscopy, may be contributing to the maintenance of this rate.

**Keywords:** Drug-resistant tuberculosis. Associated factors. Nursing.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Aspectos sociodemográficos dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.....	51
Tabela 2 – Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.....	52
Tabela 3 – Perfil da resistência dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.....	53
Tabela 4 – Descrição dos exames de diagnóstico realizados pelos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.....	54
Tabela 5 – Análise não ajustada dos fatores associados aos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) .....	55
Tabela 6 – Análise ajustada dos fatores associados aos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.....	56

## LISTA DE SIGLAS

AIDS	– Acquired Immunodeficiency Syndrome
BRICS	– Bloco formado Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
DOTS	– <i>Direct Observed Therapy – Short Course</i>
ESF	– Estratégia Saúde da Família
EUA	– Estados Unidos da América
FATB	– Fármacos Antituberculose
H	– Isoniazida
HIV	– Vírus da Imunodeficiência Humana
HUUFMA	– Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia
IDH	– Índice de Desenvolvimento Humano
MODS	– Observação microscópica de susceptibilidade às drogas
MS	– Ministério da Saúde
Mtb	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ODM	– Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PAS	– Ácido para-amino-salicílico
PIB	– Produto Interno Bruto
PNAD	– Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio
PNCT	– Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PT	– Prova tuberculínica
R	Rifampicina
SINAN	– Sistema de Notificação de Agravos
SITETB	– Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
TB	– Tuberculose
TBDR	– Tuberculose drogaresistente
TBMDR	– Tuberculose Multirresistência
TBXDR	– Tuberculose extensivamente resistente
TDO	– Tratamento Diretamente Observado
TRMTB	– Teste rápido molecular para tuberculose
TS	– Teste de sensibilidade
WHO	– World Health Organization

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	15
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
3.1	<b>Geral</b> .....	16
3.2	<b>Específicos</b> .....	16
4	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
4.1	<b>Tuberculose no mundo</b> .....	17
4.2	<b>Tuberculose no Brasil</b> .....	18
4.3	<b>Tuberculose no Maranhão</b> .....	20
4.4	<b>Aspectos clínicos e diagnósticos</b> .....	21
4.5	<b>Tuberculose Drogarresistente (TBDR)</b> .....	27
4.5.2	Diagnóstico .....	32
4.5.3	Tratamento.....	34
4.5.3.1	<i>Monorresistência e polirresistência</i> .....	35
4.5.3.2	<i>Multirresistência (TBMDR)</i> .....	35
4.5.3.3	<i>Extensivamente resistente (TBXDR)</i> .....	37
4.6	<b>Políticas de saúde para o controle da tuberculose</b> .....	38
4.7	<b>A Enfermagem no controle da tuberculose</b> .....	41
5	<b>METODOLOGIA</b> .....	43
5.1	<b>Tipo de estudo e local</b> .....	43
5.2	<b>População do estudo</b> .....	43
5.3	<b>Coleta de dados</b> .....	43
5.4	<b>Definições utilizadas no estudo</b> .....	44
5.5	<b>Análise dos dados</b> .....	48
5.6	<b>Aspectos éticos</b> .....	49
6	<b>RESULTADOS</b> .....	50
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	57
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	64
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença bacteriana, contagiosa, causada pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb), que frequentemente afeta os pulmões. Embora seja uma das doenças mais antigas de que se tem relato, ainda provoca grande impacto social, constituindo-se em relevante problema de saúde pública, onde fatores socioculturais contribuem para a carga da doença (SILVA; MOURA; CALDAS, 2014; SAGILI; SATYANARAYANA; CHADHA, 2016). A TB, mundialmente, é responsável pelo maior número de óbitos quando se considera um único agente infeccioso (COUTINHO et al., 2012).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2014, 9,6 milhões de pessoas adoeceram por TB e, 1,5 milhão foram vítimas fatais da doença; em 2015, 10,4 milhões de pessoas tiveram TB, e mais de 1 milhão morreram por TB. A OMS reconhece a TB como a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo, superando o HIV e a malária juntos (WHO, 2015a; 2016a).

Dos 22 países que concentram 80% da carga global de TB, o Brasil ocupa a 20ª posição em número absoluto de casos. No País, em 2015, 69 mil pessoas adoeceram com tuberculose; destes, 4,5 mil morreram de tuberculose; e 6,8 mil pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) desenvolveram tuberculose (BRASIL, 2017a).

Em 2016, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos e 12.809 casos de retratamento de tuberculose no Brasil. No período de 2007 a 2016, o coeficiente de incidência da doença apresentou uma variação média anual de 1,7%, passando de 37,9/100 mil hab. em 2007 para 32,4/100 mil hab. em 2016. Apesar dessa redução, convém ressaltar que a meta para eliminação da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil é de <10 casos para cada 100 mil hab. Vale salientar que esse resultado apenas será alcançado caso haja melhoria no cenário atual de alguns indicadores operacionais e epidemiológicos (BRASIL, 2016a).

Atualmente, a TB é a quinta causa de mortalidade no estado do Maranhão (BRASIL, 2011a). De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde, em 2015, foram notificados 2.390 casos de tuberculose. Os dez municípios com maior notificação de casos foram: São Luís, São José de Ribamar, Imperatriz, Caxias, Timon, Codó, Paço do Lumiar, Bacabal, Santa Inês e Coroatá. (MARANHÃO, 2016).

A TB é uma doença curável em praticamente 100% dos casos sensíveis aos medicamentos antituberculose, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento. Tais princípios consistem na administração da associação medicamentosa adequada, em doses corretas e em tempo suficiente para o tratamento; evitando, assim, o desenvolvimento de resistência aos fármacos. E garantindo a cura do paciente (BRASIL, 2010a).

Entre os problemas da TB recrudescentes nos países avançados e nos países em desenvolvimento, está o fenômeno da multirresistência. Um dos mais preocupantes e discutidos e que tem sido agravado: pelo aumento da miséria, pela co-infecção com o HIV/Aids, pela deterioração dos serviços de saúde e pela progressiva redução de recursos assistenciais (ZANOT; FIGEREDO; YAMAMURA 2011).

Apesar dos esforços e de alguns avanços no controle da tuberculose, a tuberculose drogarresistente (TBDR) constitui atualmente um importante problema de saúde pública. Nos últimos 20 anos, os estudos da OMS tem sinalizado um significativo incremento da TBDR, representando um sério obstáculo para o controle da doença, especialmente em áreas onde suas prevalências são altas (BRASIL, 2015).

A TBDR é uma doença causada por cepas de *M. tuberculosis* que são resistentes a rifampicina (R) e isoniazida (H) simultaneamente, A dupla de maior potencial bactericida e esterilizante no tratamento da doença. (KESHAVJEE; FARMER, 2012). Isso preocupa, seja pela possibilidade de disseminação de cepas multirresistentes, como pelas dificuldades de se estabelecer esquemas terapêuticos eficazes e efetivos (MEDEIROS; MEDEIROS; MACIEL, 2011).

A resistência aos fármacos tem sido estudada desde a década de 1940, no entanto apenas 0,5% das pessoas recém-diagnosticadas com TBDR recebem tratamento adequado, e os que não o recebem continuam a alimentar a pandemia global de resistência (UDWADIA et al., 2012).

A TBDR não se apresenta por igual nas diversas regiões do mundo, variando conforme a evolução, o momento epidemiológico e a qualidade do controle da doença. Assim, o conhecimento das características e peculiaridades dos pacientes com TBDR em uma determinada região, constitui uma base importante para a elaboração de medidas de controle e propostas terapêuticas (BRASIL,

2014a).

Diante da relevância da temática, surgiu a necessidade de se conhecer a real situação dos casos de TBDR no Estado do Maranhão, suscitando questionamentos que emergiram do objeto deste estudo, “Fatores associados à tuberculose drogarresistente”. Assim, foram definidas as seguintes questões norteadoras:

- 1) Qual a prevalência da TBDR no Maranhão?
- 2) Qual o perfil dos portadores de TBDR no Maranhão?
- 3) Que fatores estão associados à TBDR no Maranhão?

## 2 JUSTIFICATIVA

Segundo dados da OMS, a cada segundo uma nova pessoa é infectada pelo bacilo da tuberculose e um terço da população mundial já está infectada por este bacilo, de 5 a 10% destas pessoas vão desenvolver a doença em algum momento de suas vidas. No mundo inteiro há uma prevalência de 4,8% de casos de TBDR entre os casos novos de tuberculose. No Brasil, em 2015, o número de casos novos de TBDR foi de 1077 (BRASIL, 2016b).

A TBDR é uma doença que causa importantes danos sociais. Contudo, pode ser controlada pela ação dos profissionais de saúde e exige destes uma grande responsabilidade. Entre os profissionais que atuam na linha de frente para a vigilância e o controle da TBDR, destacam-se os enfermeiros que assumem papel relevante na prevenção e controle dessa doença. A intervenção do enfermeiro, que atua junto à população, baseia-se desde o desenho das políticas públicas (com base em estudos epidemiológicos, mapeamento de áreas afetadas, implementação de programas multisetoriais) até a assistência direta e a educação dos usuários.

O primeiro passo da atuação do enfermeiro no controle da TBDR será levantar, com base nos indicadores epidemiológicos e operacionais, os problemas existentes na região ou área a ser estudada. Após isso, serão necessários esforços para intensificar a prevenção da TBDR. Isso se dará com ações de educação em saúde, ações de vigilância epidemiológica, com o aperfeiçoamento do sistema de informações sobre a doença, e com estratégias que viabilizem maior acesso das pessoas aos serviços de saúde.

Diante desse contexto, observa-se que o estudo sobre os fatores associados à TBDR é importante para o entendimento da dinâmica da transmissão da doença no Estado. Após a identificação dos fatores associados a TBDR no Maranhão, o enfermeiro terá um melhor conhecimento da doença, e com isso, poderá identificar a TBDR de forma mais precoce. Assim, planejará o cuidado a ser prestado aos pacientes portadores de TBDR; e atuará em ações de prevenção e controle da doença.

Desta forma, justifica-se o presente estudo entendendo que a importância do mesmo se refere não só ao conhecimento da magnitude da TBDR no Estado do Maranhão, mas também ao conhecimento de medidas epidemiológicas que possam subsidiar uma resposta qualificada para o controle da TBDR.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Analisar o perfil e os fatores associados à tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão.

#### **3.2 Específicos**

- a) Determinar a prevalência da tuberculose drogarresistente no Maranhão;
- b) Caracterizar quanto aos aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos dos casos com tuberculose drogarresistente no Maranhão;
- c) Identificar tipo de resistência, padrão de resistência, meios de diagnóstico e as comorbidades;
- d) Identificar os fatores associados á tuberculose drogarresistente.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Tuberculose no mundo

Utilizando-se dos conhecimentos mais atuais, baseados em evidências arqueológicas e históricas, admite-se, através de estudos em múmias egípcias, que os primeiros casos de TB em humanos tenham ocorrido no Egito Antigo, há mais de 5000 anos a. C. (MACIEL et al., 2012).

A TB manifesta-se por tosse persistente, inicialmente seca e, depois, com eliminação de escarro mucóide e hemoptise por mais de quatro semanas. Sintomas sistêmicos são comuns, como febre, suores noturnos e perda de peso. Nem todos os expostos ao bacilo da TB se tornam infectados. Entre os indivíduos infectados, a probabilidade de adoecimento aumenta na presença de: infecção pelo vírus HIV, imunodepressão, desnutrição, silicose, diabetes mellitus, doenças renais crônicas, drogas endovenosas e crack (PEREIRA et al., 2015).

A TB é a maior causa de morbidade e mortalidade entre as doenças infectocontagiosas no mundo, sendo responsável por um quarto das mortes evitáveis em adultos (SOUSA FILHO et al., 2012). O número de novos casos de tuberculose no mundo foi de 8,8 milhões em 2010, equivalente a 128/100.000 habitantes. Desse total, 59%, 26%, 7%, 5% e 3%, respectivamente, estão na Ásia, África, região do Mediterrâneo, Europa e Américas (PILLER, 2012).

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo bacilo de Koch. As regiões da África e da Ásia são as que apresentam maior risco para o adoecimento (BRASIL, 2017a). Em 2012, foram notificados 8,6 milhões de casos novos e 1,3 milhão de casos fatais. As taxas de letalidade globais são relatadas entre 7% e 35% (LIN et al., 2014).

Os 22 países que foram listados como maiores prioridades no controle da doença em 2000 contavam com aproximadamente 82% dos casos estimados mundialmente. O Brasil, com uma incidência de 43 casos por 100.000 em 2010, estava em 19º lugar entre esses 22 países (SAITA; OLIVEIRA, 2012). Seis países foram responsáveis por 60,0% dos novos casos de tuberculose no mundo em 2015: Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul. Em locais onde a incidência de portadores de HIV foi alta e ocorreram problemas importantes nos aspectos políticos e socioeconômicos, houve aumento da taxa de incidência mundial

do número de casos de TB. O progresso global para o enfrentamento da doença depende de avanços na prevenção e cuidado ao paciente em todos os países de alta carga de tuberculose, dentre eles o Brasil (BRASIL, 2017a).

Como forma de melhor controle do tratamento da TB, existe a estratégia DOTS (tratamento diretamente observado). O DOTS tem como vantagens: modificar o perfil epidemiológico da TB, eficiência sem a hospitalização, tratamento disponível e de baixo custo, e diminuição do risco de abandono. A estratégia é constituída por cinco pilares:

- a) compromisso do governo colocando o controle da TB como prioridade entre as políticas de saúde;
- b) detecção de casos bacilíferos;
- c) tratamento padronizado de curta duração diretamente observável e monitorado em sua evolução;
- d) fornecimento regular de tuberculostáticos de primeira linha;
- e) implementação de um sistema de notificação e de acompanhamento dos casos (PEREIRA et al., 2015).

A utilização inadequada dos medicamentos (seja pelo número de doses, pelo emprego de esquemas de baixa potência ou pelo abandono do tratamento) tem contribuído para o aparecimento de resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos. Mais recentemente, o advento da TBDR e da TBXDR (tuberculose extensivamente resistente) tem complicado ainda mais o cenário da doença. A TBDR consiste na infecção por bacilos resistentes à rifampicina e à isoniazida, ao passo que a TBXDR se refere à presença de linhagens multirresistentes que são resistentes também às fluoroquinolonas e a qualquer medicamento injetável considerado de segunda linha para o tratamento (amicacina, kanamicina ou capreomicina). Os bacilos resistentes associam-se à maior falha terapêutica, ao pior prognóstico e maiores efeitos colaterais (MACIEL et al., 2012).

## 4.2 Tuberculose no Brasil

Até o final de 2015 a Organização Mundial de Saúde classificava os 22 países com maior carga da doença no mundo, dentre eles estava o Brasil que se encontra em duas dessas listas, ocupando a 20ª posição quanto à carga da doença e a 19ª no que se refere à coinfeção TB-HIV. O país tem destaque ainda por sua

participação no BRICS (bloco formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), cujos países somam cerca de 50,0% dos casos de tuberculose no mundo e mobilizam mais de 90,0% dos recursos necessários para as ações de controle da tuberculose por meio de fontes domésticas de financiamento (BRASIL, 2017a).

O Brasil tem papel relevante no enfrentamento da tuberculose na região das Américas e embora compartilhe de algumas características comuns à região, tais como alto índice de urbanização, grande desigualdade social e diversidade étnica e cultural, possui algumas características que ajudam a compreender a capacidade da resposta brasileira, tais como:

- a) Possui o segundo maior PIB entre os países das Américas, perdendo apenas para os Estados Unidos da América;
- b) Ocupa a 15ª posição no ranking do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) entre os países americanos;
- c) Ocupa a 5ª posição entre os países com a maior renda per capita na América do Sul;
- d) Dentre os países da América Latina, ocupa a 6ª posição em relação à expectativa de vida (PEREIRA et al., 2015).

O coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil reduziu de 42,7 em 2001 para 34,2 casos por 100 mil habitantes em 2014 (BRASIL, 2016a). Com a melhoria progressiva dos indicadores que estão associados ao coeficiente de incidência (redução do coeficiente de Aids para 10 por 100 mil hab. e aumento da cobertura da Estratégia Saúde da Família (ESF) e da realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) até 90,0%), estima-se que no período de 21 anos (conforme proposto pela estratégia), seriam evitados 138.440 casos incidentes no Brasil, uma média de 6.592 por ano. Nessa projeção, o coeficiente de incidência de casos novos de tuberculose seria de 20,7/100 mil hab. no ano de 2035.

Na distribuição de casos novos de TB por estado, observa-se que os estados do Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Acre, Alagoas e Maranhão possuem taxas de incidência superiores à média nacional (38,2/100.000 habitantes) (SOUSA FILHO et al., 2012).

A situação da TBDR no Brasil ainda é preocupante, embora o país não seja um dos que têm a maior carga de TBDR. A OMS estimou que em 2013 no Brasil, 1,4% dos casos novos, e 7,5% dos casos de retratamento de TB sejam de TBMDR (WHO, 2015b). Houve um aumento importante das notificações de TBDR no

Brasil após 2001, possivelmente em virtude de uma melhor detecção da doença, devido à maior disponibilidade do teste de sensibilidade, e posteriormente, de testes moleculares (OLIVEIRA et al., 2013).

No ano de 2014 foram notificados no Brasil 374 casos novos de TBDR, e 56 casos de resistência extensiva. Entretanto, a carga estimada pela OMS de casos novos de TBDR no Brasil em 2014 foi de 820 casos, praticamente o dobro. Dos pacientes novos com TBDR notificados no SITETB, na coorte de 2012, o sucesso terapêutico foi 58,0%, e 10,6% evoluíram para o óbito. (BRASIL, 2015).

### **4.3 Tuberculose no Maranhão**

O Maranhão está entre os nove estados selecionados para o desenvolvimento de ações específicas para diminuição das taxas de incidência de casos novos de tuberculose. A média de notificações anuais é de 2.400 casos de tuberculose. Em 2011, apresentou taxa de incidência de 31,2/100.000 habitantes, inferior à média nacional, ficando em quinto lugar em relação à região Nordeste e em 19º lugar entre as 27 Unidades Federadas. Nos últimos cinco anos, o Estado vem apresentando queda nessa taxa, tendo sido mais elevada em 2009 (32,2/100.000 hab.) e menor em 2013 (29/100.000hab.). (GROSCH et al., 2015).

São Luís, capital do Estado, detém aproximadamente 40% do total de notificações entre os municípios prioritários, com média de 585 casos anuais nos últimos dez anos. Em 2011, a taxa de incidência foi de 64,1/100.000hab., muito superior a alcançada tanto pelo Estado (31,2/100.000hab.) quanto pelo país (36/100.000hab.) (BRASIL, 2011a).

O Maranhão, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), notificou durante o período de 2006 a 2010, 11.765 casos de tuberculose pulmonar, sendo 7.112 masculinos. Destes, eram casos novos 9.736 (5.874 masculinos).

Em referência à TBDR, o estado do Maranhão teve 23 notificações no ano de 2011, representando 2,6% do total do país. Quando por situação de encerramento de tratamento, foram notificados como TBDR 31 casos (15 masculinos), na faixa etária de 5 a 79 anos, nenhum com positividade para o vírus HIV; 17 pacientes de São Luís/Ma. Em 2014, foram notificados 2.162 casos no estado, tendo uma taxa de incidência de casos novos de 26,3 por 100 mil habitantes

e uma taxa de mortalidade de 2,1 por 100 mil habitantes (IBGE, 2015a).

#### 4.4 Aspectos clínicos e diagnósticos

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, de evolução crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), descoberto por Robert Koch que em 1882 o isolou, o descreveu, o cultivou e reproduziu a doença em laboratório, sendo também conhecido como bacilo de Koch (BRASIL,2010a).

Trata-se de uma micobactéria pertence ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, sub-ordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*. O gênero *Mycobacterium* é composto por espécies do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), além de outras espécies conhecidas como micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) (BRASIL,2010b).

As espécies do CMTB são causadoras da TB no homem e nos animais. Existem sete espécies que pertencem a este composto: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis – BCG*, *M. caprae* e *M. pinnipedii*. Outra espécie, o “*M. canettii*”, variante do *M. tuberculosis* encontrada na região da Somália, ainda não foi reconhecido oficialmente como uma espécie do complexo (BRASIL, 2014a).

O *M. tuberculosis* se caracteriza por apresentar forma de bastonetes retos ou ligeiramente curvos, com 0,2 a 0,7 µm de largura por 1 a 10 µm de comprimento, são imóveis e não formam esporos ou cápsulas. O bacilo é estritamente aeróbico, não possui flagelos, não produz toxinas, é dotado de cápsula protetora contra agentes químicos, se reproduz e cresce lentamente, sua população se duplica em 18 a 48 horas, dependendo da maior ou menor oferta de oxigênio, nutrientes e pH do meio. Porém, os agentes físicos como o calor, raios ultravioletas da luz solar e radiações ionizantes o destroem facilmente. Por possuir alto teor de lipídeos em sua cápsula, o bacilo é resistente à descoloração por solução álcool-ácida (MELO,2010).

A transmissão da TB se dá por via aérea em praticamente todos os casos, através da inalação de partículas (gotículas de Flügge), contendo os bacilos que se propagam pelo ar ao serem eliminadas pela tosse, espirro ou fala de um doente com tuberculose pulmonar. Essas gotículas ao serem inaladas por pessoas saudáveis provocarão a infecção tuberculosa e o risco de adoecimento (CAMPOS et al, 2014).

Há menor probabilidade da infecção tuberculosa acontecer quando as gotículas contendo bacilos são retidas no trato respiratório superior. Se deglutidas,

são inativadas pelo suco e eliminadas pelas fezes. Somente quando os bacilos alcançam os alvéolos pulmonares a infecção pode se iniciar. A probabilidade de ocorrência da infecção dependerá de alguns fatores como: a contagiosidade do caso índice, tipo de ambiente onde ocorreu a exposição, tempo de exposição, além de outros (BRASIL, 2017a; MELO, 2010; KRITSKI et al., 2010).

A TB se manifesta sob a forma pulmonar e extrapulmonar. A pulmonar se apresenta sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. (BRASIL, 2011a).

Considerando a patogenia da doença, a TB primária ocorre durante o curso de uma primo-infecção, podendo evoluir para tanto a partir de um foco pulmonar quanto de um foco ganglionar ou ainda, por disseminação hematogênica, em 5% dos infectados, por volta dos primeiros dois anos pós-infecção. A TB pós-primária acontece nos indivíduos que desenvolveram imunidade ao bacilo, seja pela infecção natural ou pelo uso da vacina BCG. Dos primo-infectados, 5% adoecerão futuramente, em consequência da reativação do foco bacilar existente em seu organismo - reativação endógena ou por uma nova infecção em qualquer fase da vida - reinfecção exógena (BRASIL, 2015).

Sob o aspecto clínico, a literatura utilizada pelo MS em Brasil (2010b) faz a seguinte descrição: a TB pulmonar primária ocorre mais em crianças, geralmente de forma insidiosa, com manifestações de irritação, febre baixa, sudorese noturna, inapetência e pouca expressividade ao exame físico e a pulmonar pós-primária é comum em qualquer idade, com maior frequência no adolescente e adulto jovem. Os sintomas principais são a tosse, seca ou produtiva (purulenta ou mucóide, com ou sem sangue), febre vespertina, sem calafrios, em torno de 38,5° C sudorese noturna, anorexia e emagrecimento. À ausculta pulmonar se pode perceber diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo normal.

A TB miliar, recebe tal denominação devido ao aspecto da imagem radiológica. É uma forma grave, presente em cerca de 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos severamente imunodeprimidos. A forma aguda é muito comum, mais frequente em crianças e adultos jovens. Manifesta-se com febre, astenia e emagrecimento e tosse na maioria dos casos. Ao exame físico, presença de hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas (BRASIL,

2011a).

A TB pulmonar é a mais importante e também de maior relevância para a saúde pública, por manter a transmissibilidade da doença, essencialmente os casos bacilíferos que são a principal fonte de infecção (BRASIL, 2011a). Cerca 80% dos casos da forma pulmonar ocorrem em pessoas adultas, com maior concentração nos adultos jovens. Nos menores de quinze anos, a proporção é de 85% (BRASIL, 2011a, 2010b).

Após alcançar os pulmões o Mtb pode se disseminar e atingir qualquer órgão, causando as formas extrapulmonares da TB. Essa forma é mais frequente entre pacientes com aids, principalmente naqueles com imunocomprometimento grave (BRASIL, 2011a).

A disseminação do BK pelo organismo ocorre através de quatro vias possíveis: linfohematogênica, hematogênica, por contigüidade e intra-canalicular. Os sintomas diferem, dependendo de quais órgãos e/ou sistemas acometidos (MELO, 2010). As formas mais frequentes segundo Melo (2010) e BRASIL (2015) são:

- Tuberculose pleural; forma mais comum de TB extrapulmonar em indivíduos HIV soronegativos jovens. Os sintomas incluem dor torácica do tipo pleurítica, astenia, perda de peso e anorexia em cerca de 70% dos pacientes, e febre com tosse seca em 60%. O exame histopatológico do fragmento pleural e a cultura confirmam o diagnóstico em até 90% casos. A baciloscopia e a cultura do líquido pleural oferecem menor rendimento; 5% e 40% respectivamente.

- Tuberculose ganglionar periférica; forma mais comum de TB extrapulmonar em pacientes HIV soropositivos e crianças, com maior ocorrência em indivíduos abaixo dos 40 anos. O aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervical anterior e posterior e supraclavicular é característico. O fluido aspirado por agulha e/ou biópsia ganglionar são úteis para os exames bacteriológicos e histopatológicos de diagnóstico.

- TB meningoencefálica; ocorre em cerca de 3% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos. Manifesta-se frequentemente como meningite basal exsudativa em crianças abaixo dos seis anos de idade, podendo ocorrer de forma subaguda ou crônica. Concomitantemente ocorre doença pulmonar até 59% dos casos. Os sintomas gerais são febre, anorexia e adinamia e os específicos dependerão do grau de comprometimento inflamatório das meninges como cefaleia, alteração de

consciência e confusão mental, convulsões, vômitos, alterações visuais e da fala e envolvimento de pares cranianos, dependendo do estágio da doença e região comprometida, Outro tipo de manifestação de TB no sistema nervoso central é a forma localizada (tuberculomas). Apresenta quadro de um processo expansivo intracraniano de evolução lenta, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana.

- Tuberculose pericárdica; ocorre de forma subaguda. De modo geral não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente à TB pleural. Evolui com dor torácica, tosse seca e dispneia, que nem sempre se manifesta como dor pericárdica clássica. Febre, emagrecimento, astenia, tontura, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite) poderão surgir. Sintomas de tamponamento cardíaco são raros.

- Tuberculose óssea; forma mais comum em crianças (10 a 20% das lesões extrapulmonares na infância), ou em pessoas entre 40 e 50 anos Geralmente atinge a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho, entretanto, pode acometer outros locais. A TB de coluna é também conhecida por mal de Pott. É responsável por cerca de 50% de todos os casos de TB óssea. Dor lombar, dor à palpação e sudorese noturna são os sintomas típicos. A coluna torácica baixa e a lombar são as partes mais atingidas.

Para estabelecer o diagnóstico da TB, os seguintes métodos são fundamentais e se complementam: clínico, laboratorial, exames de imagem, principalmente, radiológico e prova tuberculínica (BRASIL, 2011a). O clínico será feito com base nos sintomas e história epidemiológica, e o laboratorial por meio de exames bacteriológicos:

A baciloscopia direta do escarro; é o método prioritário para identificar a positividade (60 a 80% dos casos) e a carga bacilar. É simples, de baixo custo, porém, de baixa sensibilidade. É também útil para o acompanhamento dos casos inicialmente bacilíferos em tratamento. A técnica mais utilizada é a de Ziehl-Nielsen (BRASIL, 2016b).

É indicada para indivíduos adultos com queixas respiratórias que refiram tosse e expectoração por duas ou mais semanas; os sintomáticos respiratórios, para os casos de suspeita clínica ou radiológica de TB pulmonar e aos suspeitos de TB extrapulmonar (materiais biológicos diversos). Recomenda-se coletar duas amostras: uma por ocasião da primeira consulta e a segunda, no dia seguinte, ao despertar, independente do resultado da primeira (BRASIL, 2010b).

A cultura do escarro e/ou outras secreções; indicada para: casos suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, diagnóstico das formas extrapulmonares, casos de suspeita de infecção por microbactérias não-tuberculosas, principalmente nos casos HIV positivos ou com aids (deve-se realizar a tipificação do bacilo) e para casos de suspeita de fármacorresistência bacteriana, quando deve ser realizado o teste de sensibilidade. É um método de alta sensibilidade (80 a 85%) e especificidade de aproximadamente 90%. É considerado padrão ouro para o diagnóstico da TB, porém, tem alto custo e o resultado é demorado (BRASIL, 2010a, 2011a)

O exame radiológico do tórax oportuniza o rastreamento de imagens sugestivas de tuberculose ou de outras patologias. Nos doentes bacilíferos, facilitará a exclusão de outra doença pulmonar associada que necessite de tratamento simultâneo bem como, avaliar a imagem radiológica dos doentes em tratamento. Entretanto, é de baixa especificidade (BRASIL, 2011a; AMORIM; SAAD; STIRBULOV, 2013).

Alguns exames complementares podem ser úteis, como tomografia computadorizada, broncoscopia e outros para o diagnóstico de formas pulmonares negativas, pneumopatias não-tuberculosa (infecções bacterianas, micoses, abscessos ou neoplasias (BRASIL, 2010).

A prova tuberculínica (PT) é um método imunológico de apoio ao diagnóstico, indicado como método rápido de triagem, (KONSTANTINOS, 2010), Isoladamente, a prova tuberculínica reatora, somente indica infecção tuberculosa, não bastando para afirmar o diagnóstico de TB-doença. A tuberculina usada no Brasil é o PPD-RT23 (BRASIL, 2011a, 2011b).

A aplicação deve ser por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml, equivalente a 2UT (unidades de tuberculina). A tuberculina se mantém ativa por seis meses, se conservada em temperatura entre 4°C e 8°C. Não deve ser congelada nem exposta à luz solar direta. A técnica de aplicação, de leitura e o material de uso são recomendados pela OMS. A técnica é semelhante à usada para a vacinação BCG. O líquido injetado produz uma pequena pápula “de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado como casca de laranja”. A leitura é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação. Mede-se “com régua milimetrada o maior diâmetro transversal da área de

endurecimento palpável”. A interpretação da PT e seus valores de corte poderão variar em função da população e do risco de adoecimento (BRASIL, 2010a).

O MS chama a atenção de que o resultado e a interpretação da PT dependerão da possibilidade de infecção latente pelo MTB (ILTb), risco de TB doença, tamanho da enduração e idade do indivíduo (BRASIL, 2011a, 2011b).

A PT deve ser indicada para investigar infecção latente tanto em adultos quanto em crianças e também para investigar TB doença em crianças. Indivíduos com HIV positivos devem realizar PT (BRASIL, 2011a).

O histopatológico é utilizado para investigar formas extrapulmonares, ou pulmonares que o exame radiológico mostra como doença difusa, por exemplo, TB miliar, ou em indivíduos imunodeprimidos (BRASIL, 2011a).

Existem outros tipos de exames complementares de imagem, testes fenotípicos, imunossorológicos ou moleculares descritos na literatura, além dos exames que o MS recomenda para apoio diagnóstico da TB sensível ou resistente (BRASIL, 2011a).

Existem também, os testes os moleculares para o diagnóstico da TB que são baseados na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* em espécimes clínicos, fornecendo resultados em 24-48 h, chamados testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) (BRASIL, 2011a).

Atualmente, o Ministério da saúde está implantando um tipo de teste molecular (BRASIL, 2011), o teste Xpert™ MTB/Rif (*Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA*), consta na purificação, concentração, amplificação de ácidos nucleicos e identificação de sequências de *rpoB*. Pode fornecer resultados num laboratório local num mesmo equipamento em menos de 2 horas, sem necessitar de recursos humanos especializados em biologia molecular. Os resultados da fase de validação, realizada em 5 países, mostraram que o teste Xpert™ MTB/Rif avaliado em três amostras por paciente, apresentou no diagnóstico de TB pulmonar, sensibilidade de 90,0% em amostras negativas à baciloscopia, e especificidade de 97,9%. Nos pacientes suspeitos de TB resistente, o teste Xpert™ MTB/Rif apresentou sensibilidade de 96,1% e especificidade de 98,6%.

É de fundamental importância fazer o diagnóstico diferencial da TB com pneumonias, micoses pulmonares (paracoccidioidomicose, histoplasmose), sarcoidose, carcinoma brônquico, dentre outras doenças (BRASIL, 2010b).

#### **4.5 Tuberculose Drogarresistente (TBDR)**

##### **4.5.1 Resistência na tuberculose e sua história**

A história da resistência na tuberculose acompanha a descoberta dos fármacos para seu tratamento. As primeiras drogas descobertas para tratar a tuberculose foram o ácido para-amino-salicílico (PAS) e a tiosemicarbazona, ambas bacteriostáticas, utilizadas sem muito sucesso. O PAS foi utilizado em 1944 para tratamento de um único paciente, porém só em 1950 foi realizado um ensaio clínico comprovando a sua utilidade no tratamento da enfermidade. (DIACON; VON GROOTE-BIDLINGMAIER; DONALD, 2012).

A primeira droga bactericida descoberta para tratar a tuberculose foi a estreptomicina, em 1943. Esta foi utilizada pela primeira vez no tratamento de pacientes tuberculosos em 1944 (KOH et al., 2013). Após a estreptomicina começar a ser utilizada como medicamento para a TB, na Inglaterra foi realizado um ensaio clínico randomizado em várias unidades de saúde em 1948, onde os pacientes foram tratados com estreptomicina, ou repouso no leito. Nesse estudo, apesar ter havido menos óbitos no grupo que recebeu a droga, 47 dos 55 pacientes tratados com estreptomicina desenvolveram resistência no decorrer do tratamento, em relação a 50 dos 52 do grupo controle (COUTINHO, 2016).

A isoniazida, pirazinamida e a rifampicina foram descobertas na década de 50- 60, e logo foram utilizadas no tratamento da tuberculose, conforme foram se tornando disponíveis, isoladamente, ou associados. O etambutol, descoberto em 1961, teve a sua utilização restringida na época, devido à sua associação com neurite óptica dose-dependente. A isoniazida foi o primeiro fármaco bactericida de uso oral descoberto para tratamento da TB. Vale ressaltar que a isoniazida e a rifampicina são os principais medicamentos com ação antituberculosa bactericida existentes (DIACON; VON GROOTE-BIDLINGMAIER; DONALD, 2012).

O desafio para os clínicos era a composição de um esquema efetivo com

o mínimo de falha terapêutica, administrado pelo menor tempo possível, o que foi conseguido com os resultados de ensaios controlados utilizando rifampicina, isoniazida e pirazinamida. A introdução da rifampicina no tratamento da TB possibilitou a redução substancial do tempo de tratamento do doente, sendo reduzido para 6-9 meses (quimioterapia de curta duração). As drogas anti-TB chamadas de 'primeira linha' utilizadas comumente para o tratamento de cepas susceptíveis incluem isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, e estreptomicina (COUTINHO, 2016).

Após a descoberta dos principais medicamentos para tratamento da TB, achou-se que a tuberculose seria eliminada como problema de saúde pública. A emergência de cepas resistentes sempre ocorreu no mundo, e não preocupava a academia e as autoridades da área da saúde dos países desenvolvidos. Embora houvesse um grande aumento dos casos de tuberculose na África na década de 80, principalmente com o surgimento da epidemia de Aids, esse fato não resultou em nenhuma diretriz especial da comunidade científica, mesmo sendo relatado no relatório de OMS de 1990 (KESHAVJEE; FARMER, 2012).

Somente após os surtos de tuberculose resistente, principalmente TBDR em pacientes coinfectados pelo HIV nos EUA, houve um alerta mundial para o aumento dos casos da doença, os casos de resistência, e sua relação com a epidemia de AIDS. Os pacientes coinfectados pelo HIV são mais suscetíveis à TB, e a progressão da doença neste grupo pode ser muito rápida (LYNCH, 2013).

Em 1993 a OMS declarou a tuberculose uma emergência mundial. No relatório da OMS publicado em 1994, a tuberculose foi citada como uma das maiores crises na saúde mundial, e que poucos esforços haviam sido feitos até então para enfrentar a epidemia global. Em consequência, a OMS implementou o DOTS (*“Direct Observed Therapy–Short Course”*—tratamento diretamente observado) em 1994 e recomendou uso do esquema com quatro drogas para o tratamento da TB. O surgimento da resistência tem várias causas, mas é sempre relacionada ao tratamento ineficaz. A ineficácia do esquema de tratamento pode ser causada por problemas relacionados ao fornecimento da medicação, medicamentos de má qualidade, prescrição errônea, ou falta de tomada do medicamento pelo doente. Pode haver desconhecimento parte do médico, ou prescrição indevida; falta de padronização dos esquemas; má adesão do paciente ao esquema prescrito; fornecimento de medicamentos irregulares, ou falta dos mesmos; programas de

controle da tuberculose deficientes ou inexistentes (RAVIGLIONE et al., 2012).

Países com programas de controle da TB ruins podem ter como consequência maiores taxas de resistência, mesmo se forem países desenvolvidos, como ocorreu nos Estados Unidos da América (EUA), na cidade de Nova Iorque na década de 80. Por outro lado, países com programas de controle de TB bem conduzidos, mesmo com prevalência de TB maior que os países industrializados podem apresentar taxas de resistência mais baixas, como no caso do Brasil. (DALCOLMO, 2012).

Na década de 70 o Brasil instituiu diretrizes para o tratamento da TB, incluindo um tratamento padronizado, melhorando muito o cenário do desfecho da doença. Foi elaborado um protocolo de tratamento para a TB composto pelos esquemas: Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos e Esquema III (3SZEEt/9EEt) para casos de falência. Há relato de casos de resistência à medicação antituberculosa no Brasil desde a década de 60. (DALCOLMO, 2012).

Os testes de sensibilidade não estavam amplamente disponíveis. Os pacientes que não curavam com os esquemas preconizados eram chamados de 'crônicos', 'falidos', 'resistentes', devido aos vários retratamentos e evolução arrastada. (CÂMARA et al., 2016).

O primeiro inquérito sobre resistência no Brasil ocorreu em 1996-1997. A taxa de multirresistência foi de 2,2%. A taxa de MR primária foi de 1,1% e a taxa de TBMDR adquirida de 7,9%. Em dados do IIº Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos antiTB, realizado em 2007-2008, foi constatado o aumento da resistência. A resistência primária à isoniazida aumentou de 4,4% para 6,0%, e a resistência primária à isoniazida e rifampicina de 1,1% para 1,4%, em relação aos resultados do I Inquérito Nacional. Mesmo o Brasil não sendo considerado um país com alta taxa de resistência, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) alterou o protocolo de tratamento da TB em 2009, incluindo o etambutol na fase intensiva do esquema I, este então passando a ser composto por RHZE (COUTINHO, 2016).

Este esquema passou a ser o único recomendado para tratamento da maior parte dos casos novos de tuberculose. Para o tratamento dos pacientes com TBDR no Brasil, o Ministério da Saúde no ano 2000 padronizou um esquema composto de cinco drogas (uso medicamento injetável, terizidona, etambutol, quinolona, clofazimina) que foi utilizado até 2005-2006, quando a clofazimina foi

substituída por pirazinamida (DALCOLMO, 2012).

Os casos de tuberculose multirresistente do Brasil vêm sendo notificados desde 2004 em um sistema de informação disponível em tempo real na internet. A primeira versão desse sistema foi utilizada para notificar unicamente casos de multirresistência (Sistema de Vigilância Epidemiológica para Tuberculose Multirresistente), onde foram armazenados dados de identificação, acompanhamento, exames complementares e desfecho de todos os pacientes. Já em meados do ano de 2010, esse sistema foi aperfeiçoado para permitir a inclusão de todos pacientes tratados com esquemas para resistência, esquemas especiais, e pacientes tratados para micobacterioses não tuberculosas, tendo esta nova versão recebido o nome de Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) (BRASIL, 2010b).

Nesse sistema de informação há registro de casos de multirresistência desde o ano de 1994. O uso da cultura e teste de sensibilidade no Brasil não é universal. A cultura para micobactérias com identificação da espécie é indicada principalmente em pacientes com suspeita de doença e baciloscopias negativas. O teste de sensibilidade é indicado nos contatos de tuberculose resistente, em pacientes com tratamento prévio de tuberculose, imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV, pacientes com falência ao esquema básico, e populações de risco como profissionais de saúde, população privada de liberdade (BRASIL, 2010a).

No Brasil, é considerado caso confirmado de TBDR quando o diagnóstico é confirmado por cultura e identificação de *Mycobacterium tuberculosis*, e teste de sensibilidade, com resistência a (rifampicina + isoniazida) e mais um fármaco. E caso provável quando existe falência ao esquema de retratamento (esquema III) com sensibilidade a rifampicina ou isoniazida (CÂMARA et al., 2016).

Destacam-se como principais fatores relacionados à resistência (CÂMARA et al., 2016):

- a) utilização inadequada dos medicamentos (falta de adesão do paciente ao tratamento; irregularidade no uso das medicações; uso incorreto das medicações gerando subdoses);
- b) absorção intestinal deficiente dos medicamentos (síndromes disabsortivas, parasitoses e AIDS);
- c) prescrição medicamentosa de forma inadequada (utilização equivocada dos esquemas padronizados pelo ministério da saúde (MS); falta de

suspeição de resistência primária, avaliação inadequada da história de contatos; adição de outros medicamentos anti-tuberculose a esquemas ineficazes de forma arbitrária, sem teste de sensibilidade e sem um bom histórico terapêutico);

d) falta ou falha na provisão e distribuição dos medicamentos padronizados.

Os tipos de resistência são classificados como:

**Resistência natural:** surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo (MARQUES et al., 2017).

**Resistência primária:** verifica-se em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes (MARQUES et al., 2017).

**Resistência adquirida ou secundária:** verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos (MARQUES et al., 2017).

Os padrões de resistência aos fármacos antituberculose, podem ser:

**Monorresistência:** resistência a um fármaco antituberculose (MICHELETTI et al., 2014).

**Polirresistência:** resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto a associação rifampicina e isoniazida (MICHELETTI et al., 2014).

**Multirresistência (TBMDR):** resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida (MICHELETTI et al., 2014).

**Resistência extensiva (TBXDR):** resistência a rifampicina e isoniazida acrescida a resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina) (MICHELETTI et al., 2014).

As apresentações clínicas da TBDR são:

**Pulmonar:** forma clínica mais frequente e acomete exclusivamente os pulmões (BRASIL, 2010a).

**Pulmonar + Pleural:** forma clínica que acomete simultaneamente os pulmões (descrição anterior) e a pleura e que se apresenta radiologicamente como espessamento ou derrame pleural uni ou bilateral (BRASIL, 2010a).

**Extrapulmonar:** No Brasil, as formas extrapulmonares podem atingir 20% dos casos de TB conhecidos. Entretanto, esta proporção, nos pacientes portadores de HIV/Aids, pode ultrapassar 40% dos casos. Do ponto de vista fisiopatológico, a TBDR pode acometer qualquer órgão ou tecido humano e os doentes apresentarem

sinais e sintomas compatíveis com o sistema acometido. As formas extrapulmonares mais frequentes são: pleural, ganglionar periférica, geniturinária, óssea e meníngea (BRASIL, 2010a).

**Disseminada:** Denomina-se TBDR disseminada aquela que acomete um sítio torácico (pulmonar, pleural ou ganglionar) e um extratorácico simultaneamente, ou dois sítios extratorácicos simultaneamente, aquela detectada por hemocultura, aspirado ou biópsia de medula óssea (BRASIL, 2010a).

Brasil (2010a) alerta que alguns grupos de doentes são suspeitos para o desenvolvimento de multirresistência, são eles:

- a) falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB;
- b) indicação de retratamento (retorno por recidiva ou após o abandono);
- c) contato com portador de TBMDR (intra ou extradomiciliar);
- d) portadores do vírus HIV/aids;
- e) internados em hospitais gerais em contato com pacientes com TB;
- f) profissionais de saúde;
- g) situações de confinamento (presídios, asilos, albergues, hospitais psiquiátricos ou outras);
- h) faltoso contumaz e/ou os que tratam, sabidamente, de modo irregular.

Para os casos que se encaixarem como suspeitos recomenda-se a solicitação de baciloscopia de escarro e cultura para micobactérias (duas amostras) com identificação da espécie e teste de sensibilidade às drogas antituberculose, (BRASIL, 2011b).

#### 4.5.2 Diagnóstico

A radiografia do tórax, a baciloscopia do escarro (pelo menos três amostras e uma deve ser coletada antes do desjejum) e a cultura em meio líquido, com posterior teste de sensibilidade aos fármacos são recomendadas como métodos padrão para o diagnóstico de TB ativa (BRASIL, 2014b; NICE, 2011).

A baciloscopia (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente) é um método de baixo custo e relativamente simples; contudo, apresenta baixa sensibilidade - em torno de 65% e necessita de recursos humanos habilitados e experientes. A metodologia para o diagnóstico laboratorial de TB resistente pode ser classificada em: fenotípica (baseada na cultura de crescimento na presença de fármacos) ou

genotípica (identificação de presença de mutação de resistência) (LEMOS; MATOS, 2013).

A metodologia fenotípica, conhecida como teste de susceptibilidade aos fármacos antituberculose (FATB) e realizada por meios líquido ou sólido, é amplamente utilizada no mundo e no Brasil (LEMOS; MATOS, 2013). No entanto, a utilização de cultura em meio sólido é mais custo efetivo aos países mais pobres, o que é feito no Brasil. O Ministério da Saúde (MS), nos últimos anos, vem ampliando o processo de descentralização da cultura de escarro para micobactéria em meio sólido e ampliando a realização de cultura automatizada, realizada atualmente em 13 Unidades da Federação (BRASIL, 2014a).

Ensaio de liberação de interferon gama e teste tuberculínico não têm nenhum papel no diagnóstico de doença ativa; contudo, são utilizados para diagnóstico de infecção latente. Testes de amplificação de ácidos nucléicos, exames de imagem e histopatológico são complementares ao diagnóstico (ZUMLA et al., 2013; NICE, 2011).

O padrão para teste de susceptibilidade aos fármacos de primeira linha é um sistema automatizado de cultura líquida, que requer de quatro a 13 dias para o resultado (LEMOS; MATOS, 2013; ZUMLA et al., 2013). Em contrapartida, há os ensaios moleculares comerciais que podem fornecer resultados em 24 horas. O ensaio Xpert®MTB/RIF dentro de duas horas fornece o resultado para resistência à R, importante principalmente em áreas de elevada prevalência de resistência aos FATB (BRASIL, 2014b). Tendo em vista a rapidez no diagnóstico, essa metodologia está sendo implantada nos serviços públicos do Brasil. No entanto, há que se ressaltarem as limitações quanto à sensibilidade, custo, necessidade de estruturação de serviços, treinamento de pessoal, dentre outros. No tocante à sensibilidade, modificações nesse ensaio foram introduzidas no intuito de reduzir resultados falsos positivos para resistência à rifampicina (BRASIL, 2014a). Outros testes para avaliar resistência incluem: MODS (observação microscópica de susceptibilidade às drogas), nitrato-redutase e redutase colorimétrica (O'GRADY et al., 2011).

Tendo em vista que a maioria desses testes não está disponível nos países onde a TB é endêmica, estima-se que apenas 10% dos casos de TBMR sejam diagnosticados adequadamente e, apenas, metade desses recebam o tratamento adequado (ZUMLA et al., 2013).

Vale ressaltar que a atenção básica tem papel fundamental para o diagnóstico oportuno e o acompanhamento do paciente até a cura. Por seu elevado grau de descentralização, está próxima ao usuário e tendo condições mais favoráveis de construir vínculo de confiança (BRASIL, 2014b). Todavia, pacientes com suspeita de TB resistente devem ser encaminhados à atenção terciária para diagnóstico preciso e tratamento adequado.

#### 4.5.3 Tratamento

Com base nessa intrincada dinâmica da resistência no *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, a OMS recomenda que os esquemas de tratamento da tuberculose sejam compostos de no mínimo de três ou quatro medicamentos. As drogas de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina) são as utilizadas na composição dos esquemas para tratamento da inicial da tuberculose. O esquema básico recomendado pela OMS e utilizado no Brasil atualmente é composto de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, utilizados durante dois meses (fase intensiva), e rifampicina e isoniazida durante mais quatro meses (BRASIL, 2011b).

Os manuais de recomendação para o tratamento dos casos de TBDR são baseados, de modo geral, na experiência do manejo clínico com fármacos de segunda linha, utilizados no tratamento da TB ou de outras micobacterioses, em estudos observacionais e no resultado *in vitro* dos testes de sensibilidade (TS), uma vez que poucos ensaios clínicos têm sido conduzidos com esta finalidade (AHUJA et al., 2012).

O tratamento de TBDR, geralmente, é mais longo e tóxico que o tratamento convencional da TB, além de ser menos efetivo. A taxa de sucesso varia de 55% a 65%, e o tratamento é baseado na combinação de pelo menos quatro fármacos, aos quais, os isolados de *Mtb* devem ser sensíveis. Em alguns casos, quando a efetividade dos medicamentos for imprecisa ou o padrão de resistência for duvidoso, possivelmente serão necessários mais de quatro fármacos para compor o esquema terapêutico (AHUJA et al., 2012).

O tempo de tratamento de TBDR é três ou quatro vezes maior que o tempo necessário para o tratamento dos casos novos de TB (de 18 meses, podendo se estender por 24 meses); requer o uso de fármacos de segunda linha, que, apesar

de apresentarem maior espectro de ação farmacológica, são menos específicos contra o *Mtb*, acarretando maior possibilidade de eventos adversos e, conseqüentemente, menor taxa de sucesso no tratamento, além de serem muito mais dispendiosos, pelo menos 100 vezes mais que o tratamento básico com fármacos de primeira linha (WHO, 2015a).

#### 4.5.3.1 Monorresistência e polirresistência

A utilização de esquemas básicos para tratar indivíduos com mono ou polirresistência, vem sendo associado ao risco de recidiva, falência e ao desenvolvimento de multirresistência. As recomendações para o tratamento dessas situações baseiam-se nos princípios da microbiologia e terapêutica da TB, estudos observacionais e experiência de especialistas (BRASIL, 2011a).

O esquema recomendado pelo MS em Brasil (2011b) é o seguinte:

Figura 1 – Conduta frente a mono e polirresistência

Padrão de resistência	Esquema indicado	Observações
Isoniazida	2RZES/4RE	-
Rifampicina	2HZES/10 HE	A estreptomicina poderá ser substituída por uma Fluoroquinolona, que será utilizada nas duas fases do tratamento.
Isoniazida e pirazinamida	2RESO/7REO	A Levofloxacina poderá substituir a Ofloxacina
Isoniazida e etambutol	2RZSO/7RO	A Levofloxacina poderá substituir a Ofloxacina
Rifampicina e pirazinamida	3HESO/9HEO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva. A fase de manutenção pode também ser prolongada por 12 meses.
Rifampicina e etambutol	3HZSO/12HO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.
Isoniazida, pirazinamida e etambutol	3RSOT/12ROT	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.

Fonte: Brasil (2011b).

#### 4.5.3.2 Multirresistência (TBMDR)

Um esquema de tratamento da TBDR deve ser composto no mínimo por quatro drogas efetivas e que preferencialmente não tenham sido usadas anteriormente. Quando a eficácia do tratamento é baixa e ou o padrão de resistência é duvidoso, se faz necessário o uso de mais de quatro medicações. Existem

atualmente cinco grupos de fármacos disponíveis para o tratamento da multirresistência, são eles (MENDES et al., 2014):

Grupo 1: medicamentos orais de primeira linha – isoniazida, rifampicina, etambutol, e pirazinamida – são as drogas mais poderosas e bem toleradas. No caso da resistência a associação de isoniazida e rifampicina, as outras duas podem ser usadas.

Grupo 2: medicamentos injetáveis – estreptomicina (1ª linha), amicacina, capreomicina e canamicacina (2ª linha). Estes são obrigatórios na composição do esquema terapêutico, por serem de baixo custo, boa disponibilidade e terem melhores efeitos. O medicamento de escolha é a estreptomicina. Em casos em que este medicamento já tenha sido usado, mesmo com sensibilidade comprovada, deve ser substituído pela amicacina ou pela capreomicina.

Grupo 3: fluoroquinolonas – ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina, também obrigatórios na composição terapêutica para a TBMR. A levofloxacina é a medicação priorizada em relação amoxicifloxacina, pela maior experiência no seu uso.

Grupo 4: medicamentos orais de 2ª linha – tirizidona ou cicloserina, etionamida ou protionamida e ácido paraminossalisílico – PAS. A terizidona é a medicação de escolha, pela sua boa tolerância, baixa frequência de efeitos adversos e pela experiência do seu uso no Brasil.

Grupo 5: Medicamentos de eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina – clofazimina, linezolida, amoxicilina/clavulanato, tiacetazona, imipenen, isoniazida em altas doses e claritromicina. São indicados em condições especiais e individualizados para os casos de resistência extensiva por centros de referência ou por profissionais com experiência em casos de resistência.

São cabíveis algumas recomendações (DALCOLMO, 2012):

- a) A duração do tratamento de TBDR é de 18 a 24 meses a depender da curva de negatificação bacteriológica. Deve-se levar em conta também a evolução clínica e radiológica. Indivíduos com baciloscopia e/ou cultura positiva ao final do primeiro semestre de tratamento deverão continuar até o 24º mês;
- b) Todos os casos devem ser notificados ao Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose, adotado no Brasil;
- c) Esses casos devem ser tratados e acompanhados em centros de referência, por equipe multidisciplinar, de profissionais especializados.

Durante a primeira etapa, fase intensiva, o doente deve ser internado em hospitais gerais ou especializados, desde que sejam adotadas as medidas de biossegurança necessárias;

- d) A tomada da medicação deve ser supervisionada diariamente durante todo o tratamento. A participação da atenção básica é fundamental.

O esquema de TBDR é indicado para os casos de resistência a R e H, ou R e H e a mais um fármaco de primeira linha, falência ao esquema básico, intolerância a dois ou mais medicamentos do esquema básico (DALCOLMO, 2012).

Figura 2 – Esquema de tratamento para TBDR

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	> 50kg	
2 S5ELZT Fase intensiva 1a etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	2
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mmg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
4 S3ELZT Fase intensiva 2a etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500 mg/dia	750mg/dia a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	12
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	

Fonte: Brasil (2011b)

#### 4.5.3.3 Extensivamente resistente (TBXDR)

São muitas as dificuldades para o tratamento dessa forma clínica, devido a limitação de alternativas farmacológicas, inclusive com risco de resistência cruzada entre elas. O PNCT/MS faz as seguintes recomendações em Brasil (2011a):

- a) Usar qualquer medicamento do grupo 1 com eficácia comprovada;
- b) Os medicamentos injetáveis (grupo 2), se sensíveis, devem ser utilizados por 12 meses ou por todo o tratamento, se possível;
- c) Utilizar a capreomicina para os casos com resistência aos Aminoglicosídeos;
- d) Usar as gerações mais novas dos medicamentos do grupo 3 (Fluoroquinolonas), como a Moxifloxacina;
- e) Os medicamentos do grupo 4 devem ser utilizados, considerando-se o seu uso prévio em esquemas anteriores e a sua disponibilidade;
- f) Usar dois ou mais medicamentos do grupo 5, considerando-se o uso da isoniazida em altas doses, se o teste de sensibilidade evidenciar nível baixo de resistência a esse medicamento;
- g) Considerar o tratamento cirúrgico como adjuvante;
- h) Supervisão obrigatória;
- i) Suporte para melhorar a adesão;
- j) Controle da transmissão (biossegurança).

Assim, com o intuito de diminuir a incidência da TBDR e da tuberculose extensivamente resistente (TBXDR), a OMS elaborou um plano global de combate à doença, onde as principais ações são: fortalecer, com qualidade, as ações básicas de controle dos programas de TB e HIV/AIDS; fortalecer a rede laboratorial para facilitar o diagnóstico adequado de TBDR e TBXDR; expandir os levantamentos sobre TBDR e TBXDR para melhor a compreensão da magnitude do problema, além da associação com HIV/AIDS; desenvolver e implementar o controle da infecção; mobilizar recursos para todos os níveis (global, regional e nacional); e por último, incentivar a realização de pesquisas e o desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas (MENDES et al., 2014).

#### **4.6 Políticas de saúde para o controle da tuberculose**

Em 1993, a tuberculose passou a ser reconhecida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma emergência global. Ela foi inserida nas políticas de saúde internacionais, como as do ano 2000, quando foi definida a meta de reduzir e parar o coeficiente de incidência da doença a partir de 1990 até 2015. Essa meta foi contemplada nos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM)

da Organização das Nações Unidas (ONU) (WHO, 2015b).

Adicionalmente, a OMS divulgou, em 2006, a Estratégia Stop TB, que visava fortalecer a Estratégia *Direct Observed Therapy – Short Course* (DOTS) e reduzir em 50%, até 2015, os coeficientes de prevalência e de mortalidade em relação a 1990 (WHO, 2015a).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que, no mundo, 10,4 milhões de pessoas tiveram tuberculose em 2015, e mais de 1 milhão morreram por conta da doença. Esses resultados configuram a tuberculose como um grave problema de saúde pública, salientando-se que a OMS a reconhece como a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo, superando o HIV e a malária juntos (WHO, 2016b).

Em 2014, durante a Assembleia Mundial de Saúde, ocorreu aprovação de uma nova estratégia global para enfrentamento da doença, com metas para acabar com a tuberculose como um problema de saúde pública até o ano de 2035, o que representa o alcance de um coeficiente de incidência menor que 10/100 mil habitantes. Trata-se da Estratégia pelo fim da Tuberculose, que tem como visão “Um mundo livre da tuberculose” (WHO, 2016a).

A partir disso, o Ministério da Saúde iniciou a construção do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil (Plano Nacional), que traça estratégias com o objetivo de acabar com a tuberculose como problema de saúde pública no país até o ano de 2035, bem como definir indicadores para o monitoramento do progresso das ações empregadas (WHO, 2016b).

O Plano Nacional está baseado em três pilares, e cada pilar possui objetivos específicos para o alcance das principais metas. O Pilar 1 que trata da prevenção e cuidado integrado centrados no paciente tem por objetivos: diagnosticar, precocemente, todas as formas de tuberculose, com oferta universal de cultura e teste de sensibilidade, incluindo o uso de testes rápidos; tratar de forma adequada e oportuna todos os casos diagnosticados de tuberculose, visando à integralidade do cuidado; intensificar as atividades colaborativas TB-HIV; e fortalecer as ações de prevenção (BRASIL, 2017a).

O pilar 2, que traz as Políticas arrojadas e os sistema de apoio, objetiva : fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados (humanos, de infraestrutura e financeiros);

fortalecer a articulação intra e intersetorial para garantia dos direitos humanos e da cidadania nas ações de controle da doença; aumentar a participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença; e melhorar a qualidade dos sistemas informatizados de registro de casos para tomada de decisão mais oportuna. O pilar 3, que tem a finalidade de Intensificar a pesquisa e a inovação, possui os seguintes propósitos: estabelecer parcerias para fomentar a realização de pesquisas no país em temas de interesse para saúde pública; e promover a incorporação de iniciativas inovadoras para aprimorar o controle da tuberculose. (BRASIL, 2017a).

A implantação do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), principal ferramenta responsável pela vigilância dos casos resistentes de tuberculose no Brasil, foi finalizada em julho de 2013. Atualmente, 229 unidades de referência secundárias e terciárias utilizam o sistema que permite notificar, acompanhar e encerrar os casos com tratamentos especiais, além de controlar a distribuição dos medicamentos utilizados para esse tipo de tratamento.

O SITETB permite a classificação dos casos de tuberculose em tuberculose monorresistente, multirresistente, polirresistente ou extensivamente resistente, o que não era possível antes de 2013 com o antigo sistema (Sistema TBMR). Antes notificavam-se apenas os casos com diagnóstico confirmado ou provável de multirresistência.

A tuberculose requer atenção não somente clínica e farmacológica, isto é, não se preocupar exclusivamente com a perspectiva biológica; o que se requer é um enfoque integral, social e cultural; a análise das iniquidades sociais é ponto importante nessa complexa situação. O cenário que rodeia os pacientes com TB é de pobreza e desvantagem social, é importante conhecer as características dessa situação para que as intervenções sejam acertadas e pertinentes (MUSAYÓN et al., 2010).

No cenário de controle da Tuberculose, o enfermeiro tem importante papel, uma vez que participa de atividades de combate à doença em todas as suas fases, o que exige que esteja realmente envolvido na luta contra a mesma. Nesse papel de protagonista, O profissional da enfermagem trabalha na prevenção e controle dessa doença, o que deve ser feito planejando intervenções realmente integrais (políticas, econômicas e sanitárias), a partir do âmbito local até o internacional. (SOUSA; BALDOINO; SILVA, 2016).

#### 4.7 A enfermagem no controle da tuberculose

A participação da enfermagem no controle da TB vem de longas datas, de modo a se entrelaçar com a implantação da enfermagem profissional no Brasil. Segundo Sá (2011), a reforma sanitária conduzida pelo médico Carlos Chagas, no século XX, sob a égide da Fundação Rockefeller, instituiu a Inspeção de Profilaxia da Tuberculose. Em 1923, fundou uma escola de enfermagem e um serviço de enfermeiras, adotando como modelo o sistema Nightingale de hospital norte-americano e a enfermagem em saúde pública exercida nos Estados Unidos.

Segundo Sá (2011), as atividades desenvolvidas por aquelas enfermeiras no Brasil incluíam visitas aos domicílios, entrevistas nos dispensários, cuidados aos doentes acamados, orientações sobre a doença e seu tratamento. Esse serviço permaneceu até os anos 40, quando houve a retirada das profissionais do serviço federal, o que causou uma crise de considerável declínio no primeiro modelo de enfermagem em saúde pública do país.

Em relação ao tratamento ambulatorial da tuberculose, Takahashi (2011) ressaltam algumas ações de vigilância epidemiológica que podem ser desenvolvidas pelas equipes de saúde da família: identificação de casos, elaboração de um diagnóstico situacional da doença na sua região, identificação dos determinantes e condicionantes da ocorrência da doença, intervenção e avaliação dos impactos das ações e revisão da organização dos serviços, além de ações já estabelecidas para prevenção e controle.

Estudo realizado por Musayón et al (2010) abordam o potencial papel da enfermagem frente à problemática da TB, vislumbrando as dimensões políticas e operativas do trabalho da enfermagem. Os resultados mostram que o enfermeiro desenvolve ações diversificadas, como atividades educativas, aplicação da vacina BCG, avaliação do doente no contexto biopsicossocial, ensino, ou seja; ações que se estendem da promoção à saúde até a docência.

Na mesma pesquisa Musayón et al (2010) afirmam que o profissional de enfermagem deve assumir o protagonismo nas ações de prevenção e controle da TB, por meio de intervenções integrais nas áreas políticas, econômicas e sanitárias, do âmbito local ao internacional.

Trazendo para a área da assistência hospitalar à doentes de TB resistente, Duarte et al. (2012) destacam que a enfermagem tem papel essencial na

implementação de normas de controle de infecção hospitalar por interagir durante muito mais tempo com eles. Ressaltam ainda que a equipe deve realizar atividades educativas relacionadas à TB, proporcionando educação ampla e contínua em saúde no tocante à transmissão, prevenção e controle do *Mycobacterium tuberculosis* resistente.

Quanto ao amparo legal do exercício da enfermagem, os princípios fundamentais do Código de Ética de Enfermagem, Resolução COFEN 311/2007, evidenciam que “O profissional de enfermagem atua na promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde, com autonomia e em consonância com os preceitos éticos e legais”. Assim respaldado, no programa de controle da tuberculose, o enfermeiro desenvolve ações de promoção à saúde, evitando que pessoas suscetíveis adoeçam, previne a doença executando medidas de interrupção de sua transmissão na comunidade, recupera a saúde ao tratar oportuna e adequadamente os doentes e os reabilita quando organiza o apoio a partir de suas necessidades individuais (WILLIAMS, 2008).

O MS, em Brasil (2011b) reconhece que a enfermagem é uma “categoria fundamental” para o direcionamento das atividades de saúde pública voltadas para o controle da TB em todo o País. É de tamanha importância que suscitou a elaboração de um protocolo específico para as atividades da enfermagem no âmbito da atenção básica. O seu conteúdo é direcionado à sistematização das ações com vistas a assegurar o acompanhamento do tratamento, evitar o abandono, a recidiva, a falência e a resistência bacilar, ou seja; alcançar o sucesso do tratamento.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de estudo e local**

Realizou-se um estudo transversal analítico retrospectivo dos casos de TBDR ocorridos no Estado do Maranhão no período de 2010 a 2015.

O Estado do Maranhão faz parte da macrorregião Nordeste do Brasil. Atualmente apresenta população de 6.954.036 habitantes, ocupa uma área de 331.937,450 Km<sup>2</sup> e densidade demográfica 19,81 hab./Km<sup>2</sup>. Limita-se ao norte com o Oceano Atlântico, ao leste com o estado do Piauí, ao sul e sudoeste com o estado de Tocantins e ao oeste com o estado do Pará. Está dividido em 217 municípios, distribuídos em 5 mesorregiões, sendo norte, sul, leste, oeste e centro maranhense (IBGE, 2012).

### **5.2 População do estudo**

A população do estudo incluiu a totalidade dos casos de TBDR residentes no estado do Maranhão, e notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) no período de primeiro de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2015.

Considerou-se como critério de inclusão: indivíduos que apresentem qualquer tipo de resistência às drogas do tratamento antituberculose e de exclusão: os casos com informações imprecisas, incompletas e as duplicidades.

### **5.3 Coleta de dados**

Os dados referentes a TBDR foram coletados a partir do banco de dados SITETB da Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão; e os dados da TB sensível, utilizados para comparar e verificar os fatores associados à TBDR, foram coletados do SINAN da Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão. As coletas foram realizadas no período de junho a agosto de 2017.

Foram excluídas todas as variáveis que identificassem os indivíduos, resguardando-se o anonimato dos dados de identificação de cada caso, bem como retiradas as inconsistências (informações imprecisas), incompletudes (informações

incompletas) e duplicidades (dois ou mais registros para o mesmo caso) para melhor análise dos dados.

As variáveis utilizadas no estudo foram: sexo (masculino, feminino), idade em anos (faixa etária:  $\leq 20$ , 20 a 39, 40 a 59,  $\geq 60$ ), raça/cor (branco, não branco), escolaridade em anos de estudo ( $< 8$ ,  $\geq 8$ , sem informação), ocupação (profissional de saúde, autônomos/estudantes, aposentados/dona de casa, desempregado), procedência (capital do estado, municípios do estado), tipo de entrada (caso novo, recidiva, reingresso, falência ao tratamento anterior e não informado), forma clínica (extrapulmonar e pulmonar), local do contágio (intradomiciliar, instituição de saúde/social e não informado), exame anti-HIV (negativo, positivo), encerramento (tratamento completo, abandono, óbito, falência), tipo de resistência (primária, adquirida, não informado), padrão de resistência (monoresistência, multirresistência, poliresistência, resistência extensiva), resistência a ofloxacino (sensível, resistente, não informado), resistência a etambutol (sensível, resistente, não informado), resistência a amicacina (sensível, resistente, não informado), resistência a rifampicina (sensível, resistente, não informado), resistência a isoniaziada (sensível, resistente, não informado), resistência a estreptomicina (sensível, resistente, não informado), resistência a capreomicina (sensível, resistente, não informado), resistência a kanamicina (sensível, resistente, não informado), regime de tratamento (TBMR 1, TBMR2, TBMR3, TBMR4), baciloscopia de escarro (negativo, positivo), cultura de escarro (negativo, positivo), raio X (unilateral não cavitário, unilateral cavitário, bilateral não cavitário, bilateral cavitário), agravos (drogas ilícitas, alcoolismo, tabagismo, diabetes, Aids).

#### 5.4 Definições utilizadas no estudo

As definições abaixo foram utilizadas para categorizar as variáveis (BRASIL, 2011b):

- a) **Caso novo de TBDR** – caso de TB com teste de sensibilidade com padrão de multirresistência e iniciando o primeiro tratamento de TBDR;
- b) **Recidiva** – considera-se o doente que, independentemente do tempo de curado apresentar quadro clínico e radiológico compatível com TB e exames bacteriológicos confirmatórios da doença;
- c) **Reingresso**- considera-se o doente que retornar ao tratamento para

TB-DR após o abandono;

- d) **Falência ao tratamento anterior** – indivíduo que apresente duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o 12º mês de tratamento ou três culturas positivas consecutivas, após o 12º mês de tratamento, com intervalo mínimo de 30 dias.
- e) **Forma clínica Extrapulmonar** – tuberculose localizada em outro órgão diferente dos pulmões e árvore traqueobrônquica.
- f) **Forma clínica Pulmonar** – tuberculose envolvendo o parênquima pulmonar ou a árvore traqueobrônquica.
- g) **Intradomiciliar** – local onde o paciente reside.
- h) **Instituição de saúde/ social**- locais frequentados pelo paciente.
- i) **Encerramento por Cura** – tratamento completo sem evidência de falência, e com três ou mais culturas consecutivas com intervalo de 30 dias entre elas, realizadas após a fase intensiva de tratamento.
- j) **Encerramento por Abandono** - Não comparecimento do paciente à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos em tratamento diretamente observado (TDO), 30 dias após a data da última tomada das medicações.
- k) **Encerramento por Óbito** - A análise dos dados será feita com as definições de óbito da OMS, que considera óbito aquele ocorrido durante o tratamento, independentemente da causa.
- l) **Encerramento por Falência** – Término do tratamento, ou mudança no regime de pelo menos duas drogas devido a: não haver conversão da cultura até o fim da fase intensiva; reversão da cultura na fase de continuação, após ter tido conversão na fase intensiva de tratamento; evidência de resistência adquirida à quinolona ou droga injetável; reação adversa a medicamento utilizado no esquema.
- m) **Resistência Primária** – pacientes nunca tratados para tuberculose, contaminados por bacilos resistentes.
- n) **Resistência Adquirida** – pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que após exposição aos medicamentos de forma irregular, apresentam resistência na cultura.
- o) **Padrão Monorresistência** - resistência a um medicamento de primeira linha.

p) **Padrão Multirresistência** – resistência a no mínimo rifampicina e isoniazida.

q) **Padrão Polirresistência** – resistência a mais de um medicamento no teste de sensibilidade (TS).

r) **Padrão Resistência extensiva** - multirresistência e também resistência a uma fluoroquinolona e uma das três drogas injetáveis de segunda linha (capreomicina, amicacina, canamicina).

s) **TBMR 1-** composto por 3 etapas, que são:

1) **2S5EOfxZTrd** - Primeira etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: estreptomicina (S), etambutol (E) ofloxacino (Ofx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) cinco vezes por semana durante dois meses.

2) **4S3EOfxZTrd** - Segunda etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: estreptomicina (S), etambutol (E) ofloxacino (Ofx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) três vezes por semana durante quatro meses.

3) **12EOfxTrd** - Terceira etapa é a fase de manutenção, na qual o número indica o tempo de tratamento em meses, quando não há um segundo número considera-se tomar a medicação sete vezes por semana. O paciente irá tomar: etambutol (E) ofloxacino (Ofx), e terizidona (Trd) sete vezes por semana durante doze meses.

t) **TBMR2** – composto por 3 etapas, que são:

1) **2S5ELfxZTrd** - Primeira etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: estreptomicina (S), etambutol (E) levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) cinco vezes por semana durante dois meses.

- 2) **4S3ELfxZTrd** - segunda etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: estreptomicina (S), etambutol (E) levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) três vezes por semana durante quatro meses.
- 3) **12ELfxTrd** - terceira etapa é a fase de manutenção, na qual o número indica o tempo de tratamento em meses, quando não há um segundo número considera-se tomar a medicação sete vezes por semana. O paciente irá tomar: etambutol (E) levofloxacina (Lfx), e terizidona (Trd) sete vezes por semana durante doze meses.

u) **TBMR3**- composto por 3 etapas, que são:

- 1) **2Am5EOfxZTrd** - Primeira etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: amicacina (Am), etambutol (E) ofloxacino (Ofx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) cinco vezes por semana durante dois meses.
- 2) **4Am3EOfxZTrd** - Segunda etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: amicacina (Am), etambutol (E) ofloxacino (Ofx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) três vezes por semana durante quatro meses.
- 3) **12EOfxTrd** - Terceira etapa é a fase de manutenção, na qual o número indica o tempo de tratamento em meses, quando não há um segundo número considera-se tomar a medicação sete vezes por semana. O paciente irá tomar: etambutol (E) ofloxacino (Ofx), terizidona (Trd) sete vezes por semana durante doze meses.

v) **TBMR4** – composto por 3 etapas, que são:

- 1) **2Am5ELfxZTrd** - Primeira etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número

indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: amicacina (Am), etambutol (E), levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) cinco vezes por semana durante dois meses.

- 2) **4Am3ELfxZTrd** - segunda etapa da fase intensiva, na qual o primeiro número indica o tempo de tratamento em meses e o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana em que deve ser tomada a medicação. O paciente irá tomar: amicacina (Am), etambutol (E), levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (Trd) três vezes por semana durante quatro meses.
- 3) **12ELfxTrd** - terceira etapa é a fase de manutenção, na qual o número indica o tempo de tratamento em meses, quando não há um segundo número considera-se tomar a medicação sete vezes por semana. O paciente irá tomar: etambutol (E), levofloxacina (Lfx), terizidona (Trd) sete vezes por semana durante doze meses.

## 5.5 Análise dos dados

Os dados coletados do banco do SITETB e do SINAN foram salvos no aplicativo *Tabwin* versão 3.5 e exportadas para o Excel. As análises estatísticas foram realizadas no programa STATA, versão 11.0.

A prevalência foi calculada pela razão entre o número de casos de TBDR do período estudado dividido pelo número total de casos de tuberculose, multiplicado por 100. Os casos de TB sensível foram obtidos no SINAN.

Foi realizada a análise descritiva (número absoluto e frequência) dos aspectos sociodemográficos, clínico-epidemiológicos, de resistência, de diagnóstico e das agravos associados aos casos de TBDR.

Para identificar as associações entre as variáveis independentes e a TBDR (variável dependente) foi utilizado o modelo de regressão de Poisson, com ajuste robusto da variância, pois a ocorrência do evento foi superior a 10%. Inicialmente foi realizada a análise univariada, com estimativa das razões de prevalências não ajustadas, e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis cujo valor de  $p \leq 0,20$  foram incluídas no modelo de regressão de Poisson

multivariada. A seleção das variáveis foi realizada pelo método passo a passo (*stepwise*) com eliminação retrógrada de variáveis. Apenas as variáveis com valor de  $p \leq 0,05$  permaneceram no modelo final, para as quais foram estimadas *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Às categorias de referência atribuíram-se OR de 1,00. Convém ressaltar que por se tratar de um estudo transversal, optou-se pelo uso da razão de chances (OR) devido à prevalência dos casos de TBDR ser inferior a 10%, porque a OR tende a superestimar as associações e a produzir falsos positivos quando a prevalência do evento for alta (usualmente acima de 10%).

## **5.6 Aspectos éticos**

O presente projeto é um subprojeto do projeto principal intitulado “Fatores prognósticos para o desfecho da tuberculose pulmonar”. Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUUFMA, sob o parecer nº 473.975/2013.

## 6 RESULTADOS

No período de estudo foram notificados 10.944 casos de tuberculose no Estado do Maranhão; destes, 10.820 (98,9%) casos de TB sensível, sendo 1021 casos em adultos jovens (20 a 49 anos) e 124 (1,13%) casos com TBDR. Assim, a prevalência da TBDR no Maranhão, no período de 2010 a 2015 foi de 1,13%. Dos casos notificados, no período estudado, a maior prevalência ocorreu em 2014 (1,62 %) e a menor ocorreu em 2010 (0,17 %). (Figura 1).

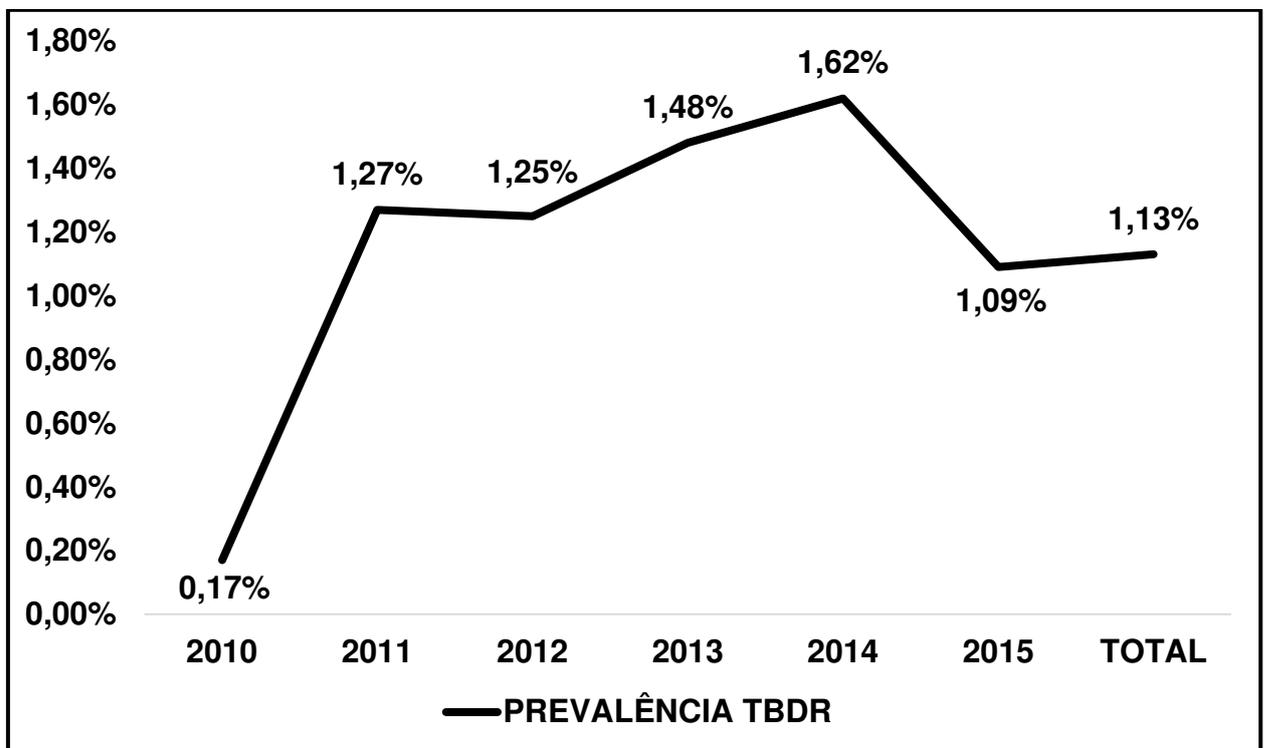


Figura 1 – Prevalência dos casos de TBDR, no Maranhão, por ano de notificação, período de 2010 a 2015.

De acordo com a Tabela 1, observou-se que a TBDR foi mais frequente no sexo masculino (63,7 %), na faixa etária de 20 a 39 anos (52,4 %), na raça/cor não branco (87,9%), na escolaridade com  $\geq 8$  anos de estudo (49,2%), na ocupação desempregado (60,5%), e na procedência capital do Estado (58,1%).

Tabela 1 – Aspectos sociodemográficos dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

Variável	*TBDR (n= 124)		***IC (95%)
	n	(%)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	45	36,3	(27,7 - 44,8)
Masculino	79	63,7	(55,1 – 72, 3)
<b>Idade (anos)</b>			
≤20	7	5,6	(1,5 – 9,7)
20 a 39	65	52,4	(43,5 – 61,3)
40 a 59	39	31,4	(23,1 – 39,7)
≥60	13	10,5	(5,0 – 15,9)
<b>Raça/cor</b>			
Branco	15	12,1	(6,3 – 17,9)
Não branco	109	87,9	(82,1 – 93,7)
<b>Escolaridade (anos)</b>			
<8	58	46,8	(40,3 – 58,1)
≥8	61	49,2	(37,8 – 55,6)
Sem informação	5	4,03	(0,5 – 7,5)
<b>Ocupação</b>			
Profissional de saúde	3	2,42	(0,3 – 5,1)
Autônomos/estudantes	21	16,9	(10,2 – 23,6)
Aposentados/dona de casa	25	20,2	(13,0 – 27,3)
Desempregado	75	60,5	(51,7 – 69,5)
<b>Procedência</b>			
Capital do Estado	72	58,1	(49,2 – 66,8)
Municípios do Estado	52	41,9	(33,1 – 50,7)
<b>Total</b>	124	100,0	

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

Em relação aos aspectos clínicos e laboratoriais dos casos de TBDR, a Tabela 2 demonstra que o tipo de entrada caso novo (73,4 %) foi o mais frequente; assim como, a forma clínica pulmonar (99,2 %). No que concerne ao local de contágio, 81,4% não tinha informação. Quanto ao resultado do exame anti-HIV, 97,6% foram negativos, e no que diz respeito ao encerramento 53,2% realizaram o tratamento completo.

Tabela 2 – Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

Variável	*TBDR (n= 124)		***IC
	n	(%)	
<b>Entrada</b>			
Caso novo	91	73,4	(65,5 – 81,3)
Recidiva	6	4,8	(1,0 – 8,7)
Reingresso	8	6,4	(2,1 – 10,8)
Falência ao tratamento anterior	17	13,7	(7,5 – 19,8)
Não informado	2	1,6	(0,6 – 3,8)
<b>Forma clínica</b>			
Extrapulmonar	1	0,8	(0,7 – 2,4)
Pulmonar	123	99,2	(97,6 – 1,0)
<b>Local do contágio</b>			
Intradomiciliar	17	13,7	(7,6 - 19,8)
Instituição de saúde /Social	6	4,8	(1,0 - 8,6)
Não informado	101	81,4	(74,5 - 88,4)
<b>Exame anti HIV</b>			
Negativo	121	97,6	(94,8 – 1,0)
Positivo	3	2,4	(0,3 – 5,2)
<b>Encerramento</b>			
Cura	66	53,2	(44,3 - 62,1)
Abandono	30	24,2	(16,5 - 31,8)
Óbito	12	9,7	(4,4 - 14,9)
Falência	16	12,9	(6,9 - 18,9)

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

No que diz respeito ao perfil de resistência dos casos de TBDR (Tabela 3), houve predominância da resistência adquirida (83,9%), e do padrão de resistência multirresistência (74,2%); a maior resistência foi registrada para isoniazida (87,1%) e rifampicina (82,3%), seguida de estreptomicina (26,6%), etambutol (25,8%), ofloxacino (9,7%), amicacina (3,2%), kanamicina (2,4%) e capreomicina (1,6%). O regime de tratamento predominante com uma taxa de 47,6% foi o TBMR 2.

Tabela 3 – Perfil da resistência dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

Variável	*TBDR (n= 124)		
	n	(%)	***IC (95%)
<b>Tipo de resistência</b>			
Primária	15	12,1	(6,3 – 17,9)
Adquirida	104	83,9	(77,3 – 90,4)
Não informado	5	4,0	(0,5 – 0,7)
<b>Padrão de resistência</b>			
Monorresistência	21	16,9	(10,2 – 23,6)
Multirresistência	92	74,2	(66,4 – 82,0)
Polirresistência	8	6,4	(2,1 – 10,8)
Resistência extensiva	3	2,4	(0,3 - 5,2)
<b>Resistência a ofloxacino</b>			
Sensível	29	23,4	(15,8 - 30,9)
Resistente	12	9,7	(4,4 - 14,9)
Não informado	83	66,9	(58,5 - 75,3)
<b>Resistência a Etambutol</b>			
Sensível	79	63,7	(55,1 - 72,3)
Resistente	32	25,8	(17,9 - 33,6)
Não informado	13	10,5	(5,0 - 15,9)
<b>Resistência a amicacina</b>			
Sensível	37	29,8	(21,7 - 38,0)
Resistente	4	3,2	(0,1 - 6,3)
Não informado	83	66,9	(58,5 - 75,3)
<b>Resistência a Rifampicina</b>			
Sensível	14	11,3	(5,6 - 16,9)
Resistente	102	82,3	(75,4 - 89,1)
Não informado	8	6,45	(2,1 - 10,8)
<b>Resistência a Isoniazida</b>			
Sensível	6	4,8	(1,0 - 8,7)
Resistente	108	87,1	(81,1 - 93,1)
Não informado	10	8,1	(3,2 - 12,9)
<b>Resistência a Estreptomicina</b>			
Sensível	80	64,5	(55,9 - 73,1)
Resistente	33	26,6	(18,7 - 34,5)
Não informado	11	8,9	(3,8 - 13,9)
<b>Resistência a capreomicina</b>			
Sensível	38	30,6	(22,4 - 38,9)
Resistente	2	1,6	(0,6 - 3,8)
Não informado	84	67,7	(59,4 - 76,1)
<b>Resistência a kanamicina</b>			
Sensível	37	29,8	(21,6 - 38,00)
Resistente	3	2,4	(0,3 - 5,1)
Não informado	84	67,7	(59,4 - 76,1)
<b>Regime de tratamento</b>			
TBMR 1	13	10,5	(5,0 - 15,9)
TBMR 2	59	47,6	(38,7 - 56,5)
TBMR 3	12	9,7	(4,4 - 14,9)
TBMR 4	15	12,1	(6,3 - 17,9)
Não informado	25	20,2	(13,0 - 27,3)

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

Com referência aos exames diagnósticos da TBDR, 91,1 % dos casos foram positivos na baciloscopia; assim como, 95,2% foram positivos para cultura de escarro. Além de que a forma unilateral cavitária (resultado de exame de raio x) foi mais frequente com uma taxa de 48,4% (Tabela 4).

Tabela 4 – Descrição dos exames de diagnóstico realizados pelos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

Variável	*TBDR (n= 124)		***IC
	n	(%)	
<b>Baciloscopia de escarro</b>			
Negativo	11	8,9	(3,8 – 13,9)
Positivo	113	91,1	(86,0 – 96,2)
<b>Cultura de escarro</b>			
Negativo	6	4,8	(1,0 - 8,6)
Positivo	118	95,2	(91,3 - 98,9)
<b>Raio X</b>			
Unilateral não cavitária	17	13,7	(7,6 - 19,8)
Unilateral cavitária	60	48,4	(39,5 -57,3)
Bilateral não cavitária	18	14,5	(8,2 - 20,8)
Bilateral cavitária	29	23,4	(15,8 - 30,9)

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

Para fazer as associações foram excluídos 5 casos dos 124 casos de TBDR devido à falta de informações sobre todas as variáveis selecionadas. Da mesma forma, utilizou-se apenas 1021 casos de TB sensível que foram os equivalentes aos adultos jovens (20 a 49 anos). Na análise não ajustada as variáveis que se apresentaram associadas à TBDR (Tabela 5) foram: escolaridade com < 8 anos (IC 95% = 0,31- 0,64; OR= 0,44;  $p < 0,001$ ), a entrada por retratamento (IC 95% = 1,71- 3,84; OR= 2,56;  $p < 0,001$ ), o encerramento não cura (IC 95% = 2,15- 4,41 OR= 3,08;  $p < 0,001$ ), a baciloscopia de escarro positiva (IC 95% = 2,66 - 9,73; OR= 5,09;  $p < 0,001$ ), o exame aniti HIV positivo (IC 95% = 0,08- 0,79; OR= 0,25;  $p = 0,019$ ), ter diabetes (IC 95% = 0,17- 1,02; OR= 0,42;  $p = 0,057$ ), ter Aids (IC 95% = 0,09- 0,91; OR= 0,29;  $p = 0,035$ ), e usar drogas ilícitas (IC 95% = 1,01- 2,71; OR= 1,66;  $p = 0,043$ ) apresentaram-se associados à TBDR.

Tabela 5 - Análise não ajustada dos fatores associados aos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

Variável	TUBERCULOSE			
	SENSÍVEL (n=1021) n (%)	*TBDR (n=119) n (%)	OR (IC 95%)	p-valor
	1021 (89,6)	119 (10,4)		
<b>Sexo</b>				
Feminino	326 (88,4)	43 (11,6)	1	
Masculino	695 (90,3)	76 (9,8)	0,84 (0,58 – 1,22)	0,380
<b>Idade (anos)</b>				
≤39	511 (87,9)	70 (12,1)		
40 a 59	343 (90,3)	37 (9,7)	0,80 (0,54 – 1,20)	0,295
≥ 60	167 (93,3)	12 (6,7)	0,55 (.3016185 – 1,02)	0,061
<b>Raça/cor</b>				
Branco	116 (88,5)	15 (11,4)	1	
Não branco	905 (89,7)	104 (10,3)	0,90 (0,52 – 1,54)	0,703
<b>Escolaridade (anos)</b>				
<8	283 (82,9)	58 (17,0)	1	
≥8	738 (92,4)	61 (7,6)	0,44 (0,31 – 0,64)	<0,001
<b>Entrada</b>				
Caso novo	910 (91,3)	87 (8,73)	1	
Retratamento	111 (77,6)	32 (22,4)	2,56 (1,71 – 3,84)	<0,001
<b>Forma</b>				
Extrapulmonar	42 (97,6)	1 (2,33)		
Pulmonar	979 (89,2)	118 (10,76)	4,62 (0,64 – 33,10)	0,127
<b>Encerramento</b>				
Cura	816 (92,9)	62 (7,1)		
Não cura	205 (78,2)	57 (21,7)	3,08 (2,15 – 4,41)	<0,001
<b>Baciloscopia de escarro</b>				
Negativo	353 (97,2)	10 (2,7)		
Positivo	668 (85,9)	109 (14,0)	5,09 (2,66 – 9,73)	<0,001
<b>Exame anti HIV</b>				
Negativo	918 (88,7)	116 (11,2)		
Positivo	103 (97,2)	3 (2,8)	0,25 (0,08 – 0,79)	0,019
<b>Agravo alcoolismo</b>				
Não	888 (90,2)	96 (9,7)		
Sim	133 (85,2)	23 (14,7)	1,51 (0,96 – 2,38)	0,075
<b>Agravo Diabetes</b>				
Não	918 (88,9)	114 (11,1)		
Sim	103 (95,4)	5 (4,6)	0,42 (0,17 – 1,02)	0,057
<b>Agravo Aids</b>				
Não	931 (88,9)	116 (11,1)		
Sim	90 (96,7)	3 (3,2)	0,29 (0,09 – 0,91)	0,035
<b>Agravo Tabagismo</b>				
Não	878 (89,3)	105 (10,7)		
Sim	143 (91,1)	14 (8,9)	0,83 (0,47 – 1,46)	0,526
<b>Agravo drogas</b>				
Não	923 (90,2)	100 (9,8)		
Sim	98 (83,7)	19 (16,2)	1,66 (1,01 – 2,71)	0,043

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

Após o ajuste do modelo as variáveis que mantiveram associadas à TBDR (Tabela 6) foram: a escolaridade < 8 anos (IC 95% = 0,32- 0,66; OR= 0,46;  $p < 0,001$ ), a entrada retratamento (IC 95% = 1,05- 2,48; OR= 1,61;  $p = 0,030$ ), o encerramento não cura (IC 95% = 2,01- 4,35 OR= 2,96;  $p < 0,001$ ), e a baciloscopia de escarro positiva (IC 95% = 2,26 - 8,87; OR= 4,47;  $p < 0,001$ ) mantiveram-se associadas à TBDR.

Tabela 6 - Análise ajustada dos fatores associados aos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) notificados no Estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

<b>TUBERCULOSE TBDR</b>		
<b>Variável</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Escolaridade</b>		
≥8 anos	1	
<8 anos	0,46 (0,32 – 0,66)	<0.001
<b>Entrada</b>		
Caso novo	1	
Retratamento	1,61 (1,05 – 2,48)	0,030
<b>Encerramento</b>		
Cura	1	
Não cura	2,96 (2,01 – 4,35)	<0.001
<b>Baciloscopia de escarro</b>		
Negativo	1	
Positivo	4,47 (2,26 – 8,87)	<0.001

\*Tuberculose drogarresistente \*\*\*Intervalo de Confiança

## 7 DISCUSSÃO

A tuberculose no Estado do Maranhão mantém-se como um problema de saúde pública e os casos de drogaresistentes contribuem para o agravamento desse problema, com uma prevalência de 1,13%. Tal prevalência situa-se abaixo da encontrada no Brasil, no período de 1995 a 1997 (10,6%). Diante disso, acredita-se que esta diferença pode ser tanto a explicada devido ao período do estudo, e também por ocasião de possíveis falhas ocorridas durante o tratamento da TB sensível, quando não se faz a detecção precoce de falência de tratamento (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014). Além disso, outros fatores podem contribuir para essas variações como o momento epidemiológico, a qualidade dos serviços e até mesmo a qualidade dos sistemas de informação (FIUZA DE MELO, 2010).

Os resultados do presente estudo apontaram a entrada por retratamento, ter encerramento por não cura e baciloscopia positiva como fatores que aumentam a chance do desenvolvimento da TBDR.

Um dos maiores desafios nos dias de hoje, para o controle da TBDR no Brasil, são os casos de retratamento. Esse grupo, formado pelos casos de recidiva e reingresso apresenta maior chance de desenvolver um desfecho desfavorável para a doença. Poucos estudos investigam a questão do retratamento, o qual se apresenta como um indicador importante para monitoramento do Programa Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT), pois permite identificar o desempenho do programa em relação ao resgate dos casos (CÂMARA et al., 2016). Micheletti et al. (2014), em Porto Alegre, também encontrou o retratamento associado à ocorrência de TBDR.

A condição de encerramento por não cura também está associada à TBDR. Isso se deve ao abandono do tratamento pelo paciente, considerado o maior obstáculo para a cura da TBDR. Diversos fatores podem contribuir para isso, tais como: a relação profissional-paciente, o preconceito, a não aceitação da doença, a predominância de adultos jovens, o uso da medicação por tempo insuficiente e/ou de forma incorreta (BASTA et al., 2013). Há necessidades de se adotar estratégias especiais de acompanhamento dessa clientela, buscando reduzir essa taxa de abandono.

A baciloscopia de escarro positiva foi outra variável associada com a

TBDR. Concordando com aos achados de Coelho et al. (2012), quando observaram que a baciloscopia de escarro foi realizada na maioria dos casos notificados, e a grande maioria dos resultados foi positivo. Semelhante também aos achados de Augusto et al. (2013) que afirmam que a baciloscopia é o principal método de diagnóstico da TBDR, é um exame de fácil execução e baixo custo, útil para a cobertura de pacientes sintomáticos respiratórios, o que justifica o grande número de solicitação desse teste. A baciloscopia é recomendada também para acompanhar mensalmente o tratamento (PIRES et al., 2014).

O grau de escolaridade < 8 anos de estudo apresentou-se como fator de proteção para o adoecimento por TBDR. Este resultado é oposto ao encontrado na literatura. É diferente dos achados de Mendes et al. (2014) que demonstram que a baixa escolaridade reflete a precariedade de um conjunto de condições socioeconômicas que acentuam a vulnerabilidade às doenças como a TBDR, contribuindo para o aumento da incidência e para menor assimilação do tratamento.

Embora a presença do agravo Aids tenha aparecido como fator de proteção para o adoecimento por TBDR, após o ajuste não apresentou associação com a doença. Todavia, a literatura afirma que na Aids ocorre um progressivo comprometimento da imunidade celular, favorecendo o desenvolvimento da TBDR. A imunodeficiência pode facilitar a reinfecção exógena e a ativação endógena. Além dos esquemas de tratamento tanto da Aids quanto da TBDR que apresentam vários efeitos colaterais, contribuindo assim para o abandono do tratamento (COUTINHO, 2016).

O exame anti HIV também apareceu como fator de proteção para o adoecimento por TBDR, contudo após o ajuste não apresentou associação com a doença. Este fato pode ser explicado porque todos os casos de TBDR realizaram o exame e somente três apresentaram positividade. Por outro lado, Bammann et al. (2010), também, não encontrou associação entre TBDR e infecção por HIV.

Observou-se que embora a diabetes não tenha apresentado associação com a TBDR, pacientes com diabetes e que desenvolveram TBDR apresentam pioras clínicas mais rápidas e significativas do que pacientes não diabéticos (PEREIRA et al, 2016). Esse dado aponta para a necessidade de se diagnosticar a diabetes em pacientes com TBDR, para que se possa ter uma assistência direcionada às especificidades do caso. O uso de drogas ilícitas também não apresentou associação após o ajuste, com a TBDR. Segundo Cassiano (2014)

muitos autores pesquisaram esse problema, mas poucos encontraram associação significativa com a TBDR.

Os resultados demonstram que a TBDR incidiu mais no sexo masculino, na fase adulta, semelhante a outro estudo (MEIRELES; CHIRINOS, 2011). A desigualdade de gênero pode ser causada por fatores econômicos, culturais e sociais relacionados à exposição. Provavelmente, os homens estão mais expostos ao bacilo devido as próprias condições de trabalhos vividas por eles (FERREIRA; GONÇALVES, 2012). Além disso, as mulheres apresentam uma maior preocupação quanto à saúde, diferentemente dos homens, que possuem a percepção de que são imunes aos agravos. Desta forma, a busca pelo serviço de saúde acontece quando eles já apresentam os sintomas da doença (CAMPOS et al., 2014). Sem contar com a incompatibilidade entre o horário de funcionamento dos serviços de saúde e o horário de trabalho, associados ao risco de perder o emprego por absenteísmo decorrente do adoecimento; também impossibilitam o homem de procurar assistência à saúde. (SILVA; MONTEIRO; FIGUEIREDO, 2011).

Quanto à faixa etária, observou-se que a TBDR foi mais frequente em adultos jovens, o que está em concordância com resultados de outros estudos (BRASIL, 2011a; WHO, 2014; AUGUSTO et al., 2013).

Em Moçambique, elevado número de homens, em idade produtiva, trabalham nas minas sul-africanas, as quais constituem um ambiente de alto risco de TBDR e outras doenças infecciosas. Esses homens muitas vezes retornam a seu país de origem sempre que adoecem, aumentando assim o risco de infecção em suas esposas e contatos próximos. O fato de que a faixa etária mais afetada é a dos indivíduos em idade produtiva deve-se ao fato de que muitos desses indivíduos, em busca de melhores salários e, conseqüentemente, melhores condições de vida, trabalham confinados nas minas supracitadas (PIRES et al., 2014). Isso demonstra que a TBDR afeta fortemente a população economicamente ativa, contribuindo assim para aumentar o ônus que a doença impõe ao setor público e à sociedade (STIVAL; CAROL; CARDOSO, 2016).

A raça/cor não branca foi predominante nos casos de TBDR. No Maranhão, de acordo com os dados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio (PNAD), realizada em 2013, o perfil predominante na população maranhense é de não branco (IBGE, 2015b). Ainda devemos considerar que a variável avaliada “Raça/cor” nos sistemas de informação sobre TB (SINAN e

SITETB) é um dado baseado no auto relato dos pacientes e que sofre interferência direta da percepção do indivíduo sobre sua cor. Entretanto, Mendes et al. (2014) acham não haver relação entre a cor e a ocorrência de TBDR e que essas variações estão relacionadas à miscigenação étnica da população da área onde se realiza o estudo.

Em relação à ocupação, a maior frequência encontrada foi de desempregados. Resultados semelhantes foram registrados por Loreiro et al. (2014), onde afirmam que a dificuldade socioeconômica é um fator interligado ao adoecimento e ao abandono do tratamento, ou seja, os menos favorecidos em termos salariais enfrentam dificuldades financeiras que repercutem sobre o padrão de vida, condições de moradia, alimentação e nutrição, provocando o desequilíbrio no seu estado de saúde, o que favorece o adoecimento pela TBDR.

É importante relatar que 2,42% dos casos eram profissionais de saúde. Pearson et al. (1992) realizaram estudo comparativo entre profissionais de saúde que atendiam doentes de TB sensível e de TBDR, e os resultados revelaram que houve maior taxa de conversão do teste tuberculínico entre os profissionais que se expuseram aos doentes de TBDR, concluindo que a transmissibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* é maior entre os doentes de TBDR, dada a menor eficácia do tratamento, maior tempo de internação e de eliminação de bacilos.

No que se refere à procedência entre os casos que apresentaram registro de TBDR, a maioria foi proveniente de São Luís, capital do Estado. A capital do Estado apresenta determinantes sociais que favorecem o surgimento e a transmissão da TBDR. Farga e Caminero (2011) afirmam que a maior incidência de casos de TBDR em centros urbanos é causada pela maior concentração de pessoas e condições de vida precarizadas. Resultados semelhantes, ao nosso estudo, foram registrados por Mendes et al. (2014), em Teresina – Piauí, no qual a maioria dos doentes (75,9%) era da capital do Estado, e por Ferreira (2011) em que a maioria era da região metropolitana de São Paulo.

Referente ao tipo de entrada a TBDR foi diagnosticada como caso novo em sua maioria. Micheletti et al. (2014), em Porto Alegre, encontraram resultados semelhantes. Menezes et al. (2013) destacam que esse achado pode estar relacionado com a baixa qualidade dos serviços de saúde, seja pela incapacidade de descobrir os casos da doença na população ou por não oportunizar um acompanhamento adequado, contribuindo para o abandono e a falência de

tratamento, fatores que tem sido registrados como determinantes da resistência adquirida.

Quanto à forma clínica, quase a totalidade dos casos era portador da forma pulmonar. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Ferreira (2011) e, Almeida, Barbosa e Almeida (2014) com percentuais de 97,3% e 92,4% respectivamente. Corroborando os achados do presente estudo, explica-se que por ser o pulmão o primeiro órgão a ser atingido pelo *Mycobacterium tuberculosis* e apresentar condições ideais para o crescimento bacteriano, é o órgão mais acometido em aproximadamente 90% dos casos. E que após a entrada do bacilo, o mesmo geralmente acaba se alojando nos pulmões ou nos gânglios linfáticos brônquicos, deixando suas marcas nas cavidades pulmonares e se proliferando de forma significativa (SILVA; MONTEIRO; FIGUEIREDO, 2011).

Dos casos que apresentavam registro do local de contágio, o intradomiciliar foi o mais frequente. Resultado que condiz com o estudo de Kritsky (2010), onde o mesmo afirma que os comunicantes intradomiciliares são mais infectados do que os extradomiciliares, aspecto agravado pelo fato de que um paciente com bacilos resistentes conseguir infectar mais comunicantes que um outro com germes sensíveis. Diante disso, observa-se uma relação significativa entre o parentesco e a TBDR, isto é, quanto mais íntima e prolongada a convivência, maior a possibilidade de transmissão da doença (MEDEIROS; MEDEIROS; MACIEL, 2011). Entretanto, é importante ressaltar que diante do elevado percentual de não informados (81,4%), acreditamos que os nossos resultados possam não retratar a realidade, uma vez que o contágio intradomiciliar tem grande importância no risco de infecção da TBDR.

A taxa de cura observada em nosso estudo foi semelhante aos estudos de Câmara et al. (2016), onde registraram a taxa de 58,0% em todo Brasil. Phuong et al. (2016), em um estudo realizado no Vietnã, relataram que 73% dos indivíduos tratados com fármacos de segunda linha obtiveram resultados favoráveis no tratamento da TBDR, e que no ano de 2010 esse percentual alcançou 78%. Resultados semelhantes (71%) foram descritos por Mor et al. (2014) em Israel.

Todavia, cabe ressaltar que a taxa de abandono foi relevante. Este fato, seja porque o abandono do tratamento está associado ao risco de desenvolvimento de cepas resistentes, além de ser um dos mais sérios obstáculos para alcançar o controle da TBDR. No Brasil, metade dos casos de resistência aos tuberculostáticos

estão relacionados com histórias sucessivas de abandono (BRASIL, 2010b).

Em relação ao tipo de resistência, a maioria dos casos apresentou resistência adquirida. Esta situação pode estar relacionada a uma aderência terapêutica antibacilar inadequada por partes dos pacientes, devido, principalmente, ao abandono de tratamento ou recidiva (CÂMARA et al., 2016). Vários outros estudos também apresentaram como resultados a resistência adquirida, variando de 20,3% (MARQUES et al., 2017), 12% (MICHELETTI et al., 2014) e até 7,9% (RIBEIRO; MAGALHÃES; MAGALHÃES, 2012). Melo (2010) encontrou um percentual de 74% mais próximo do nosso resultado (83,9%). Levando em consideração que a resistência adquirida da TBDR ocorre em doentes previamente tratados, os resultados reforçam que esse tipo de resistência decorre de erros durante o tratamento da TB, ou seja, prescrições inadequadas da associação medicamentosa, monoterapia e não adesão do doente ao tratamento. (PASCHUALINOTO; SILVA; CARMO, 2012).

Em relação ao padrão de resistência o mais frequente foi a multirresistência. O resultado do nosso estudo está acima do preconizado pelo OMS que é 4,8%. Superior, também, ao estimado para o Brasil (1,4%), América Latina (3,5%), Mato Grosso do Sul (4,9%), Ceará (1,1%), e Porto Alegre (4,7%) (MARQUES et al., 2017; MICHELETTI et al., 2014). Sabe-se que a multirresistência é um fenômeno há muito tempo conhecido e seu desenvolvimento é consequência de múltiplos fatores, principalmente da ação humana, podendo ainda refletir falhas no controle da TB sensível. O tratamento das formas multirresistentes é muito mais complexo, mais dispendioso, e de menor chance de sucesso, o que favorece a disseminação de cepas resistentes (RIBEIRO; MAGALHÃES; MAGALHÃES, 2012).

Em se tratando de resistência isolada, o maior número de casos foi de resistência à Isoniazida e à Rifampicina. COELHO et al. (2012) encontraram situação semelhante. A resistência a rifampicina e a isoniazida é bastante preocupante, por serem as drogas mais potentes usadas no tratamento da TB. Além de serem de fácil manejo, de baixo custo, ter apresentação por via oral e duração de tratamento de seis meses (FREGONA et al., 2017). Várias hipóteses foram sugeridas para explicar este fenômeno. Alguns autores relatam a não adesão ao tratamento como a explicação mais plausível para estes casos (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014). Outros acreditam que a ocorrência de resistência a rifampicina e a isoniazida é devido ao resultado de alterações na enzima RNA polimerase ou devido

a impermeabilidade da célula bacteriana, diante desse fato é sugerida a associação das drogas, na qual os germes resistentes à isoniazida serão atingidos pela rifampicina e os resistentes à rifampicina pela isoniazida (COELHO et al., 2012).

Com referência ao regime de tratamento, verificou-se que na maioria dos casos o tratamento adotado foi o TBMR 2, o esquema padrão determinado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b). Em um estudo realizado no Espírito Santo, identificaram que a maioria dos casos também usou o esquema padrão (FREGONA et al., 2017). Atualmente deve ser composto por no mínimo quatro fármacos com sensibilidade comprovada e dois que nunca foram utilizados, sendo um injetável (aminoglicosídeo ou derivado) e uma quinolona de uso oral, podendo-se utilizar mais de quatro se a efetividade dos medicamentos for imprecisa ou se o padrão de resistência for duvidoso (BRASIL, 2011b). No Reino Unido, Anderson (2013) registrou em média quatro drogas para o tratamento da TBDR, enquanto, Maurya (2013) no norte da Índia, referem o uso de seis drogas em média.

Verificou-se que a cultura de escaro foi realizada e também deu positivo na maioria dos casos estudados. Resultado semelhante foi encontrado por Zanoti (2010), onde está relatado que a cultura é um exame laboratorial que possibilita diagnosticar mais precocemente os casos de TBDR, nos quais a eliminação bacilar não é suficiente para detecção pela baciloscopia.

Quanto à apresentação radiológica se constatou que a maioria dos casos apresentou lesões pulmonares do tipo unilateral cavitária. A lesão cavitária é consequência da liquefação e drenagem do conteúdo caseoso de uma lesão granulomatosa. A drenagem dá lugar a uma cavidade pulmonar, chamada caverna tuberculosa. O resultado do nosso estudo está de acordo com Ferreira (2011), no qual estão presentes os percentuais de 68% de casos com lesão cavitária unilateral. Este fato condiz com a literatura e reforça a importância do acompanhamento radiológico nos casos de TBDR.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observada baixa prevalência (1,13%) de TBDR no Maranhão, no período de 2010 a 2015. Sendo nítido que ter entrada retratamento, ter encerramento por não cura e baciloscopia positiva, podem estar contribuindo para manutenção dessa taxa.

A interpretação dos resultados apresentados deve levar em conta algumas limitações do estudo, entre elas, o fato de ter analisado dados secundários, os quais podem ser influenciados pela falta de completude. No entanto, apesar das limitações, os resultados encontrados são consistentes com a literatura e úteis, pois podem subsidiar políticas públicas voltadas ao aprimoramento do controle da TBDR, contribuir para a qualificação dos profissionais que atuam na área e orientá-los sobre os fatores que podem indicar mau prognóstico, e qualificar os bancos de dados já existentes.

O estudo contribuiu com a caracterização da TBDR no Estado do Maranhão, desenhando o panorama da resistência. A TBDR requer atenção especial, visto que a emergência de cepas multirresistentes e extensivamente resistentes sugere fragilidade em diagnosticar e tratar adequadamente os casos de TBDR. Assim, faz-se de suma importância a melhoria da qualidade da assistência prestada em todo o Estado.

Um dos maiores desafios que a saúde pública ainda tem em relação ao controle da TBDR, é diminuir a sua incidência, e melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Assim, é necessário mais investimento no combate a essa doença através da disseminação de informações para a população sobre o risco que a TBDR apresenta. Além disso, medidas de ampliação de acesso ao diagnóstico e tratamento mais precoce precisam ser reforçadas, afim de alcançar um controle eficaz da doença.

Os dados analisados neste estudo podem indicar parâmetros comparativos para uso em novas pesquisas. O conhecimento do problema da resistência aos tuberculostáticos pelos profissionais de saúde deve repercutir na assistência prestada aos doentes aprimorando a abordagem inicial, visando anamnese mais apurada e identificação de possíveis fatores que possam interferir na adesão ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

- AHUJA, S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. **PLoS Med.**, v. 9, n. 8, p. e1001300, 2012.
- ALMEIDA, M. G.; BARBOSA, D. R. M; ALMEIDA, D. F. da S. Epidemiologia e distribuição espacial da tuberculose multirresistente (TB-MDR) no Brasil notificada através do SINAN, 2008-2012. **Revista de Epidemiologia e Controle de infecção**, v. 3, n. 4, p. 117-122, 2014.
- AMORIM, E; SAAD, R; STIRBULOV, R. Avaliação espirométrica de doentes com sequela de tuberculose submetidos à lobectomia. **Rev. Col. Bras. Cir.** , vol.40, n.2, Rio de Janeiro Mar./Apr. 2013.
- ANDERSON, L. F. Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in the United Kingdom: retrospective-prospective cohort study from 2004 to 2007. **Eurosurveillance**, v. 18, n. 40, p. pii=20601, 2013.
- AUGUSTO, C. J. et al. Características da tuberculose no estado de Minas Gerais entre 2002 e 2009. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n.3, maio/jun., 2013.
- BAMMANN, R.H. et al. High prevalence of drug-resistant tuberculosis and other mycobacteria among HIV-infected patients in Brazil: a systematic review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.105, n. 6, 2010.
- BASTA, P. C. et al. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 5,854-864, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose**. Brasília: MS, 2010a.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 186p.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde**: relatório de situação: Maranhão. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 35 p. (Série C. projetos, programas e relatórios).
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.
- \_\_\_\_\_. Informações de saúde. **Sistema de informação de agravos de notificação – sinan [internet]**. Brasília: MS, 2014a.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim**

**Epidemiológico**, v. 45, n. 2, 2014b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 9, p. 1-19, 2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. **Bol epidemiol.**, v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose, CGPNCT / DEVIT**. Brasília: MS, 2016b.

\_\_\_\_\_. **Livre da tuberculose, plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. 1. ed. Brasília: MS, 2017a.

\_\_\_\_\_. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 48, n. 8, 2017b. ISSN 2358-9450.

CÂMARA, J.T. et al. Perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de resistência de mycobacterium tuberculosis. **Rev Enferm UFPE on line.**, Recife, v. 10, n. 11, p. 4082-9, nov. 2016.

CAMPOS, R. I. et al. Análise do perfil epidemiológico da tuberculose no município de Iguatu – Ceará. **Caderno de Cultura e Ciência**, v.13, n.1, jul. 2014.

CASSIANO, J. G. M. **Tuberculose pulmonar e o uso de drogas ilícitas: entre o abandono e a cura**. [S.l.: s.n.], 2014.

COELHO, A.G.V. et al. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, Sao Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 760-6, 2012.

\_\_\_\_\_. **Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência- município de Santos (SP), Brasil**. [S.l.: s.n.], 2014.

COUTINHO, L.A.S.A. et al. Perfil epidemiológico da tuberculose no município de João Pessoa–PB, entre 2007-2010. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 1, p. 35-42, 2012.

COUTINHO, R.C.G.A. **Fatores associados ao óbito em pacientes com tuberculose multirresistente tratados nos centros de referência brasileiros de 2005 a 2012: análise de sobrevivência**. [S.l.: s.n.], 2016.

DALCOLMO, P.T. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 55-59, 2012.

DIACON, A.H.; VON GROOTE-BIDLINGMAIER, F.; DONALD, P.R. From magic mountain to table mountain. **Swiss Med Wkly 142(w13665)**. **enfermagem**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 108-114, 2012. Disponível em: <<http://tbmr.ensp.fiocruz.br/tbmr>>. Acesso em: 20 out. 2017.

DUARTE, A. S. C.; et al. Tuberculose Pulmonar em ambiente hospitalar: Uma revisão sobre o papel do enfermeiro. **Rev. de Pesq. Cuid. Fundam.** 4(1), 2714-22, 2012.

FARGA, V.; CAMINERO, J.A. **Tuberculosis Resistente.** Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, 2011.

FERREIRA, A.A.; GONÇALVES, M.J.F. Fatores associados à internação de pacientes com tuberculose: revisão de literatura. **Rev enferm UFPE on line**, 2012.

FERREIRA, K. R. Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio demográfico e clínico epidemiológico. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, ed. esp., p. 1685-1689, 2011.

FIUZA DE MELO, F.A. Mudanças no perfil da tuberculose no país: uma nova realidade? **J Bras Pneumol.**, v. 4, n. 36, p. 397-398, 2010.

FREGONA, G. et al. Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 51, p. 41, 2017.

GROSCHE, C.A. et al. Prevalência da tuberculose no Maranhão. **Rev. Investig. Bioméd.**, São Luís, v. 1, p. 24-30, 2015.

TAKAHASHI R.F. et al. O controle da tuberculose na perspectiva da Vigilância da Saúde. **Esc Anna Nery**. 2011; 15(2):417-21.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E PESQUISAS (IBGE). **Dados censitários e de pesquisas nacionais.** Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

\_\_\_\_\_. **Censo demográfico 2015:** características gerais da população: resultados da amostra. Rio de Janeiro: IBGE, 2015a.

\_\_\_\_\_. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios:** síntese de indicadores 2013 / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. 2. ed. Rio de Janeiro: IBGE, 2015b. 296 p.

KESHAVJEE, S.; FARMER, P. E. Tuberculosis, drug resistance and the history of modern medicine. **N Engl J Med**, v. 367, n. 10, p. 931-6, 2012.

KOH, W.J. et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 188, n. 7, p. 858-864, 2013.

KONSTANTINOS, A. Testing for tuberculosis. **Australian Prescriber**, v. 33, n. 1, Feb. 2010.

KRITSKI, A. L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 36, n. 2, mar./abr. 2010.

LEMOS, A. C. M.; MATOS, E. D. Multidrug-resistant tuberculosis. **Braz J Infect Dis**,

v. 17, n. 2, p. 239-46, 2013.

LIN, C. et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. **Biomed Central Infectious Diseases**, Londres, v. 15, n. 5, p. 1-8, 2014.

LOREIRO, R.B. et al. Acesso ao diagnóstico da tuberculose resistente em serviços de saúde do município de Vitória, ES, Brasil. **Ciência. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p.1233-1244, abr.2014.

LYNCH, J.B. Multidrug-resistant Tuberculosis. **Med Clin North Am**, v. 97, n. 4, p. p. 553-79, 2013.

MACIEL, M.S.M. et al. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Bras. Clin. Med.**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 226-230, 2012.

MARANHÃO. Secretaria de Saúde. **24 de março: dia mundial de combate à tuberculose**. São Luís: Secretaria de Saúde, 2016.

MARQUES, M. et al. Resistência às drogas antituberculose na fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia. **Rev Panam Salud Publica**, 2017.

MAURYA, A. K. Changing patterns and trends of multidrug-resistant tuberculosis at fererral centre in Northern India: a 4-year experience. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 31, n. 1, p. 40-46, jan./mar. 2013.

MEDEIROS, J.C.M.; MEDEIROS, E.M.; MACIEL, S.S.S.V. Perfil epidemiológico dos clientes portadores de tuberculose multirresistente acompanhados no ambulatório do Hospital Geral Otávio de Freitas em Recife, no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2007. **Hist Enferm Rev eletrônica [Internet]**, jan./jul. 2011.

MEIRELES, B. H. S.; CHIRINOS, N. E. C., Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 20, n. 3, p. 599-606, 2011.

MELO, F.A.F. A experiência brasileira no controle da multidroga resistência. **Bepa**, v. 7, n. 25, p. 16-23, 2010.

MENDES, M. R. R. S. et al. Situação sociodemográfica da tuberculose multirresistente no estado do Piauí, 2001-2012. **Revista Interdisciplinar**, v. 7, n.1, p. 8-16, 2014.

MENEZES, R. M. P. et al. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar: uma revisão integrativa **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 661-671, jul./set. 2013.

MICHELETTI, V. C. D. et al. Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 2, p. 155-163, 2014.

MOR, Z. et al. Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 18, n. 10, p. 1195-1201, 2014.

MUSAYÓN, Y. et al. O papel da enfermagem no controle da tuberculose: uma discussão sob a perspectiva da equidade. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, n. 1, 2010.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control**. Londres: NICE, 2011.

O'GRADY, J. et al. New and improved diagnostics for detection of drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Curr Opin Pulm Med**, v. 17, n. 3, p. 134-41, 2011.

OLIVEIRA, G.P. et al. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 2, p. 218-233, 2013.

PASCHUALINOTO, A. L.; SILVA, R.R.F.; CARMO, A.M.S. Padrões de resistência a fármacos em pacientes com tuberculose pulmonar Santo André. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, ano 10, n. 31, jan./mar. 2012.

PEARSON, M.L. et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. A risk to patients and health care workers. **Ann Intern Med.**, v. 117, n. 3, p. 191-196, 1992.

PEREIRA J. C. et al. Perfil e seguimento dos pacientes com tuberculose em município prioritário do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 49, p. 6, 2015.

PEREIRA S.M. et al. Associação entre diabetes e tuberculose: estudo caso controle. **Rev Saúde Pública**, 2016; 50-82.

PHUONG, N. T. et al. Management and treatment outcomes of patients enrolled in MDR-TB treatment in Viet Nam. **Public Health Action.**, v. 6, n. 1, p. 25-31, 2016.

PILLER, R. V. B. Epidemiologia da tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 1, n.21, p. 2-9, 2012.

PIRES, G.M. et al. Mycobacterium tuberculosis resistance to antituberculosis drugs in Mozambique. **J Bras Pneumol.**, v. 40, n. 2, p. 142-147, 2014.

RAVIGLIONE, M. et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. **Lancet**, v. 379, n. 9829, p. 1902-1913, 2012.

RIBEIRO, L. B.; MAGALHÃES, V; MAGALHÃES, M. Resistência primária e adquirida à pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar atendidos em um hospital e referência no Recife. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 6, p. 740-747, 2012.

SÁ, L. D.; RODRIGUES, D. C.; BARRETO, A. J.; OLIVEIRA, A. A.; PINHEIRO, P. G.; NOGUEIRA, J. A. A organização da estratégia saúde da família e aspectos relacionados ao atraso do diagnóstico da tuberculose. **Cogitare Enferm** [Internet] 2011; 16(3):437-42.

SAGILI, K.D.; SATYANARAYANA, S.; CHADHA, S.S. Is Knowledge Regarding Tuberculosis Associated with Stigmatising and Discriminating Attitudes of General Population towards Tuberculosis Patients? Findings from a Community Based Survey in 30 Districts of India. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0147274, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0147274.

SAITA, N. M.; OLIVEIRA, H. B.; Tuberculose, AIDS e coinfeção tuberculose-Aids em cidade de grande porte. **Rev. Latino- Am. Enfermagem (internet)**, jul./ago. 2012.

SILVA, A. T. P.; MONTEIRO, S. G.; FIGUEIREDO, P. M. S. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. **Revista Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 11-14. jan./fev. 2011.

SILVA, P.F.; MOURA, G.S.; CALDAS, A.J.M. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 8, p. 1745-1754, 2014.

SOUSA, G. P.; BALDOINO, L. S.; SILVA, M.R.S. Atuação do enfermeiro no controle da tuberculose pulmonar em unidades básicas de saúde Teresina-Pi. **R. Interd.**, v. 9, n. 4, p. 122-131, out./dez. 2016.

SOUSA FILHO, M. P. et al. Pacientes vivendo com HIV/AIDS e co-infecção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. **Rev. Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, v. 33, n. 2, jun. 2012.

STIVAL, J.F.; CAROL, L.M.; CARDOSO, A.M. Emergência da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente: uma abordagem sobre o panorama atual. **Rev Cien Escol Estad Saud Publ Cândido Santiago- RESAP**, v. 2, n. 3, p. 123-137, 2016. ISSN: 2447-3406.

UDWADIA, Z. F. et al. Totally drug-resistant tuberculosis in India. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 4, p. 579-81, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2014**. Geneva: WHO, 2014.

\_\_\_\_\_. **Global tuberculosis report 2015**. Geneva: WHO, 2015a. 192 p.

\_\_\_\_\_. **Millennium Development Goals (Mdgs)**. Geneva: WHO, 2015b.

\_\_\_\_\_. **Global tuberculosis report 2016**. Geneva: WHO, 2016a.

\_\_\_\_\_. **The end tb strategy**. Geneva: WHO, 2016b.

ZANOTI, M.D.U. **Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose resistente em hospital especializado**. 2010. Dissertação (Mestrado), USP, São Carlos, SP, 2010.

\_\_\_\_\_; FIGEREDO, R.M.; YAMAMURA, M. perfil epidemiológico dos casos de tuberculose resistente em hospital especializado. **Rev panamericana de infectologia [internet]**, v. 13, n. 4, p. 28-32, 2011.

ZUMLA, A.; et al. Tuberculosis. **N Engl J Med**, v. 368, n. 8, p. 745-55, 2013.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar

**Pesquisador:** Arlene de Jesus Mendes Caldas

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 20151713.0.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso - FAPEMAT

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 473.975

**Data da Relatoria:** 29/11/2013

#### Apresentação do Projeto:

Estudo transversal analítico de série histórica com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do período de 2001 a 2011 para determinar a taxa de abandono e mortalidade por TB, bem como um estudo com amostra de conveniência para o perfil de citocinas, e um estudo caso controle para identificar os fatores prognósticos. Projeto financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso - FAPEMAT.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Investigar os fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar.

**Objetivo Secundário:** Estimar a taxa de abandono; Identificar os coeficientes de incidência e de mortalidade anual por TB para o período de 2002 a 2011 no Estado do Maranhão; Identificar o perfil de citocinas em pacientes com tuberculose ativa (sintomáticos), assintomáticos, resistentes e em não infectados pelo M.tuberculosis (sadio); Descrever o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente (TBMR); Identificar os fatores prognósticos: biológicos, imunológicos, clínicos e sociais associados ao desfecho do tratamento com os esquemas I e IR.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Riscos mínimos pois será aplicado questionário sem perguntas de cunho ofensivo e

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 65.020-070  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 473.975

procedimentos comuns em exames físicos e coleta de 5 mL de sangue periférico, esta coleta poderá causar pequeno desconforto pela picada da agulha, os quais são contornáveis e serão devidamente esclarecidos aos participantes.

Benefícios: "Contribuição para a compreensão das razões que levam a persistência da tuberculose como importante problema de saúde pública no estado do Maranhão".

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa de relevância científica social e epidemiológica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

protocolo cumpre as exigências da Resolução 466/12 em relação a Folha de rosto, projeto de pesquisa em português, orçamento financeiro (detalhado e em reais), remuneração do pesquisador, currículo dos pesquisadores, bem como quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente no final da coleta de dados e ao término do estudo.

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 65.020-070  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 473.975

SAO LUIS, 29 de Novembro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Dorlene Maria Cardoso de Aquino**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA **Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**Fax:** (98)2109-1223

**E-mail:** cep@huufma.br