

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LORRAYNE BELIQUI COSME

**EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO BRASIL -2007 A  
2013**

VITÓRIA-ES  
2016

LORRAYNE BELIQUI COSME

**EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO BRASIL – 2007 A  
2013**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva, na área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Profa. Dr<sup>a</sup> Ethel Leonor Noia Maciel

Co-Orientador: Prof. Dr. Adelmo Inácio Bertolde

VITÓRIA-ES

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do  
Espírito Santo, ES, Brasil)

---

Cosme, Lorryne Beliqui, 1990 -

C834e      Epidemiologia da tuberculose multirresistente no Brasil – 2007 a 2013 /  
Lorryne Beliqui Cosme – 2016.

99 f. : il.

Orientador: Ethel Leonor Noia Maciel.

Coorientador: Adelmo Inácio Bertolde.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do  
Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Tuberculose. 2. Epidemiologia. 3. Tuberculose resistente a múltiplos  
medicamentos. I. Maciel, Ethel Leonor Noia. II. Bertolde, Adelmo Inácio.  
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde.  
IV. Título.

CDU: 614

---

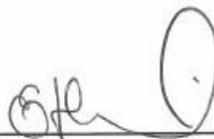
**Lorrayne Belique Cosme**

***Epidemiologia da Tuberculose Multidroga  
Resistente no Brasil***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Aprovada em 30 de setembro de 2016.

**COMISSÃO EXAMINADORA**



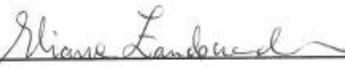
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ethel Leonor Noia Maciel  
Universidade Federal do Espírito Santo - PPGSC  
Orientadora



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margareth Maria Pretti Dalcolmo  
Ensp/Fundação Oswaldo Cruz  
Membro externo



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliana Zandonade  
Universidade Federal do Espírito Santo - PPGSC  
Membro interno

A minha família, minha base.  
E a todos os doentes de Tuberculose.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Suzi e Volmerl, e ao meu irmão, agradeço por sempre me incentivarem na educação.

Ao meu querido esposo, Vinícius, pelo apoio para que eu pudesse chegar até o fim.

À Prof<sup>a</sup> Ethel, minha orientadora, por ter confiado em mim para a realização do trabalho e por sempre ver potencial nas pessoas, inclusive em mim.

Ao Laboratório de Epidemiologia da UFES – LABEPI, e seus coordenadores e alunos por sempre estar de portas abertas.

Aos professores do PPGASC, pelas valiosas contribuições.

Aos meus amigos queridos que fiz ao longo desses anos e por sempre poder contar com o apoio de vocês.

Aos amigos queridos, Thiago e Geisa, por terem me ajudado a dar os primeiros passos na pesquisa e sem suas incansáveis contribuições este trabalho não poderia ter sido realizado.

Ao Ministério da Saúde do Brasil – Programa Nacional de Controle de Tuberculose pela disponibilidade da base de dados (Site-TB).

## RESUMO

Os objetivos desse estudo foram descrever a distribuição espaço temporal da TBMDR no Brasil no período de 2007 a 2012, além de descrever as características clínicas e epidemiológicas e analisar os fatores associadas aos desfechos de tratamento dos indivíduos com TBMDR entre os anos de 2007 a 2013, no Brasil. Os dados utilizados são provenientes do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da tuberculose disponibilizado pelo Ministério da Saúde e dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde . Inicialmente foi realizado uma prevalência dos casos de TBMDR sobre os casos totais de TB para análise espaço temporal. Entre 2007 e 2013, foram comparados os desfechos de tratamento para TBMDR com características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos por um modelo hierárquico de regressão logística multinomial, no qual o sucesso (cura + tratamento completo) foi o desfecho de referência. Os resultados mostraram que houve um crescimento na prevalência da TBMDR no Brasil ao longo do período de tempo. Além disso, 57% dos indivíduos notificados com diagnóstico de TBMDR apresentaram sucesso ao final do tratamento, 20% abandonaram, 10% foram considerados falidos e 13% encerraram como óbito. Foram relacionados aos piores desfechos do tratamento da TBMDR: moradores da Região Nordeste (OR 1,45 IC 95% 1,10-1,90), indivíduos com histórico de abandono (OR 1,97 IC 95% 1,42-2,73), falidos de tratamento (OR 3,29 IC 95% 2,15-5,04) classificados como resistentes adquiridos (OR 1,61 IC 95% 1,02-1,81), usuários de drogas (OR 3,87 IC 95% 3,01-4,97), tratamento prévio para TB (OR 1,55 IC 95% 1,02-2,36) e aqueles que receberam outros tipos de tratamento (OR 1,36 IC 95% 1,42-2,73). **Conclusão:** Este estudo retrata o panorama da TBMDR no Brasil. O perfil clínico e epidemiológico da doença assemelha-se a outros países. É de suma importância à ampliação e melhoria da capacidade diagnóstica laboratorial da tuberculose multirresistente no país. O diagnóstico baseado em teste de sensibilidade aos fármacos possibilita a melhor escolha dos esquemas de tratamentos e com isso melhorar as taxas de sucesso. Além disso, o tratamento precoce evita a circulação das cepas resistentes na população.

.Descritores: Tuberculose; Tuberculose/Epidemiologia; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

## ABSTRACT

This study aims at describing the temporal space distribution of MDR-TB in Brazil at 2007 to 2012, as well as to describe the clinical and epidemiological characteristics and to analyze the factors associated with outcome treatments of patients with MDR-TB reported in Site-TB (Special Treatment Information System for Tuberculosis) between 2007 and 2013 in Brazil. The data used come from the Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose of Ministry of Health and the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Initially, the prevalence of MDR-TB cases was calculated on the total of cases TB for the temporal space analysis. Between 2007 to 2013, outcome treatments were compared to MDR-TB with clinical and epidemiological characteristics of subject individuals by a hierarchical model of multinomial logistic regression, where success (cure + complete treatment) was the reference for the outcome. The results showed that there was a growth in the prevalence of TBMDR in Brazil over the period of time. Besides that, 57% of the subjects reported diagnosed with MDR-TB were successful at the end of treatment, 20% left, 10% were considered failed and 13% closed as death. They have been related to the worst of MDRTB outcome treatments: residents of the Northeast (OR 1.97 IC 95% 1.42-2.73), individuals with a history of default (OR 1.97 IC 95% 1.42-2.73), failed treatment (OR 3,29 IC 95% 2,15-5,04), classified as resistant acquired (OR 1,61 IC 95% 1,02-1,81), drug users (OR 3,87 IC 95% 3,01-4,97), previous treatment for TB (OR 1,55 IC 95% 1,02-2,36) and who received other treatments (OR 1,36 IC 95% 1,42-2,73). This study depicts the landscape of the MDRTB Brazil. The clinical and epidemiological profile of the disease is similar to other countries. It is extremely important to have an expansion and improvement of laboratorial diagnostic capacity of multidrug tuberculosis in the country. The diagnosis based on susceptibility testing drugs allows the best choice of treatment schemes and thereby improve success rates. Moreover, early treatment prevents movement of resistant strains in the population.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis/Epidemiology; Tuberculosis, Multidrug-resistant.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURAS</b>	<b>Página</b>
Figura 1: Número estimado de casos de TBMDR notificados entre os casos de TB pulmonar positivos, 2014.	22
Figura 2: Proposta de um modelo teórico para a TBMDR no Brasil.	26
Figura 3: Fluxograma dos indivíduos da pesquisa.	50

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELAS</b>	<b>Página</b>
Tabela 1: Resistência aos fármacos no início do tratamento entre indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais para TB, entre os anos 2007 a 2013, Brasil.	51
Tabela 2: Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013	53
Tabela 3: Distribuição das comorbidades dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.	55
Tabela 4: Distribuição das características clínicas dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.	56
Tabela 5: Análise multivariável de regressão logística multinomial com modelo hierárquico de variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao desfecho de tratamento de TBMDR dos indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB, Brasil, 2007 a 2013.	58

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Agente Comunitário de Saúde
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRPHF	Centro de Referência Professor Hélio Fraga
Datusus	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DOTS	Directly Observed Treatment, Short Course
DP	Desvio Padrão
E	Etambutol
ESF	Estratégia de Saúde da Família
Et	Etionamida
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
NOAS	Norma Operacional da Assistência à Saúde
NOB	Norma Operacional Básica
MS	Ministério da Saúde
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
Sistema TBMDR	Sistema da Tuberculose multirresistente
Site-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
SUS	Sistema Único de Saúde
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TB	Tuberculose
TBMDR	Tuberculose Multirresistente

TRM-TB	Teste Rápido Molecular
TS	Teste de Sensibilidade
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization
Z	Pirazinamida

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>15</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>18</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>20</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>21</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIA DA TBMDR .....	21
3.2 MODELO TEÓRICO .....	24
3.3 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO PARA TB .....	27
<b>3.3.1 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose – Site-TB</b> .....	<b>29</b>
3.4 TRATAMENTO DA TBMDR .....	30
3.5 FATORES DE RISCO PARA DESFECHOS DESFAVORÁVEIS DA TBMDR .....	35
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>37</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1 LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DO ESTUDO</b> .....	<b>38</b>
4.2 POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO .....	38
4.3 DEFINIÇÕES DOS DESFECHOS DE TRATAMENTO .....	39
4.4 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS .....	39
4.5 ANÁLISES ESTÁTISTICAS .....	42
<b>4.5.1 Análise Descritiva</b> .....	<b>43</b>
<b>4.5.2 Análise Espacial</b> .....	<b>43</b>
<b>4.5.3 Análise Bivariada</b> .....	<b>43</b>
<b>4.5.4 Regressão Logística</b> .....	<b>44</b>
4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	44
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>45</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>60</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>61</b>
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>66</b>

<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>68</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>74</b>
7.1 ANEXO A – Proposta de artigo para submissão .....	74
7.2 ANEXO B – Parecer de liberação do Comitê De Ética Em Pesquisa.....	97

# ***CAPÍTULO 1***

## 1 INTRODUÇÃO

A resistência aos fármacos antituberculose é um fato já conhecido desde a década de 40. O conceito de multirresistência refere-se à resistência *in vitro* a rifampicina (R) e isoniazida (Z), duas das drogas mais importantes no tratamento da TB e tem se apresentado um grande desafio para as autoridades mundiais (BRASIL, 2011; WHO, 2015). Em 1947, Pyle publicou o primeiro estudo sobre bacilos resistentes à estreptomicina (SM) (CANETTI, 1965) tendo sido seguido por vários outros autores. Crofton e Mitchenson, em 1948, mostraram que 12 de 13 casos de tuberculose (TB) pulmonar grave bilateral desenvolveram resistência à SM, usando-se 2g/ dia por quatro meses ou mais (CROFTON; MITCHINSON, 1948).

A associação medicamentosa constitui a base terapêutica para o tratamento da doença, por ser a única capaz de interferir nas diferentes populações bacilares. O processo de mutação do bacilo *M. tuberculosis* embora seja um evento natural, espontâneo e aleatório, durante a exposição aos fármacos há uma pressão seletiva favorecendo o desenvolvimento de linhagens resistentes. Este fato pode ocorrer devido a esquemas terapêuticos inadequados, seja por combinações inadequadas dos fármacos, subdose, baixa qualidade dos medicamentos ou por problemas inerentes ao paciente, principalmente o abandono do tratamento (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; GHANDI et al, 2010).

Sendo assim, há três tipos de resistência aos fármacos anti-TB. A *resistência natural*, que surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo; a *resistência primária*, na qual se encontra em indivíduos nunca tratados por TB contaminados por bacilos previamente resistentes; e a *resistência adquirida*, que se verifica em indivíduos com tuberculose sensível que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos (BRASIL, 2011).

A gravidade das formas resistentes embora não seja um problema novo, recebeu maior atenção atualmente devido ao aparecimento de surtos nosocomiais e ao acometimento aos pacientes HIV/AIDS (FRIEDEN, et al. 1993).

O Brasil está incluído dentre os 22 países que concentram a maior carga de TB no mundo (WHO, 2015). Em relação à tuberculose multirresistente (TBMDR), no país concentra-se menos em seu tamanho e mais no seu potencial de disseminação, isso porque, apesar de ainda não estarmos entre os países com maior número de casos, não há dúvidas que o surgimento de novos casos de TBMDR está fortemente relacionado à dificuldade dos sistemas públicos de saúde em promover um controle efetivo dos casos de TB (Instituto Clemente Ferreira, 2011; VIEIRA, et al. 2007).

A proposta de um modelo teórico para a investigação dos fatores que se relacionam com as doenças podem subsidiar as tomadas de decisão em saúde (ELIAS, PATROCLO, 2004). Neste trabalho nós propusemos à realização de um modelo teórico para o melhor entendimento das características clínicas e epidemiológicas que se associam aos tratamentos da TBMDR e operacionalização destas para análise dos dados.

A TB é um doença de notificação compulsória em nosso país, com isso, para o monitoramento dos indicadores epidemiológicos da TB e da TBMDR contamos com dois sistemas de informação. O SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) dispõe de informações sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos indivíduos para análise da morbidade (REIS-SANTOS, et. al. 2013; REIS-SANTOS, et. al. 2014; DO, PRADO, et. al. 2014). E em 2013 foi finalizada a implementação do Site-TB (Sistema Informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose), um sistema complementar ao SINAN, que acompanha os casos de TB que necessitam de tratamentos especiais. Sobre o Site-TB e a TBMDR existe pouca literatura nacional e por isso a relevância dos achados.

Sabe-se que muitos são os fatores que contribuem para o aumento da resistência às drogas, dentre eles: esquemas inadequados, uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou por falta temporária dos medicamentos. O contato prévio com outras drogas é o maior indicador clínico e fator de risco de desenvolvimento de resistência, considerada assim, uma iatrogenia (BRASIL, 2011; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; BALIZA, et al. 2008; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006).

Outro obstáculo no controle da TBMDR é a dificuldade de se detectar com rapidez a resistência inicial às drogas. No Brasil, não é realizado rotineiramente a cultura e o teste de sensibilidade às drogas (TS), somente em alguns casos específicos tais como: contatos de casos de tuberculose resistente; indivíduos com antecedentes de tratamento prévio, independentemente do tempo decorrido; indivíduos imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV; indivíduos com baciloscopia positiva no final do 2º mês de tratamento; falência ao tratamento anti-TB; e em investigação de populações com maior risco de albergarem cepa de *M. tuberculosis* resistente (profissionais de saúde, população de rua, privados de liberdade, indivíduos internados em hospitais que não adotam medidas de biossegurança e instituições de longa permanência) ou com difícil abordagem subsequente (indígenas) (BRASIL, 2011).

Com isso o diagnóstico da TBMDR ainda é um ponto crucial que continua sendo uma dificuldade. O problema é em parte devido à ausência de uma ferramenta simples e a baixa disponibilidade da aplicação dos testes de drogas de primeira linha já existentes. Contudo, em 2010, a OMS aprovou o uso do Teste rápido molecular (TRM-TB) em que o resultado é liberado em tempo hábil e com isso o tratamento com o esquema básico pode começar de imediato e ao indicar a resistência a R (rifampicina) diminui o tempo para o início do tratamento com os fármacos de segunda linha (DIRLIKOV, RAVIGLIONE, SCANO, 2015; BRASIL, 2014).

Considerando que a TB é uma doença ainda negligenciada, multicausal, fortemente marcada pelas desigualdades sociais e que grande parte das formas de resistência são decorrente de programas ineficazes no controle da doença, além de dificuldades para um diagnóstico rápido e início de tratamento em tempo hábil, a proposta final deste trabalho será de contribuir para o conhecimento das características associadas à TBMDR no país, com isso aperfeiçoar as práticas do controle da doença.

Assim, algumas perguntas precisam ser respondidas, tais como: qual o perfil clínico e epidemiológico da TBMDR no Brasil? Quais as características clínicas e epidemiológicas que estão associadas aos possíveis desfechos da TBMDR?

## ***CAPÍTULO 2***

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Conhecer a epidemiologia dos casos de tuberculose multirresistente (TBMDR) no Brasil entre os anos de 2007 a 2013.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever a distribuição espaço temporal da TBMDR no Brasil no período de 2007 a 2012.

Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos de TBMDR no Brasil no período de 2007 a 2013.

Analisar as características clínicas e epidemiológicas associadas com desfechos de tratamento desfavoráveis (abandono, falência e óbito) dos indivíduos TBMDR, no Brasil, durante os anos de 2007 a 2013.

## ***CAPÍTULO 3***

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

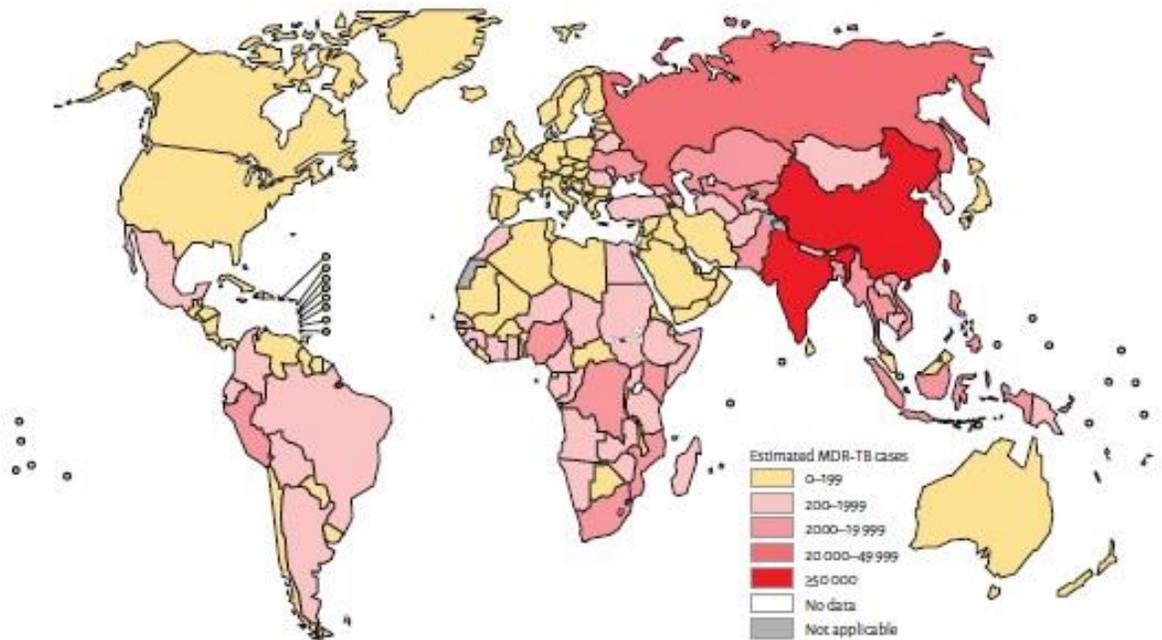
#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA DA TBMDR

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) no ano 2013, apontam a ocorrência de 9 milhões de novos casos de TB no mundo e cerca de 480 mil novos casos de TBMDR, porém, 136 mil foram diagnosticados e notificados. Aproximadamente 1,5 milhões de mortes foram causadas por TB, dos quais 210 mil foram devido a TBMDR, demonstrando ainda a potencialidade desse agravo (WHO, 2014).

Globalmente, estima-se que 3,5% dos casos de TBMDR são casos novos e 20,5% são casos previamente tratados sendo que mais da metade se encontram na Índia, China e Federação Russa (WHO, 2014).

TBMDR é conceituada como à resistência a rifampicina (R) e isoniazida (Z) *in vitro*. Já a tuberculose extensivamente droga resistente (TBXDR) é definida como TBMDR mais resistência a uma fluoroquinolona mais um fármaco injetável de segunda linha e foi reportada pela OMS por 105 países até o final do ano de 2014 (WHO, 2015).

Figura 1 – Número estimado de casos de TBMDR notificados entre os casos de TB pulmonar positivos, 2014.



Fonte: Adaptado de WHO, Global Tuberculosis Report 2015.

Dados de resistência variam muito entre as regiões do mundo conforme a figura acima (figura 1). O primeiro Inquérito Mundial de Resistência aos fármacos anti-TB, entre os anos 1994 e 1997, revelou uma taxa de TBMDR primária de 1,4% e de 13% para adquirida. As regiões de maior prevalência foram: Argentina, regiões da ex-repúblicas soviéticas, e República Dominicana (PABLOS-MENDEZ et al, 1998).

Em relação aos casos de TBXDR houve um aumento de número de casos do ano de 2013 (3284) para o de 2014 (4044). A maioria dos casos de 2014 foi notificada na Índia (262, contra 392 em 2013), Ucrânia (657), África do Sul (562), Belarus (431) e Cazaquistão (318) (WHO, 2015).

Entre os anos de 2007 a 2010, 80 países e 8 territórios relataram dados de vigilância para TBMDR. Entre os casos novos e previamente tratados foram maiores na Federação Russa (Murmansk Oblast, 28,9%) e na República da Moldávia (65,1%),

respectivamente. Em três países da antiga União Soviética e África do Sul mais de 10% dos casos de TBMDR foram classificados como TBXDR. (ZIGNOL, et al. 2012).

De acordo com uma revisão sistemática publicada em 2009, com o objetivo de estimar os fatores de risco associados aos piores desfechos de tratamento, revelou dados de desfechos de tratamento: 62% possuíram sucesso no tratamento, 13% abandonaram o tratamento, 11% foram a óbito e 2% foram transferidos (JHONSTON, et al, 2009).

Uma coorte de 87 pacientes realizada em Karakalpakstan, Uzbequistão, identificou que 62% dos pacientes possuíram sucesso no tratamento, 14% abandonaram, 15% morreram durante o tratamento e 9% foram considerados como falidos (COX, 2007).

No Brasil, antes da implantação e efetivação do Sistema Nacional de vigilância para TBMDR, o Site-TB, o país se baseava em dados de inquéritos nacionais. O I Inquérito Nacional de Resistência, realizado entre os anos de 1995 a 1997, divulgou dados de resistência primária de 1,1% e adquirida de 7,8% (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003). Já dados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência às drogas, realizado entre 2007 a 2008 em 4421 indivíduos atendidos em sete estados do Brasil identificou que a taxa de TBMDR primária foi de 1,4% e adquirida de 7,5%, portanto taxas menores que as estimadas mundialmente (KRITSKI, 2011). Em Porto Alegre, um estudo foi realizado em pacientes com TB através do II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos antituberculose, mostrou taxas de TBMDR combinada de 4,7%, 2,2% nos virgens de tratamento e 12% naqueles com história anterior (MICHELETTI, 2014).

Um estudo da suscetibilidade antimicrobiana de cepas de *M. tuberculosis* realizado retrospectivamente no estado do Ceará identificou que, entre julho/1995 a agosto/1996, a prevalência de TBMDR primária foi de 0,6% e adquirida foi de 3,3% (BARROSO, et al. 2001).

Mediante busca de estudos a respeito do tema na literatura nacional temos como “marco” o Estudo de Efetividade de esquemas de tratamento (DALCOLMO, 1999), o primeiro Inquérito Epidemiológico da resistência aos medicamentos (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003). A epidemiologia doença encontra-se inserida modestamente em estudos sobre perfil epidemiológico em nível estadual ou regional

(VIEIRA, 2007; FERREIRA, 2011; NOGUEIRA, 2008; MICHELETI, 2014; GARRIDO, 2015).

De acordo com dados do Ministério da Saúde sobre desfechos de tratamento, no ano de 2012, através dos dados do Site-TB os resultados de tratamento para os casos novos de TBMDR, foram: 58,0% curaram ou completaram o tratamento, 6,3% apresentaram falência ao tratamento, 17,7% abandonaram o tratamento, 10,6% foram a óbito, 6,1% ainda estão em tratamento e 1,2% tiveram outros encerramentos (BRASIL, 2015). Sendo assim, diversos fatores podem estar associados ao surgimento da TBMDR, bem como associados aos piores desfechos de tratamento.

### 3.2 MODELO TEÓRICO

De acordo estudo de Maciel et al, 2015 que objetivou aprofundar o modelo conceitual de determinantes da TB para identificar fatores que influem no surgimento de novos casos de TB e nos piores desfechos, os fatores determinantes da TB no Brasil incluem: Nível 1 (idade, sexo, cor da pele, renda) Nível 2 (barreiras geográficas, prevalência de TB na comunidade, área da residência, densidade populacional) Nível 3 (barreiras econômicas, culturais, proteção social) Nível 4 (alcoolismo, diabetes, HIV, uso de drogas, tabagismo) Nível 5 (raio x de tórax, baciloscopia, cultura, contatos, tratamento, forma clínica da TB).

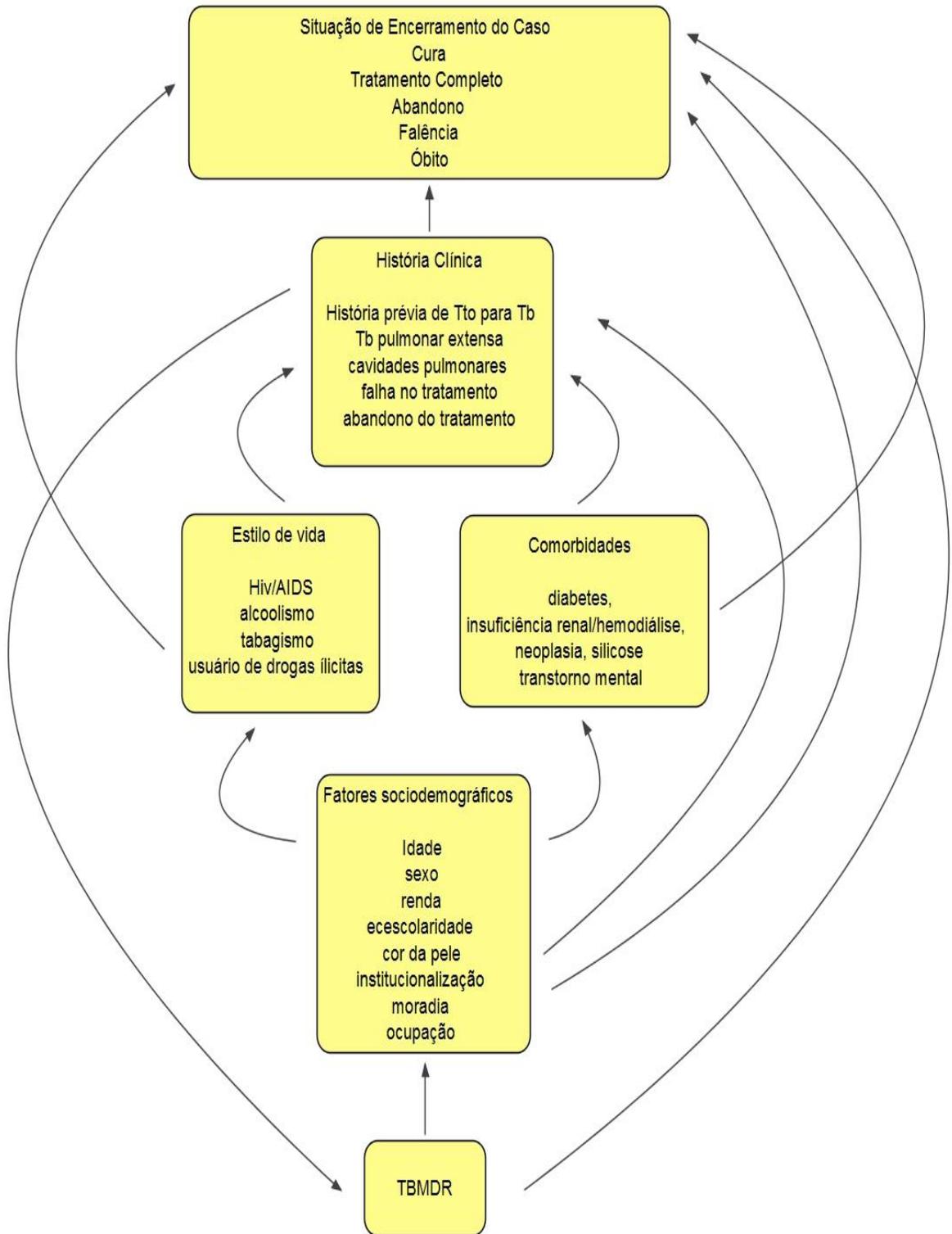
Com base, neste trabalho foi proposto à realização de um modelo teórico para o melhor entendimento das características clínicas e epidemiológicas que se associam aos desfechos de tratamento da TBMDR e para o melhor entendimento da operacionalização destas variáveis na análise dos dados.

No primeiro nível hierárquico estão os **fatores biológicos individuais** que são os determinantes distais e que podem ser cruciais ao interagirem com outros determinantes para a determinação da doença. Serão operacionalizados através das variáveis sexo, cor da pele, idade. Estão, também, os **fatores sociodemográficos** que

são características relacionadas à posição dos indivíduos na sociedade. Serão operacionalizados através das variáveis: escolaridade e Região de origem. É considerada uma categoria distal sendo determinante de características intermediárias e que possibilita compreender as diferenças de saúde entre os grupos sociais.

No segundo nível encontram-se os **fatores comportamentais** e as **comorbidades** como categorias intermediárias. Os primeiros serão definidos como os fatores que estão ligados ao modo de vida do indivíduo e serão operacionalizados como: usuário de drogas ilícitas, alcoolismo, tabagismo e por ser positivo ou não para HIV. As **comorbidades** serão consideradas como outras doenças associadas ao indivíduo. Serão operacionalizadas por possuir diabetes ou não.

No terceiro nível está a **história clínica progressa** considerada como os fatores que estão diretamente relacionados com a doença. Será operacionalizada pelas variáveis: tipo de entrada no sistema, número de tratamentos anteriores, raio X, tipo de resistência, fármacos usados na fase intensiva do tratamento por maior ou igual a 3 meses, tratamento diretamente observado (TDO), regimes de tratamento e encerramento do caso.



**Figura 2:** Proposta de um modelo teórico para TBMDR no Brasil.

A TB é uma doença multicausal. Esses vários fatores se diferem quanto sua natureza em níveis de ação, mas que de alguma forma se inter-relacionam para a determinação da doença. Para o estudo da TBMDR e suas características associadas utilizar-se-á um modelo que relaciona e hierarquiza as diferentes categorias e suas variáveis como a variável desfecho para a visualização e a possível compreensão destas relações, além de embasar a análise estatística dos dados.

No Brasil, o sistema de vigilância SINAN proporcionou uma oportunidade de identificar os fatores associados aos desfechos de tratamento como já realizado, por exemplo, para casos de TB em HIV positivos, portadores de Diabetes Mellitus, Doença renal (REIS-SANTOS, et. al. 2013; REIS-SANTOS, et. al. 2014; DO, PRADO, et. al. 2014).

### 3.3 SISTEMAS DE INFORMAÇÃO PARA TB

Um sistema de vigilância contínuo como base de rotina o TS aos fármacos e uma sistemática análise dos dados são princípios importantes para monitorar a resistência aos fármacos (WHO, 2014).

De acordo com a OMS até o final do ano de 2013, 144 países possuíam dados de resistência aos medicamentos. A metade destes (72) apresenta um sistema de vigilância contínua, enquanto a outra metade se baseia em inquéritos especiais (WHO, 2014).

A TB é uma doença de notificação compulsória desde 1976. No Brasil contamos com dois sistemas nacionais de vigilância para o levantamento das informações sobre a TB e seus tratamentos especiais. O primeiro é o SINAN, um sistema de agravos de notificação compulsória, dentre eles a TB. Foi criado na década de 90 e dispõe de informações para análise da morbidade permitindo o processamento de tomada de decisões por parte dos gestores (LAGUARDIA, 2004).

Sua regulamentação está na portaria sobre a notificação compulsória de agravos no País (Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011) e presente nas Normas Operacionais Básicas do Sistema Único de Saúde (NOB-SUS 01/96, de 6/11/1996, e Noas-SUS 01/2002), Portaria no 373/GM/MS, de 27/2/2002 e Portaria nº 1.172) em que são definidas as atribuições das três esferas de governo na gestão, estruturação e operacionalização do sistema de informação epidemiológica informatizada, com a finalidade de garantir a alimentação permanente e regular dos bancos de base nacional. Além disso, Portaria GM/MS no 2.023, de 23 de setembro de 2004, define que a transferência dos recursos da parte fixa do Piso da Atenção Básica – PAB, de forma regular e automática aos municípios e ao Distrito Federal, está acomodado à alimentação regular dos bancos de dados nacionais, inclusive o SINAN.

Os encerramentos do sistema ainda são um desafio. Um estudo recente demonstrou que a metodologia de relacionamento dos bancos de dados entre o SINAN e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) aumentou em 15% os óbitos de TB no SINAN. Contudo, esses achados demonstram a necessidade de uma maior atenção para a qualidade das informações de desfecho (BARTHOLOMAY, et al. 2014). Entretanto, o sistema é a referência para a doença.

O segundo sistema é o Site-TB que é um sistema on-line, complementar ao SINAN, que possibilita que as unidades de referência secundárias e terciárias notifiquem, acompanhem e encerrem os casos diagnosticados que necessitem de tratamentos especiais\*, dentre eles a TBMDR. Foi criado para permitir uma melhor gestão dos medicamentos, estratégia essencial para o controle da TBMDR (BRASIL, 2011). Atualmente existem 229 unidades de referência secundárias e terciárias que utilizam esse sistema. A implantação do sistema foi finalizada em julho de 2013 (BRASIL, 2015).

---

\* O SITETB permite a classificação dos casos de TB em TB monorresistente, multirresistente, polirresistente ou extensivamente resistente, o que não era possível antes com o sistema TBMR.

Antes do Site-TB havia o sistema TBMR, que foi criado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), para o controle e dispensação dos medicamentos para as unidades de referências. Houve, portanto, em 2011, a migração dos casos do sistema TBMR para o Site-TB que é um sistema mais robusto que o antigo, porém com as mesmas finalidades.

O fluxo recomendado pelo MS é que durante o acompanhamento dos casos de TB pulmonar com o Esquema básico no SINAN a realização mensal da baciloscopia para controle é primordial. Em caso de baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento solicitar cultura e TS (BRASIL, 2011). Todos os casos considerados TBMDR, além dos que necessitam de tratamentos especiais, devem ser encaminhados para os centros de referência, notificados no Site-TB e encerrados no SINAN (SBPT, 2009). Não foram realizado ainda nenhuma análise nesse sistema, sendo este estudo o pioneiro.

Através do Site-TB as Unidades de Referência monitoram o tratamento dos indivíduos, pois, os medicamentos são dispensados de acordo as notificações. Tal estratégia permite um controle efetivo dos tratamentos e fármacos usados.

### **3.3.1 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose – Site-TB**

Em 1998, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), uma instituição de referência nacional do MS ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), que atua na área da Pneumologia Sanitária, realizando pesquisa, ensino, programas de prevenção e informações à comunidade para o controle da TB e das doenças pulmonares, ambientais e ocupacionais em todo o país, coordenou a realização do Primeiro Inquérito Epidemiológico Nacional de Resistência aos Medicamentos utilizados no Brasil para o tratamento da TB (BRASIL, 2007).

No ano de 1999 foi publicado um estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da TBMDR no Brasil, sendo que este trabalho recebeu, em 2000, o Prêmio Nacional de Pesquisa Clínica oferecido pelo Ministério da Saúde juntamente com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Neste mesmo ano, o Ministério da Saúde julga o regime válido e inicia o Programa de Vigilância Epidemiológica de TBMDR com a notificação dos casos e a criação do banco de dados. Sendo assim, o banco de dados da TBMDR começou no Centro de Referência Professor Hélio Fraga reunindo os dados secundários dos pacientes crônicos desde 1995 e os que estavam iniciando tratamento em 2000 (BRASIL, 2007).

Em 2004, foi firmado um convênio entre o Ministério da Saúde (CRPHF/SVS) e a associação civil brasileira sem fins lucrativos “Projeto MSH” (*Management Sciences for Health*), por meio do Programa Gestão Racional de Medicamentos (RPM Plus), financiado com recursos da USAID (*United States Agency for International Development*) (BRASIL, 2007), evoluindo para o sistema chamado E-TB manager, já informatizado e permitindo retirar relatórios (DALCOLMO, MP).

Em 2012, terminado o convênio com MSH e passada a propriedade e controle do banco de dados para a Fiocruz e para o PNCT, já sob o formato do Site-TB, este foi implementado em todas as unidades notificadoras e de referência. Hoje o CRPHF continua coordenando a validação de casos notificados bem como seus desfechos e a propriedade dos dados agora é do MS, através do PNCT (DALCOLMO, MP).

### 3.4 TRATAMENTO DA TBMDR

A resistência aos fármacos anti-TB foi relatada logo após a introdução da estreptomicina em 1944 e atualmente é a maior ameaça no controle da doença. A OMS em 1993 declarou a TB como uma emergência global e lançou a Estratégia DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course) que é tida como de baixo custo e possível de ser implantada em qualquer lugar do mundo e consiste em cinco princípios:

comprometimento governamental; detecção passiva dos casos com base na microscopia do escarro; tratamento sob observação direta; suprimento ininterrupto dos medicamentos e um sistema de registros de monitoramento. Assim, essa estratégia foi revista para alcançar os Objetivos do Milênio de 2015 e a nova estratégia Stop TB 2006-2015 consiste em seis objetivos: 1) expandir e melhorar o DOTS; 2) aprimorar o tratamento da co-infecção TB-HIV e da TBMDR; 3) contribuir para o fortalecimento dos sistemas de saúde; 4) envolver todos os profissionais de saúde; 5) capacitar os pacientes e comunidades com TB; e 6) estimular e promover pesquisas (MIGLIORI, 2007).

Em maio de 2014 a OMS aprovou na Assembleia Mundial da Saúde a estratégia global e metas para prevenção, atenção e controle da tuberculose pós-2015 (*“Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015”*). A nova estratégia propõe ações para um mundo livre da TB (*“End TB strategy”*) e tem como meta reduzir a incidência dessa doença em 50% e a de mortes em 75% até 2025. Para 2035, a proposta é a redução da incidência da TB em 90% (menos de 10 casos/100 mil habitantes) e de mortes em 95%, comparada à de 2015, além de assegurar que nenhuma família seja penalizada pelos custos relacionados à doença (WHO, 2015; BRASIL, 2016).

A isoniazida e a rifampicina são os medicamentos de maior poder bactericida e são eficazes em todas as populações bacilares sensíveis. A pirazinamida é um importante fármaco anti-TB responsável por agir em bacilos persistentes em meios ácidos inflamatórios. Atua junto com rifampicina, isoniazida e etambutol e é responsável pelo encurtamento do tratamento de nove para seis meses (SHI, 2007; ZHANG; MITCHISON, 2003).

Em 2009, ocorreram mudanças no esquema de tratamento da TB propostas pelo Programa Nacional de Controle da TB (PNCT). A primeira foi à introdução do etambutol ao esquema I e foi baseada em dados do II Inquérito de resistência às drogas antituberculosas (2007-2008) que verificou um aumento na resistência primária de isoniazida de 3,5% para 6% e rifampicina de 0,2% para 1,5% em relação ao primeiro inquérito nacional, realizado de 1995 a 1997. A adição do E ao esquema diminui

significativamente o risco de falência e reduz o risco de recidiva nos indivíduos com resistência primária isolada à R e H, além de diminuir a transmissibilidade na fase intensiva do tratamento. A segunda consistiu em introduzir a apresentação em comprimidos com dose fixa combinada dos 4 medicamentos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento (SBPT, 2009).

Atualmente, o tratamento da TBMDR não são satisfatórios, porque o ciclo do tratamento é longo, tóxico e de custo elevado. Esses fatores contribuem para uma menor taxa de sucesso do tratamento e maior mortalidade (GANDHI, 2010). É recomendado que o tratamento da TBMDR seja realizado por 18 meses podendo ser estendido a 24 meses avaliando a negativação bacteriológica e a evolução clínica e radiológica. Os indivíduos que não negativarem a baciloscopia e/ou a cultura no décimo segundo mês de tratamento deverão completar o tratamento até os 24 meses (BRASIL, 2011).

A devida seleção dos medicamentos que irão compor o regime de tratamento é feita a partir dos fármacos disponíveis para o tratamento. Os medicamentos são divididos em cinco grupos:

*Grupo 1:* Orais de primeira linha – isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida;

*Grupo 2:* Injetáveis – estreptomicina (1ª linha), amicacina, canamicina e capreomicina (2ª linha);

*Grupo 3:* Fluoroquinolonas – ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina;

*Grupo 4:* Orais de 2ª linha – Terizidona ou cicloserina, etionamida ou protionamida e ácido paraminossalicílico;

*Grupo 5:* Medicamentos de eficácia menor ou que não recomendados para o uso de rotina - clofazimina, linezolida, amoxicilina/clavulanato, tiacetazona, imipenen, isoniazida em altas doses e claritromicina (BRASIL, 2011; WHO, 2015).

Recentemente a OMS recomendou que o tratamento da TBMDR e da TBXDR deve ser individualizado e baseado no resultado dos TS de fármacos de primeira e segunda linha. O Brasil opta pelo regime padronizado (Quadro 1) para casos novos e de

retratamento da TB devido a dificuldade na realização dos TS. Segundo a OMS, a padronização dos regimes significa que todos os indivíduos de um grupo definido recebem o mesmo regime de tratamento e possui algumas vantagens sobre os regimes individualizados: erros na prescrição e com isso o risco de desenvolvimento de resistência é reduzido; estimativa das necessidades dos medicamentos (aquisição, distribuição e monitoramento); a formação profissional é facilitada; os custos são reduzidos; manter um fornecimento regular dos medicamentos caso o paciente mude de local para outro e a avaliação dos resultados é comparável. No tratamento de pacientes com TBMDR, os regimes devem incluir pelo ao menos pirazinamida, uma fluoroquinolona, um fármaco injetável, etionamida e terizidona ou ácido p-aminossalicílico se a terizidona não puder ser usada (WHO, 2011). Já o tratamento da TBXDR é ainda mais complicado, já que são perdidas opções terapêuticas como as quinolonas e os agentes parenterais. Resistência a qualquer quinolona reflete resistência a toda a classe e resistência a kanamicina geralmente indica resistência simultânea a amicacina, á medida que resistência a capreomicina ou estreptomina normalmente são independentes dos outros agentes parenterais (SHENOI, FRIEDLAND, 2009)

Quadro 1 – Esquema de tratamento para a TBMDR.

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20 kg	21 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50 kg	
2 S5ELZT* Fase intensiva 1º etapa	Estreptomina	20mg/kg/d	500mg/d	750 a 1000mg/d	1000mg/d	2
	Etambutol	25mg/kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1200 mg/d	1200mg/d	
	Levofloxacina	10mg/kg/d	250 a 500mg/d	500 a 750mg/d	750mg/d	
	Pirazinamida	35mg/kg/d	1000mg/d	1500mg/d	1500mg/d	
	Terizidona	20mg/kg/d	500mg/d	750mg/d	750 a 1000mg/d	
2 S3ELZT** Fase intensiva 2º	Estreptomina	20mg/kg/d	500mg/d			4
	Etambutol	25mg/kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1200 mg/d	1200mg/d	

etapa	Levofloxacina	10mg/kg/d	250 a 500mg/d	500 a 750mg/d	750mg/d	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1000mg/d	1500mg/d	1500mg/d	
	Terizidona	20mg/kg/d	500mg/d	750mg/d	750 a 1000mg/d	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1200 mg/d	1200mg/d	12
	Levofloxacina	10mg/kg/d	250 a 500mg/d	500 a 750mg/d	750mg/d	
	Terizidona	20mg/kg/d	500mg/d	750mg/d	750 a 1000mg/d	

S – estreptomicina; E – etambutol; Z – pirazinamida; L – Levofloxacina; Tr – Terizidona.

\* Estreptomicina utilizada cinco vezes por semana.

\*\*Estreptomicina utilizada três vezes por semana.

Se a estreptomicina tiver sido usada em tratamento anteriores para TB mesmo com sensibilidade comprovada, ou se o TS mostrar resistência, a amicacina deverá ser utilizada nas mesmas doses e frequências.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2011.

Uma recente revisão sistemática e metanálise com dados de 8955 indivíduos com diagnóstico de TBMDR e TBXDR, concluiu que os TS para etambutol, pirazinamida e de fármacos de segunda linha fornecem informações clinicamente úteis para orientar sobre a seleção dos regimes de tratamentos individualizados para TBMDR, ou seja, a sensibilidade in vitro desses fármacos estão associados com o melhores desfechos de tratamento (BASTOS, 2015).

A linezolida é um agente promissor no tratamento da TB, porém seu alto custo e seus efeitos adversos são grandes problemas para seu uso em larga escala. Com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e a tolerância da linezolida, Tang e colaboradores concluíram que a linezolida promove fechamento de cavidades, aumento da conversão da cultura e melhora os resultados de sucesso no tratamento (TANG, 2014). Ressecção cirúrgica como parte do tratamento e a soma de uma fluorquinolona ao regime foram associadas com desfechos clínicos e microbiológicos favoráveis (CHAN, ISEMAN, 2008).

No momento é de enorme importância que pela primeira vez em cinquenta anos novos compostos tenham sido aprovados para o tratamento da TBMDR. O primeiro, a Bedaquilina recebeu aprovação da Food and Drug Administration em dezembro de 2012 e tem sido recomendada para a TBMDR/TBXDR. E o segundo, a Delamanida recebeu aprovação da Agência Europeia de Medicamentos e a Agência de Produtos Farmacêuticos e Produtos Médicos do Japão em 2014. (BRIDGEN, HEWISON, VARAINE, 2015).

### 3.5 FATORES DE RISCO PARA DESFECHOS DESFAVORÁVEIS DA TBMDR

A resistência aos fármacos antituberculose emerge rapidamente com a monoterapia ou baixa adesão ao tratamento. Sendo assim, a quimioterapia medicamentosa foi considerada a maior arma sanitária para o tratamento da TB (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007). Vários fatores estão implicados no surgimento de resistência aos fármacos e aos piores desfechos de tratamento. Com isso, com o objetivo de identificar os fatores de risco associados com a TBMDR na Europa, Faustni e colaboradores identificaram que quem possuía tratamento prévio para TB, possuía 10 vezes mais chance de apresentar TBMDR dos indivíduos que não possuíam. Identificaram também que os casos de TBMDR mais propensos eram indivíduos estrangeiros, com menos de 65 anos, do sexo masculino e HIV positivo.

Um estudo prospectivo em oito países com uma amostra de 1278 indivíduos identificou que tratamento prévio com fármacos de segunda linha é um forte fator de risco para resistência a esses medicamentos. Abuso de álcool e ser fumante também estavam associados com resistência aos fármacos de segunda linha (DALTON, 2012).

Conforme uma revisão sistemática publicada em 2009, com o objetivo de estimar os fatores de risco associados aos piores desfechos de tratamento, revelou que: sexo masculino, abuso de álcool, baixo índice de massa corpórea (IMC), baciloscopia positiva no diagnóstico, resistência a fluorquinolona e padrão de resistência para TBXDR. Por outro lado, intervenção cirúrgica, ausência de tratamento prévio para TB e

uso de fluoroquinolona foram associados com o sucesso do tratamento (JHONSTON, et al, 2009).

Em Israel, um levantamento baseado em dados laboratoriais conduzido retrospectivamente encontrou como fatores de risco para TBMDR, ter idade entre 30 e 59 anos, ser do sexo masculino, ser imigrante e ser infectado pelo vírus HIV. O sucesso no tratamento foi observado em 71% dos indivíduos e 19,8% morreram (MOR, et al., 2014).

Apesar de uma revisão sistemática realizada com 32 estudos elegíveis não ter observado uma associação entre prevalência de TBMDR e infecção por HIV (SUCHINDRAN, BROUWER, VAN RISE, 2009), é importante salientar que o aparecimento do vírus e sua pandemia foi uma barreira que se somou a ocorrência dos casos de TBMDR, visto que estes indivíduos são mais suscetíveis ao adoecimento (VIEIRA, 2007).

No Brasil foi realizado um estudo de caso-controle de base populacional retrospectivo no Estado do Ceará detectou que além do tratamento anterior mais quatro fatores de risco para a TBMDR adquirida: falta de esgoto no domicílio, alcoolismo + tabagismo, tratamentos irregulares e cavidades pulmonares (BARROSO, et al. 2003). No trabalho de Micheletti e colaboradores, após análise multivariada verificaram que histórico de TB e atraso para o diagnóstico associaram-se a ocorrência de TBMDR. Em relação ao perfil dos pacientes, estes eram: do sexo masculino, idade média de 36 anos, 26% eram HIV positivos e 27% tinham história de tuberculose. Souza, Antunes e Garcia (2006), em Minas Gerais, também encontraram como fator de associado para desenvolvimento da TBMDR tratamento prévio. Levantamento realizado na cidade de Cabo de Santo Agostinho-PE, com o objetivo de investigar a frequência e fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose multirresistente de 2000 a 2003, utilizado como método, uma coorte de pacientes sintomáticos respiratórios, mostrou que o tratamento prévio de TB e a história de abandono foram fortemente associados à TBMDR (BALIZA, 2008).

## ***CAPÍTULO 4***

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DO ESTUDO

O local do estudo refere-se ao Brasil, constituído por 27 estados da federação, com um total de 5570 municípios, em uma área equivalente de 8.515.767,049 km<sup>2</sup>, apresentando Brasília como capital (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/cartografia/default\\_territ\\_area.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/cartografia/default_territ_area.shtm), acessado em 03/out/2016).

Segundo dados de projeção populacional do IBGE, o Brasil totalizou, no ano de 2016, 206.516.728 milhões de habitantes. A composição por gênero estimada foi de 50,64% do sexo feminino e 49,36% do sexo masculino (<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> acessado em 03/out/2016). De acordo com o censo 2010, 47,7% se autodeclararam como brancos, 7,6% como pretos, 43,1% como pardos, 1,14% como amarelos, e 0,4% como indígenas (<http://7a12.ibge.gov.br/vamos-conhecer-o-brasil/nosso-povo/caracteristicas-da-populacao.html>, acessado em 03/out/2016).

### 4.2 POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo quantitativo, cuja fonte de dados abrange o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais para TB (Site-TB). A população do estudo compreendeu indivíduos com Teste de Sensibilidade aos fármacos resistentes a RH, pulmonares e que possuíram informações de desfechos (cura, tratamento completo, abandono, falência ou óbito), ocorridos no Brasil, entre os anos de 2007 a 2013. A partir desse sistema de informação foram coletadas informações sociodemográficas, as comorbidades, sobre hábitos de vida e informações de tratamento da doença a respeito dos casos de TBMDR.

### 4.3 DEFINIÇÕES DOS DESFECHOS DE TRATAMENTO

Os indivíduos foram definidos em quatro grupos de acordo com os critérios de Laserson et al 2005. Sucesso (cura + tratamento completo) e desfecho desfavorável (*abandono*; *falência* e *óbito*). **Sucesso**: *cura* (completaram o tratamento e possuíam: três culturas negativas após o 12º mês de tratamento ou cultura positiva no 12º mês de tratamento, seguido de quatro culturas negativas, sem sinais clínicos e radiológicos da doença, até o 24º quarto mês de tratamento) e *tratamento completo* (indivíduos que realizaram o tratamento sem evidência de falência, mas que não possuíam registro de baciloscopia ou cultura no último mês de tratamento ou porque não foram feitos ou por estarem indisponíveis e que pelo ao menos em uma ocasião anterior estes foram negativos); como **desfecho desfavorável**: *abandono* (indivíduos que não compareceram a unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para seu retorno); e *falência* (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); **óbito por TB** (morreram por TB durante o tratamento); **óbito por outras causas** (indivíduos que morreram de causas alheias à TB) (BRASIL, 2011; WHO, 2015).

### 4.4 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis explicativas utilizadas para a análise dos dados estão inseridas Site-TB do Ministério da Saúde do Brasil e foram extraídas das fichas de notificação online preenchidos por profissionais de saúde capacitados.

As variáveis sociodemográficas foram: sexo (feminino/masculino); idade (>20 anos; 20 – 39 anos; 40 – 59 anos; ≥ 60anos); cor da pele (branco/não branco); anos de estudo (analfabeto; 1 – 3 anos; 4 – 7 anos; 8 a 11 anos; ≥ 12 anos) e Região do País (Sudeste, Nordeste, Norte, Sul e Centro-oeste). Quanto ao histórico de comorbidades/hábitos de vida foram analisados: ser positivo ou não para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (não/sim); uso de álcool (não/sim); tabagismo (sim/não), ter ou não diabetes mellitus (não/sim); e o uso de drogas ilícitas (sim/não). As variáveis relacionadas às

características da tuberculose e de seu tratamento foram: tipo de entrada (caso novo; reingresso após abandono; falência e recidiva); número de tratamentos anteriores para TB (1, 2, 3 e  $\geq 4$ ); raio x (normal, cavitária e não cavitária); tipo de resistência (primária/adquirida); realização de tratamento diretamente observado (TDO) (não/sim); número de fármacos utilizados na fase intensiva do tratamento por  $\geq 3$  meses (cinco, quatro, três) e regimes de tratamento (padronizado, outros tratamentos).

A situação de encerramento do caso, considerada como variável desfecho, foi definida de acordo critérios de Laserson et al 2005 e da OMS, aos quais foram definidos em cura, tratamento completo, abandono, falência e óbito.

O quadro 2 apresenta as variáveis do estudo e as respectivas categorias de análise de dados.

<b>VARIÁVEL</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>NATUREZA</b>	<b>TIPO</b>
Idade	< 20 anos 20 a 39 anos 40 a 59 anos $\geq 60$ anos	Qualitativa (categórica) ordinal	Variável independente
Sexo	Feminino Masculino	Qualitativa nominal	Variável independente
Raça/cor	Branca Não Brancos	Qualitativa nominal	Variável independente
Escolaridade	Analfabetos de 1 a 3 de 4 a 7 de 8 a 11 de 12 a mais	Qualitativa nominal	Variável independente

	não se aplica ignorado		
Região do país	Sudeste Nordeste Norte Sul Centro-Oeste	Qualitativa nominal	Variável independente
HIV	Positivo Negativos	Qualitativa nominal	Variável independente/explicativa/estratificação
Álcool	Não Sim	Qualitativa nominal	Variável independente
Tabagismo	Não Sim	Qualitativa nominal	Variável independente
Diabetes	Não Sim	Qualitativa nominal	Variável independente
Usuário de drogas ilícitas	Não Sim	Qualitativa nominal	Variável independente
Tipo de paciente	Caso Novo Reingresso após abandono Recidiva Falência	Qualitativa nominal	Variável independente/explicativa/estratificação
Número de tratamentos anteriores para TB	1 2 3 ≥4	Qualitativa nominal	Variável independente

Raio X	Normal Cavitária Não Cavitária	Qualitativa Nominal	Variável independente
Tipo de Resistência	Primária Adquirida	Qualitativa Nominal	Variável independente
Fármacos usados por $\geq 3$ meses na fase intensiva do tratamento	Cinco Quatro Três	Qualitativa Nominal	Variável independente
Tratamento Supervisionado	Não Sim	Qualitativa nominal	Variável independente
Regimes de Tratamento	Padronizados Outros Tratamentos	Qualitativa Nominal	Variável independente
Situação de encerramento  Nota: Situação de encerramento de todos os casos notificados.	Cura Tratamento Completo Abandono Falência Óbito	Qualitativa (categórica) nominal	<b>Variável dependente</b>

#### 4.5 ANÁLISES ESTÁTISTICAS

A análise estatística, inicialmente, foi realizada para a verificação e adequação do banco de dados nos *softwares Microsoft Excel*, versão 2010 e *STATA*, versão 13.0, selecionando-se as variáveis de interesse. O nível de significância adotado para todos os testes aplicados foi de 5%, considerando o intervalo de confiança de 95%.

#### **4.5.1 Análise Descritiva**

Foi construído um perfil epidemiológico para caracterização dos indivíduos notificados como TBMDR no Site-TB, entre o período de 2007 a 2013, em que foram elaboradas tabelas de frequência absoluta e relativa para a caracterização da amostra estudada para as variáveis de interesse.

#### **4.5.2 Análise Espacial**

Foi realizada uma análise espaço temporal dos casos de TBMDR no país. Para o cálculo da prevalência foi utilizado o número de casos de TBMDR sobre o número de casos de TB em cada região do Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) no período de 2007 a 2012\*. O número de casos por ano e por estado foi obtido no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) ([www.datasus.com.br](http://www.datasus.com.br)) e a coleta desses dados foi realizada no período de novembro e dezembro de 2016. Esses dados foram apresentados em gráficos de linhas para melhor visualização da evolução dos dados no período analisado. Para isso foi utilizado o programa Microsoft Office Excel.

#### **4.5.3 Análise Bivariada**

Realizou-se o cruzamento entre todas as variáveis do estudo e a variável desfecho situação de encerramento do caso (sucesso, abandono, falência e óbito), calculando-se dados o teste do qui-quadrado de Pearson para comparação das proporções entre as variáveis independentes com a variável de interesse. As variáveis associadas com o desfecho de interesse ( $p \leq 0,05$ ) foram incluídas no modelo hierárquico de regressão logística multinomial.

---

\* Foi utilizado esse período, pois as informações sobre TB no Datasus só estavam disponíveis até o ano de 2012.

#### 4.5.4 Regressão Logística

Para avaliar o efeito das variáveis independentes sobre a situação de encerramento do caso, empregou-se o modelo de regressão logística multinomial hierarquizada, calculando-se a razão de chance, a fim de ajustar os resultados para potenciais confundidores. Na presente análise foram definidos três níveis hierárquicos: no primeiro nível foram incluídas as variáveis sociodemográficas; no segundo nível as comorbidades; e no terceiro nível aquelas relacionadas às características da doença. Em cada nível, as variáveis associadas ao desfecho ( $p \leq 0,05$ ) foram mantidas nas próximas análises. Nesta análise, a categoria "sucesso" foi à categoria utilizada como referência para a variável resposta, sendo essa comparada com as demais categorias (sucesso vs. abandono; sucesso vs. falência; e sucesso vs. óbito). As análises foram realizadas no pacote estatístico Stata 13.0.

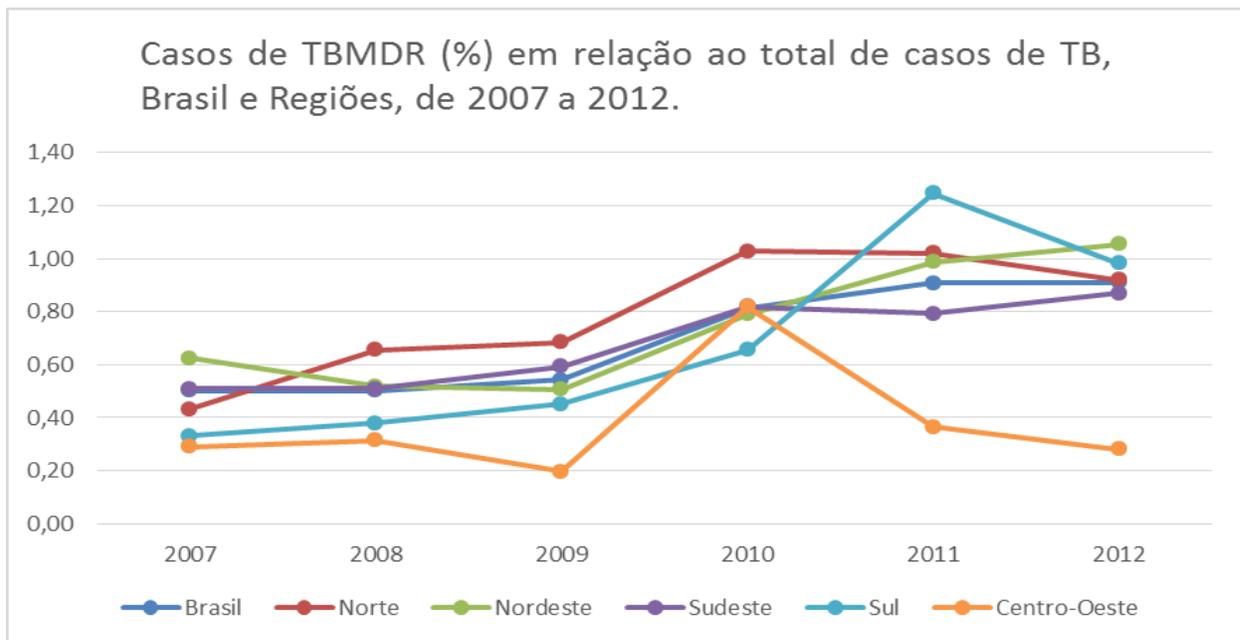
#### 4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), sendo dispensado em 09/12/2014, sob o parecer nº 906.298. Portanto, foram respeitados todos os parâmetros Éticos da Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

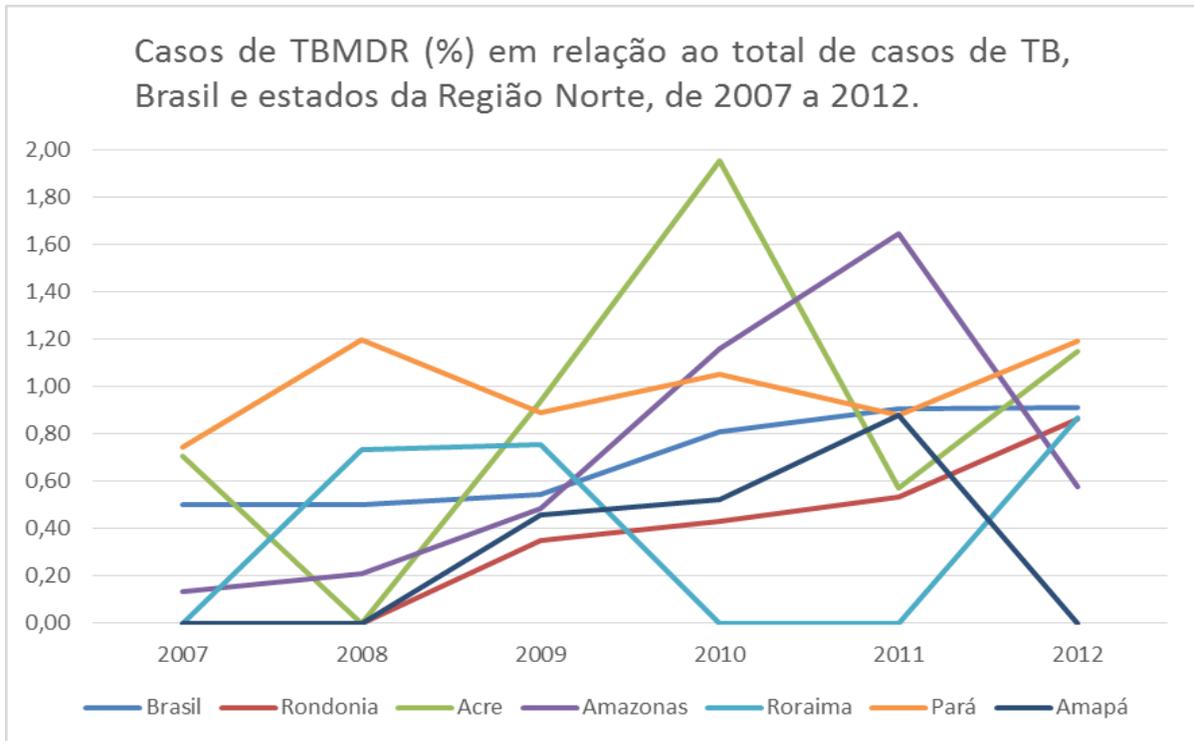
## ***CAPÍTULO 5***

## 5 RESULTADOS

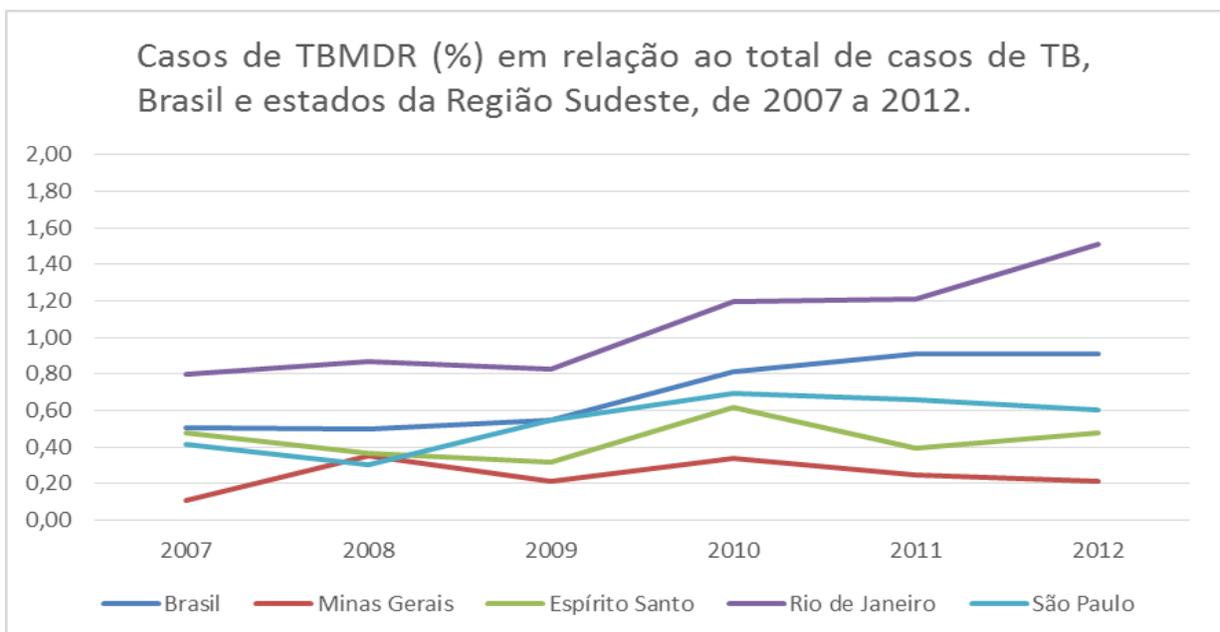
No Brasil, no período de 2007 a 2012, a partir do ano de 2010 observa-se um aumento na prevalência de TBMDR nas regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste, de acordo gráfico abaixo. A distribuição espaço temporal está distribuída de forma crescente linearmente nas regiões.



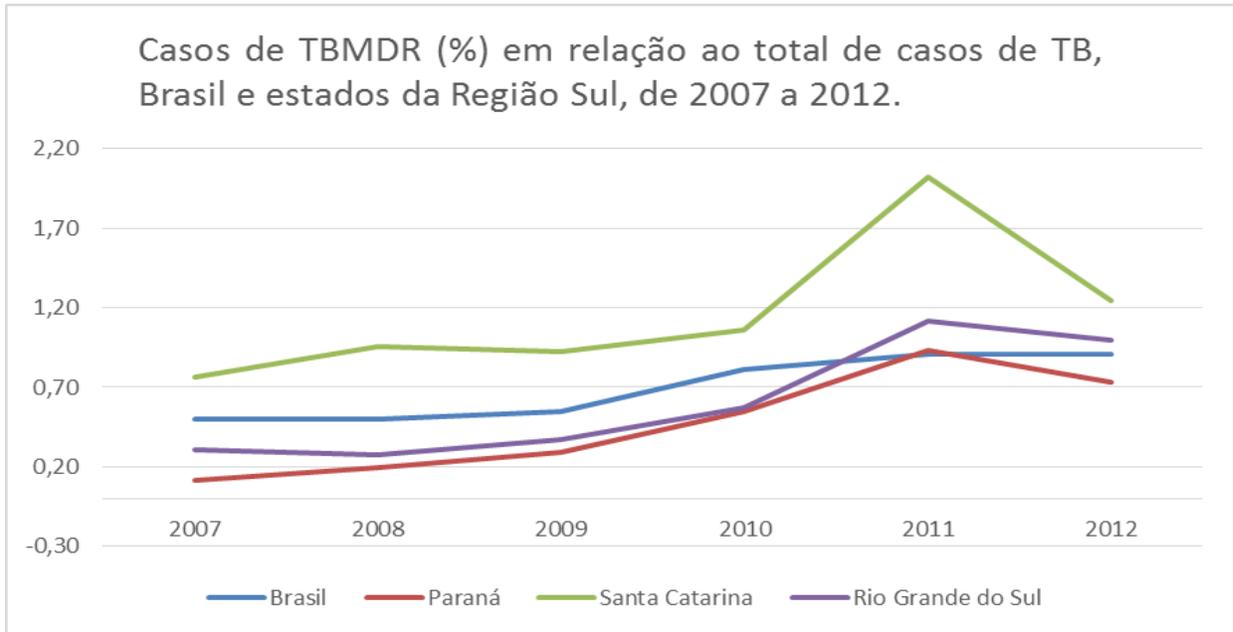
Na Região Nordeste do País é a região mais heterogênea comparada às outras. Os estados com maior número de casos de TBMDR são: Pará (211) e Amazonas (96).



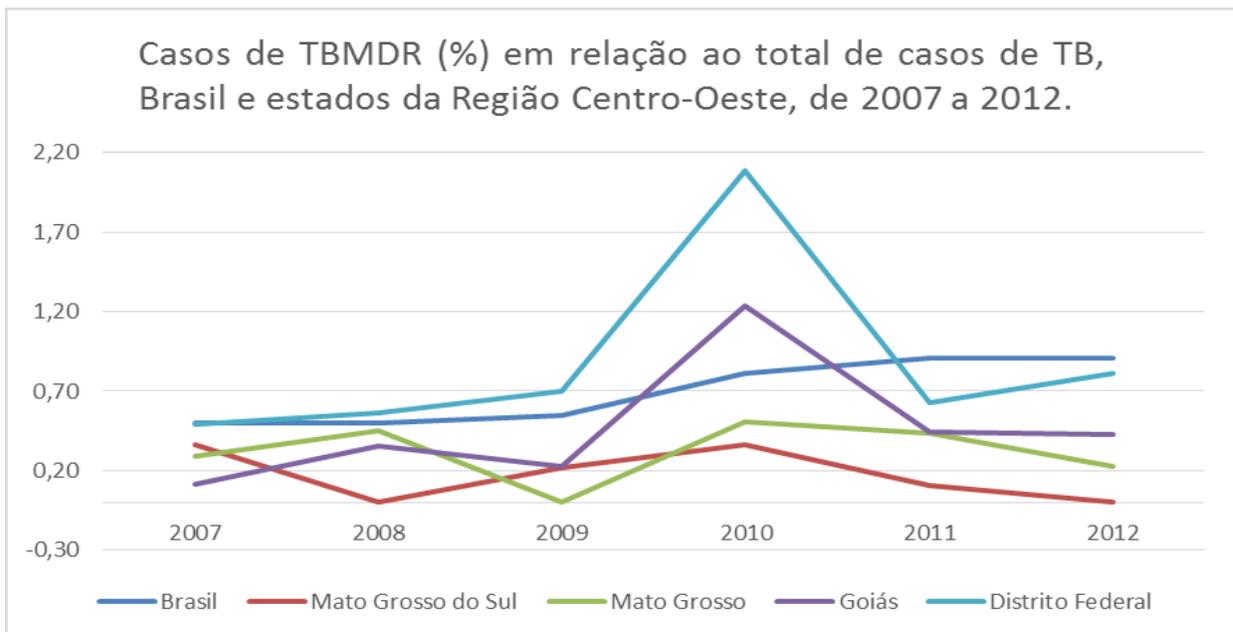
A Região Sudeste é a região que concentra o maior número de casos 1483 (49%). Nesta Região houve um aumento na prevalência em todos os estados ao longo dos anos. E o Rio de Janeiro é o estado com o maior número de casos de TBMDR (740).



Na Região Sul observou-se um aumento na prevalência ao longo dos anos acompanhando a mesma linha do país. O estado de Santa Catarina foi o estado com o maior número de casos de TBMDR (120).



Observa-se que no ano de 2010 houve um aumento significativo na prevalência em todos os estados dessa região.



Em relação ao perfil clínico e epidemiológico dos indivíduos estudados observou-se maior frequência de não brancos (63%), sexo masculino (65%) e, indivíduos com escolaridade menor que 8 anos de estudo (62%), a média de idade foi de 39 anos (DP 13,39), e residentes da Região Sudeste do país (45%) (Tabela 2).

O uso de álcool variou de acordo com os desfechos observados com maior frequência (19-21%), o uso de droga injetável (8 a 26%), tabagismo (7-11%), portador de Diabetes Melitus (11 a 13%) e ser HIV positivo (8-9%) (tabela 3).

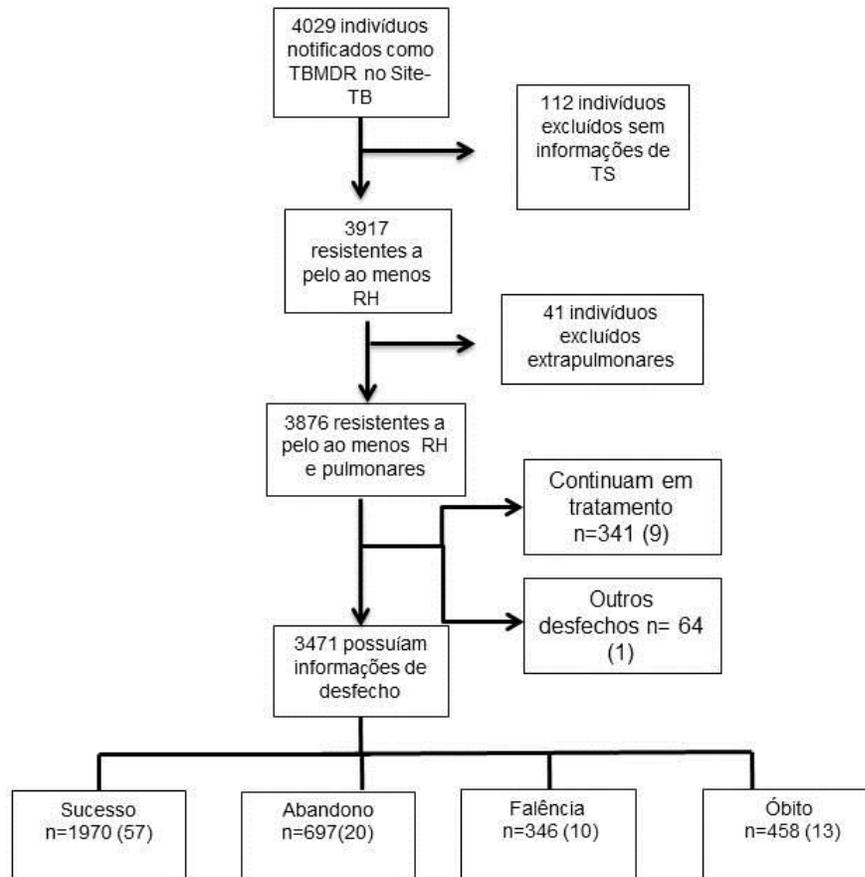
Em relação às características clínicas da TBMDR entre os indivíduos notificados no sistema de informação, a maioria foi notificado como caso novo (70-85%), reingresso após abandono (7-12%), falidos (5-17%) e recidiva (2-3%). A maioria dos indivíduos apresentou dois tratamentos anteriores para TB variando de 28 a 34%. Foi predominante a imagem radiológica classificada como cavitária (77-85%). Os indivíduos foram notificados como resistentes adquiridos (78-84%) em sua maioria. Em relação à cobertura do tratamento diretamente observado a maioria estava coberta (71-79%). Na fase intensiva do tratamento foram usados por mais de três meses de forma predominante cinco fármacos (46-50%). Quanto aos regimes de tratamento a maioria tratou com regime padronizado (69-79%) (tabela 4).

Em relação ao perfil de resistência da amostra estudada, a resistência a pirazinamida, quinolona, amicacina e capreomicina foi de 48% (616/1295), 24% (91/374), 7% (27/38) e 7% (20/303), respectivamente (tabela 1).

O esquema de tratamento mais prevalente (56%) no tratamento da TBMDR no Brasil no período de estudo foi composto por um fármaco injetável de segunda linha (Amicacina), dois orais de primeira linha (Etambutol e Pirazinamida), uma fluoroquinolona (Ofloxacina) e um oral de segunda linha (Terizidona). Os indivíduos foram tratados por dezoito meses (2Am5EOfxZTrd - 4Am2EOfxZTrd - 6Am2EOfxTrd / 6EOfxTrd).

Em relação aos resultados sobre os desfechos, entre os anos de 2007 a 2013 foram notificados 4029 casos de TBMDR no Brasil, por meio do Site-TB. Destes, 3876 (96%) possuíam informações de resistência a pelo menos RH e eram portadores de doença

pulmonar dos quais, 3471 (90%) indivíduos possuíam informações sobre desfecho do tratamento e constituíram objeto final de análise (Figura 1).



**Figura 3:** Fluxograma dos indivíduos da pesquisa.

Na análise de regressão hierárquica multinomial, o desfecho desfavorável (abandono + falência) entre os indivíduos TBMDR foi mais provável entre moradores da região Nordeste (OR 1,45 IC 95% 1,10-1,90), usuários de drogas ilícitas (OR 3,87 IC 95% 3,01-4,97), com história de abandono (OR 1,97 IC 95% 1,42-2,73), considerados falidos ao tratamento (OR 3,29 IC 95% 2,15-5,04), status de resistência adquirida (OR 1,61 IC 95% 1,20-2,17) e que foram tratados com outros tipos de tratamento (OR 1,36 IC 95%

1,02-1,81). Por outro lado, foi menos provável em indivíduos residentes da Região Norte do país (OR 0,55 IC 95% 0,42-0,73).

Óbito entre os indivíduos com TBMDR foi mais provável entre os residentes da Região Nordeste do país (OR 1,47 IC 95% 1,14-1,91), usuários de drogas ilícitas (OR 1,95 IC 95% 1,42-2,69), histórico de abandono ao tratamento (OR 1,58 IC 95% 1,07-2,31), falidos (OR 1,97 IC 95% 1,23-3,15) e que apresentaram 3 tratamentos anteriores para TB (OR 1,55 IC 95% 1,02-2,36).

Em relação a cultura do 6º mês possuímos informações de 667 indivíduos. Destes, 463 (70%) negativaram a cultura e possuíram sucesso no tratamento. Entretanto, dos 73 que faliram o tratamento, 56 (76%) positivaram a cultura no 6º mês. Em relação a óbito, dos 44, 28 (64%) obtiveram resultado de cultura positiva.

Tabela 1: Resistência aos fármacos no início do tratamento entre indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais para TB, entre os anos 2007 a 2013, Brasil.

<b>Fármacos</b>	<b>Resistentes/Testados (%)</b>
Rifampicina	3471/3471 (100)
Isoniazida	3471/3471 (100)
Etambutol	1070/3272 (33)
Pirazinamida	616/1295 (48)
Etionamida	130/498 (26)
Amicacina	27/381 (7)
Estreptomina	1213/3247 (37)
Ofloxacina	91/374 (24)
Levofloxacina	1/15 (7)
Capreomicina	20/303 (7)
Kanamicina	17/298 (6)
Terizidona	0/4 (0)

---

Acido Paraminosalicílico	0/1 (0)
Moxifloxacino	4/14 (29)
Clofazimina	0/1 (0)
Ciprofloxacino	6/20 (30)

---

Tabela 2: Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>Sexo</b>	3469					
Masculino		1287 (65)	442 (64)	224 (65)	293 (64)	0,846
Feminino		683 (35)	253 (36)	122 (35)	165 (36)	
<b>Cor da Pele</b>	3427					
Branco		720 (37)	279 (40)	132 (39)	156 (35)	0,191
Não Branco		1225 (63)	410 (60)	209 (61)	296 (65)	
<b>Anos de Estudo</b>	3468					
Analfabeto		122 (6)	45 (7)	23 (7)	32 (7)	0,765
1 a 3 anos		381 (19)	112 (18)	71 (21)	92 (20)	
4 a 7 anos		721 (37)	260 (37)	124 (35)	162 (35)	
8 a 11 anos		454 (23)	177 (25)	78 (22)	100 (22)	
12 ou mais		129 (7)	39 (6)	27 (7)	28 (6)	
Ignorada		162 (8)	62 (8)	23 (7)	44 (10)	
<b>Faixa Etária</b>	3469					
< 20		88 (5)	24 (3)	13 (4)	20 (4)	0,668
20 a 39		959 (48)	350 (50)	157 (45)	210 (46)	
40 a 59		788 (40)	265 (38)	147 (42)	191 (42)	

≥ 60		135 (7)	56 (8)	29 (8)	37 (8)	
<b>Região do Brasil</b>	<b>3469</b>					
Sudeste		897 (46)	327 (47)	150 (43)	176 (38)	<b>&lt;0,001</b>
Nordeste		530 (27)	195 (28)	144 (42)	159 (35)	
Norte		259 (13)	59 (8)	18 (5)	55 (12)	
Sul		235 (12)	96 (14)	27 (8)	60 (13)	
Centro-Oeste		49 (2)	18 (3)	7 (2)	8 (2)	

---

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; Sucesso: cura + tratamento completo; \*  $p \leq 0,05$  - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 3: Distribuição das comorbidades dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>HIV</b>	2625					
Positivo		133 (8)	44 (9)	12 (5)	32 (9)	0,286
Negativo		1435 (92)	434 (91)	219 (95)	316 (91)	
<b>Álcool</b>	3469					
Não		1594 (81)	565 (81)	282 (81)	364 (79)	0,862
Sim		376 (19)	130 (19)	64 (19)	94 (21)	
<b>Tabagismo</b>	3469					
Não		1835 (93)	626 (90)	309 (89)	415 (90)	<b>0,010</b>
Sim		135 (7)	69 (10)	37 (11)	43 (10)	
<b>Diabetes</b>	3469					
Não		1763 (89)	606 (87)	303 (88)	410 (89)	0,318
Sim		207 (11)	89 (13)	43 (12)	48 (11)	
<b>Usuário de drogas ilícitas</b>	3471					
Não		1811 (92)	518 (74)	311 (90)	387 (85)	<b>&lt;0,001</b>
Sim		159 (8)	179 (26)	35 (10)	71 (15)	

HIV – vírus da imunodeficiência humana; TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; sucesso: cura + tratamento completo; \*p≤0,05 - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 4: Distribuição das características clínicas dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>Tipo de Entrada</b>	3436					
Caso Novo de TBMDR		1665 (85)	530 (77)	240 (70)	352 (78)	<b>&lt;0,001</b>
Reingresso após abandono		145 (7)	82 (12)	33 (10)	48 (10)	
Falência		97 (5)	63 (9)	57 (17)	37 (8)	
Recidiva		51 (3)	10 (2)	12 (3)	14 (3)	
<b>Número de tratamentos anteriores para TB</b>	3372					
1		504 (26)	174 (26)	76 (22)	75 (17)	<b>0,002</b>
2		616 (32)	205 (30)	94 (28)	152 (34)	
3		380 (20)	155 (23)	83 (25)	106 (24)	
≥ 4		413 (22)	143 (21)	85 (25)	111 (25)	
<b>Raio X</b>	3468					
Normal		3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0,190
Cavitária		1610 (81)	559 (80)	296 (85)	357 (77)	
Não Cavitária		356 (18)	135 (19)	49 (14)	100 (22)	
<b>Tipo de Resistência</b>	3454					
Primária		423 (22)	113 (16)	56 (16)	79 (17)	<b>0,004</b>
Adquirida		1541 (78)	576 (84)	288 (84)	378 (82)	

<b>TDO</b>	3469					
Não		475 (24)	283 (27)	104 (29)	20 (21)	<b>0,001</b>
Sim		1495 (76)	758 (73)	260 (71)	74 (79)	
<b>Fármacos usados por ≥ 3 meses na fase intensiva do Tratamento</b>	2615					
Cinco		750 (50)	252 (48)	104 (44)	169 (46)	
Quatro		559 (37)	203 (39)	94 (40)	148 (41)	0,525
Três		191 (12)	60 (12)	34 (14)	41 (11)	
<b>Regimes de Tratamento</b>	3418					
Padronizado		1501 (77)	516 (76)	234 (69)	358 (79)	
Outros tratamentos		441 (23)	166 (24)	106 (31)	96 (21)	<b>0,004</b>

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; TDO: tratamento diretamente observado; Desfecho favorável: cura + tratamento completo; Desfecho Desfavorável: Abandono + Falência; \* p≤0,05 - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 5: Análise multivariável de regressão logística multinomial com modelo hierárquico de variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao desfecho de tratamento de TBMDR dos indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB, Brasil, 2007 a 2013.

Nível	Características		Sucesso-Abandono	Sucesso-Falência	Sucesso-óbito
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
1	Região do Brasil	Sudeste	Ref	Ref	Ref
		Nordeste	0,95 (0,76-1,20)	<b>1,45 (1,10-1,90)</b>	<b>1,47 (1,14-1,91)</b>
		Norte	<b>0,56 (0,40-0,78)</b>	<b>0,42 (0,25-0,71)</b>	1,21 (0,84-1,73)
		Sul	0,77 (0,56-1,04)	0,71 (0,45-1,12)	1,12 (0,78-1,60)
		Centro-Oeste	1,08 (0,61-1,91)	0,87 (0,38-1,98)	0,86 (0,39-1,86)
2	Tabagismo	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	1,21 (0,87-1,70)	1,45 (0,96-2,19)	1,26 (0,86-1,84)
	Usuário de Drogas ilícitas	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	<b>3,87 (3,01-4,97)</b>	1,44 (0,96-2,15)	<b>1,95 (1,42-2,69)</b>
	Tipo de Entrada	Caso Novo de TBMDR	Ref	Ref	Ref
		Reingresso após abandono	<b>1,97 (1,42-2,73)</b>	<b>1,60 (1,02-2,50)</b>	<b>1,58 (1,07-2,31)</b>
		Falência	<b>2,17 (1,47-3,20)</b>	<b>3,29 (2,15-5,04)</b>	<b>1,78 (1,13-2,79)</b>
		Recidiva	0,62 (0,30-1,26)	1,62 (0,83-3,17)	1,16 (0,61-2,21)
	Número de Tratamentos anteriores	1	Ref	Ref	Ref
		2	0,76 (0,58-0,99)	0,82 (0,57-1,18)	<b>1,60 (1,14-2,25)</b>

		3	0,84 (0,62-1,14)	0,96 (0,64-1,44)	<b>1,68 (1,15-2,47)</b>
		≥4	0,58 (0,42-0,82)	0,71 (0,45-1,11)	1,44 (0,96-2,18)
	Tipo de Resistência	Primária	Ref	Ref	Ref
3		Adquirida	<b>1,61 (1,20-2,17)</b>	1,29 (0,87-1,92)	0,95 (0,67-1,36)
	Regimes de Tratamento	Padronizado	Ref	Ref	Ref
		Outros tratamentos	1,00 (0,80-1,27)	<b>1,36 (1,02-1,81)</b>	0,78 (0,59-1,03)
	TDO	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	1,08 (0,86-1,35)	0,86 (0,65-1,13)	0,99 (0,76-1,28)

---

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; TDO: tratamento diretamente observado; Desfecho favorável: cura + tratamento completo; Desfecho Desfavorável: Abandono + Falência; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confiança; Níveis hierárquicos: nível 1: (características sociodemográficas); nível 2 (variáveis mantidas no nível 1 + comorbidades); nível 3 (variáveis mantidas no nível 2 + características clínicas e epidemiológicas).

## ***CAPÍTULO 6***

## 6 DISCUSSÃO

A distribuição espaço temporal da TBMDR acompanha a TB sensível no país. De acordo com os resultados da análise espaço temporal nas cinco regiões do Brasil, a partir do ano de 2010 houve um aumento da prevalência. Acreditamos que isso se explica pelo fato da melhoria das notificações dos casos de TBMDR no país. O Site-TB começou a ser implantado em 2011 e no ano de 2013 já estava implantado em todas as unidades federadas, contribuindo para a melhoria das notificações e acompanhamento dos casos e dos contatos.

O estado do Amazonas possui um coeficiente de incidência de TB de 70,1/100 mil habitantes, caracterizando o estado do país com o maior coeficiente, sendo que o do Brasil é de 30,9/100 mil habitantes (BRASIL, 2016). Salieta-se que os casos de retratamento de tuberculose apresentam risco maior de desenvolver resistência aos fármacos. Para a detecção precoce da resistência, recomenda-se a realização do exame de cultura e do teste de sensibilidade aos fármacos em todos esses casos. Isso se dá, seja por esquemas terapêuticos inadequados, seja por combinações inadequadas dos fármacos, subdose, baixa qualidade dos medicamentos ou por problemas inerentes ao paciente, principalmente o abandono do tratamento (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007).

O estado do Rio de Janeiro apresentou um coeficiente de incidência de 54,5/100 mil habitantes, também excedendo o valor nacional assim como Amazonas. O estado apresentou como o segundo maior percentual de casos de retratamento (18,1%) (BRASIL, 2016).

Santa Catarina foi o estado da Região Sul com o maior percentual de coinfeção em casos de retratamento (35,4%) (BRASIL, 2016).

No Brasil, o perfil clínico e epidemiológico da TBMDR assemelha-se a outros estudos nacionais e internacionais afetando principalmente os indivíduos autodeclarados não brancos, do sexo masculino, baixa escolaridade, idade média de 39 anos, tabagistas, entre pessoas que vivem com HIV/AIDS, usuários de álcool e pacientes com lesão

cavitária (MOR, et al., 2014; JHONSTON et al., 2009; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; BARROSO, 2003; MICHELETTI, 2014; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006, VIEIRA, 2007) . Em nossa casuística, entre os pacientes com TBMDR analisados, o desfecho desfavorável ocorreu em 43% (10% falência, 20% abandono, 13% óbito). Estes resultados são similares ao relatado pela OMS, acerca de desfechos de tratamento de 122 países incluídos na coorte de 2007 a 2012, no qual 47% dos pacientes apresentaram desfecho desfavorável (16% morte, 16% falência, 16% abandono de tratamento). Em nosso estudo o sucesso foi de 57% muito abaixo do esperado, já que a meta global é uma taxa de maior ou igual a 75% (WHO, 2015).

O principal achado do estudo foi a identificação dos fatores associados aos piores desfechos do tratamento da TBMDR. Tais fatores estão, em sua maioria, diretamente relacionados com as características do tratamento da TBMDR. As principais associações com o óbito, abandono e falência estiveram relacionadas com os fatores do tratamento da TBMDR.

Embora acreditemos que os resultados que relatamos sejam clinicamente relevantes, é importante reconhecer as limitações do nosso estudo. A incompletude do banco de dados secundários pode ser citada, entretanto, devido ao grande número de casos, as análises estatísticas permaneceram significativas, não sendo afetadas. Além disso, acredita-se que a TBMDR possa estar subnotificada devido à dificuldade no seu diagnóstico, que exige um bom suporte laboratorial. Notam-se algumas falhas no SI (Sistema de Informação) como 64 casos que possuíram outros desfechos de tratamento, ou seja, como cultura positiva e TS aos fármacos resistente a pelo menos RH sem conclusão. Outro ponto é que não conhecemos os fármacos utilizados nos esquemas de tratamento definidos como “outros tratamentos”.

Outro possível ponto diz respeito às variáveis classificadas como “comorbidades” estavam todas completas no banco de dados com a resposta automática “não,” o que gerou dúvida se o indivíduo não possui realmente a doença ou não possui a informação. Este problema não alterou a análise, pois, acreditamos que os indivíduos sabidamente portadores das doenças responderam de forma afirmativa. Uma outra limitação é Apesar da variável cultura de sexto mês não ter entrado na regressão

logística há uma relação direta entre os indivíduos que negativaram a cultura até o sexto mês e o sucesso do tratamento. Sugerimos estudos com um alto poder de inferência como os ensaios clínicos e estudos de coorte prospectiva para melhor explorarem essa relação.

Forças do nosso estudo incluem a abordagem da TBMDR a nível nacional com o banco de informações do sistema de vigilância vigente, utilização do modelo hierárquico e a contribuição para o conhecimento sobre essa forma clínica no Brasil.

O tratamento prévio para tuberculose aparece no estudo como um importante fator associado aos desfechos desfavoráveis do tratamento da TBMDR entre os indivíduos notificados. Já é consenso na literatura mundial que o tratamento prévio para TB é um forte fator de risco para o desenvolvimento da TBMDR (FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; GUNTHER, 2015; DALTON, 2012). Esse fato é, provavelmente, devido a um fenômeno conhecido como pressão seletiva aos fármacos, uma consequência direta da exposição aos medicamentos por tratamento incompleto várias vezes (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007). Apesar de uma revisão sistemática não ter evidenciado o tratamento prévio como fator de risco para piores desfechos do tratamento para TBMDR, foi identificado que o fato de não ter tratamento prévio foi associado com o sucesso (JHONSTON et al., 2009). Entretanto, Cox e colaboradores identificaram que possuir resistência a fármacos de segunda linha foi um fator que contribuiu para falência ou morte.

Um ponto importante do nosso resultado diz respeito à baixa testagem aos fármacos, principalmente aos de segunda linha (tabela 1). Com isso o perfil de resistência dos indivíduos testados permanece predominante aos fármacos de primeira linha, sendo assim, a taxa de cura é muito baixa para esse padrão de resistência. A taxa de abandono no estudo também é alta (20%). A expansão da atenção básica, principalmente após a implantação da Estratégia de Saúde da Família (ESF) influenciou fortemente para a redução da incidência da TB (FREGONA, 2007), entretanto o Sistema Único de Saúde (SUS) é um sistema jovem, implantado em 1990, e ainda possui fragilidades.

A associação entre prevalência de TBMDR e infecção por HIV ainda não é bem esclarecida (SUCHINDRAN, BROUWER, VAN RISE, 2009), apesar de ser assolador o efeito da TB resistente em áreas de alta incidência de HIV. Nossos achados demonstram que indivíduos residentes na região Sul morrem mais por outras causas. Isso pode ser explicado ao fato de que a Região Sul do país apresenta o maior indicador de co-infecção TB-HIV no país (18,2%) (BRASIL, 2015).

Por outro lado deve-se ressaltar que indivíduos com repetidas histórias de abandono e falência de tratamento em grande parte (26%) também possuíam história de uso de drogas ilícitas. Os efeitos fisiológicos do consumo de drogas juntamente com as condições de vida e os comportamentos de risco dos usuários podem contribuir para o controle da epidemia da doença (DEISS, RODWELL, GARFEIN, 2009), ocasionando a circulação de cepas resistentes de Mtb, aumentando assim o número de casos primários de TBMDR e acarretando também nos piores desfechos de tratamento.

A Região Nordeste do país foi associada com os piores desfechos de tratamento. Tal fato pode ser explicado, pois a região é caracterizada como uma região de grandes desigualdades sociais e com menor desempenho do Sistema de Saúde. De acordo com a Pesquisa Nacional de Avaliação de Serviços de Saúde os piores desempenhos dos hospitais foram nos estados desta região (BRASIL, 2007). Apesar de grande parte do diagnóstico da TB ainda ser realizado no setor terciário, devemos observar indicadores da rede primária de assistência à saúde.

O diagnóstico da TBMDR continua a ser muitas vezes difícil de estabelecer, pois, não se tem cultura e nem TS aos fármacos de forma universal no país, somente em alguns casos específicos (BRASIL, 2011). Corroborando os dados apresentados, percebe-se a baixa proporção de testagem dos medicamentos, com ênfase nos fármacos de segunda linha. Uma recente revisão sistemática e metanálise com dados de 8.955 indivíduos com diagnóstico de TBMDR e TBXDR concluiu que os TS para etambutol, pirazinamida e de fármacos de segunda linha fornecem informações clinicamente úteis para orientar sobre a seleção dos regimes de tratamentos individualizados para TBMDR, ou seja, a sensibilidade in vitro desses fármacos estão associados com os melhores desfechos de tratamento (BASTOS, 2015).

Os indivíduos considerados falidos de tratamento foram associados com resultados ruins do tratamento. Acreditamos que indivíduos com histórico de falência haja uma diminuição nas possibilidades terapêuticas e com isso o tratamento se torna mais difícil de ser conduzido. Esse fato é epidemiologicamente preocupante, pois estes indivíduos continuam a transmissão da doença nas populações.

## ***CAPÍTULO 7***

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo retrata o panorama da TBMDR no Brasil. A distribuição espaço temporal segue os mesmos índices que a TB sensível no país. O perfil clínico e epidemiológico da doença assemelha-se a outros países. Os achados mais importantes foram a identificação de fatores de risco para os piores desfechos de tratamento para a TBMDR: moradores da Região Nordeste, indivíduos com histórico de abandono, falidos de tratamento, classificados como resistentes adquiridos, usuários de drogas e tratamento prévio para TB.

A identificação de possíveis fatores que se associam aos piores desfechos de tratamento serve para nortear os profissionais e alertá-los na identificação precoce das populações de risco.

Espera-se um aprimoramento e fortalecimento do Site-TB para a melhor análise da doença no país. Sugerimos um constante treinamento dos profissionais que alimentam o sistema e a criação de um dicionário para nortear-los em relação as definições das variáveis possibilitando uma análise mais fidedigna.

É de suma importância a ampliação e melhoria da capacidade diagnóstica laboratorial da tuberculose multirresistente no país. O diagnóstico baseado em teste de sensibilidade aos fármacos possibilita a melhor escolha dos esquemas de tratamentos e com isso melhorar as taxas de sucesso. Além disso, o tratamento precoce evita a circulação das cepas resistentes na população.

## REFERÊNCIAS

BALIZA, M. et al. High frequency of resistance to the drugs isoniazid and rifampicin among tuberculosis cases in the City of Cabo de Santo Agostinho, an urban area in Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n.1 p. 11-16, jan/fev. 2008.

BASTOS, et. al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second line drugs: an individual patient data meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 59, n. 10, p. 1364-1374, 2014.

BARROSO, E. C. et al. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. **J Pneumol**, v.27, n.6, p. 310-314, 2001.

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **J Pneumol**, v. 29, n .2, mar-abr, 2003.

BARTHOLOMAY, P. et al. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 11, p. 2459-2469, nov, 2014

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III – Principais Resultados. **Bol Pneumol Sanit**, n. 1, v. 11, p. 72-8, 2003.

BRIDGEN, G.; HEWISON, C.; VARAINE, F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 367-378, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tuberculose Multirresistente. Guia de Vigilância Epidemiológica. 1 ed. Rio de Janeiro. 2007.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle de tuberculose no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde Brasil, 2011.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios.** v. 44, n. 2, 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente a tuberculose.** v. 46, n. 9, 2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública.** v. 47, n. 13, 2016.

CANETTI, G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. **Am Rev Respir Dis**, n. 92, p. 687-703, 1965.

CHAN, E.D.; ISEMAN, M. D. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. **Curr Opin Infect Dis**, v. 21, p. 587-95, 2008.

CROFTON, J. MITCHINSON, D.A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. **Br Med J**, n. 2, p. 1009-15, 1948.

COX, H. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR-TB among failures. **Plos One**, v. 2, e1126, 2007.

DALCOLMO, M. P. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da Tuberculose multirresistente no Brasil. **J Pneumol**, v. 25, n. 2, mar-abr, 1999.

DALCOLMO, M. P; ANDRADE, M. K. N; PICON, P. D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 34-42, 2007.

DALTON, T. et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. **Lancet**, 2012.

DEISS, R. G; RODWELL, T. C; GARFEIN, R. S. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. 78-82, 2009.

DIRLIKOV, E.; RAVIGLIONE, M.; SCANO, F. Global tuberculosis control: Toward the 2015 targets and beyond. **Ann Intern Med**, 2015.

DO, PRADO, T. N. et al. . Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BMC Infectious Diseases (Online)**<sup>JCR</sup>, v. 14, p. 415, 2014.

ELIAS, F. T. S.; PATROCLO, M. A. A. Utilização de pesquisas: Como construir modelos teóricos para avaliação. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, n. 1, 2004.

FAUSTNI, A.; HALL, A. J.; PERUCCI, C. A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. **Thorax**, v. 61, p. 158-163, 2006.

FERREIRA, K. R. et al. Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, n. 2, v. 45, p. 1685-9, 2011.

FREGONA, G. **Contribuições da Estratégia da Saúde da Família no Controle da Tuberculose no Espírito Santo**. 2007. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, 2007.

GANDHI, N. R. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p. 1830-43, 2010.

GARRIDO, M. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 531-536, 2015.

GUNTHER, G. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 409-416, 2015.

Instituto Clemente Ferreira, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde. Desafios da tuberculose diante da resistência microbiana. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p. 997-1000, 2011.

JOHNSTON, J. C. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 4, n. 9, e6914, 2009.

KRITSKI, A. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. **J Bras Pneumol**, n. 2, v. 36, p. 157-8, 2010.

LASERSON, K. F. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. **In J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 6, p. 640-5, 2005.

LAGUARDIA, J. et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, n. 3, v. 13, p. 135-147, 2004.

MACIEL, E. L. et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. **Inf. J. Tuberc. Lung Dis**, v. 17, n. 2, p. 225-228, 2013.

MACIEL, E. L.; REIS-SANTOS, B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. **Revista Panamericana de Salud Publica (Print)**<sup>JCR</sup>, v. 38, p. 28-34, 2015.

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. **J Bras Pneumol**, v. 40, n. 2, p.155-163, 2014.

MIGLIORI, G. B. et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? **Eur Respir J**, v. 29, p. 423-7, 2007.

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

NIJENBANDRING de BOER, R. et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. **Tuberculosis**, v. 94, p. 87-91, 2014.

PABLOS-MÉNDEZ, A. et al. Global Surveillance for Antituberculosis-Drug Resistance, 1994-1997. **N Engl. J. Med**, v. 338, n. 23, p-1641-1649, 1998.

REIS-SANTOS, et. al. Desfecho do tratamento da tuberculose em indivíduos com doença renal crônica no Brasil: uma análise multinomial. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 5, p. 585-94, 2013.

REIS-SANTOS, et. al. Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients with Diabetes: A Polytomous Analysis Using Brazilian Surveillance System. **Plos One**<sup>JCR</sup>, v. 9, p. e100082, 2014.

SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. **J bras pneumol**, n. 10, v. 35, p. 1018-48, 2009.

SHENOI. S. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: consequences for the global HIV community. **Curr Opin Infect Dis**, v. 22, p. 11-17, 2009.

SHI, R., ITAGAKI, N., SUGAWARA. I. Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanisms. **Mini Rev Chem**, v. 7, p. 1177-1211, 2007.

Sistema Único de Saúde. Coleção para entender a gestão do SUS – CONASS, 2011.

SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infectocontagiosas de Minas Gerais. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 5, p. 430-7, 2006.

SUCHINDRAN, S., BROUWER, E. S., VAN RIE, A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. **PLoS One**. v.4, n. 5, e-5561, 2009.

TANG, S. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the Treatment of XDR-TB: a study in China. **Eur Respir J**, v. 45, p. 161-70, 2015.

VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo; Epidemiological profile of multidrug-resistant tuberculosis cases in Espírito Santo. **Rev bras epidemiol**, n. 1, v. 10, p. 56-65, 2007.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf). Acesso em 10 julho 2016.

World Health Organization. **Global tuberculosis report 2014**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014.

World Health Organization. **Global tuberculosis report 2013**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.

ZHANG, Y. MITCHISON, D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 7, p. 6-21, 2003.

ZIGNOL, M. et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. **Bull World Health Organ**, v. 90, p. 11-119D, 2012.

## **ANEXOS**

### **7.1 ANEXO A – Proposta de artigo para submissão**

**Fatores clínicos e epidemiológicos associadas ao desfecho de tratamento em indivíduos portadores de TBMDR no Brasil: uma análise multinominal hierárquica.**

**Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable treatment outcomes in MDR-TB patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis**

## RESUMO

**Introdução:** A resistência às drogas antituberculose é um fato já conhecido desde a década de 40. O conceito de multirresistência antituberculose refere-se à resistência *in vitro* a rifampicina (R) e isoniazida (Z), duas das drogas mais importantes no tratamento da TB. Os tratamentos TBMDR são geralmente mais tóxicos, caros e menos efetivos comparados ao tratamento para TB sensível. **Objetivos:** Descrever as características clínicas e epidemiológicas da TBMDR e analisar fatores associadas aos desfechos de tratamento dos indivíduos com TBMDR notificados no Site-TB (Sistema de Informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose) entre os anos de 2007 a 2013, no Brasil. **Método:** Entre 2007 e 2013, foram selecionados indivíduos com TBMDR utilizando o Site-TB do Ministério da Saúde. Foram comparados os desfechos de tratamento para TBMDR com características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos por um modelo hierárquico de regressão logística multinomial, no qual o sucesso (cura + tratamento completo) foi o desfecho de referência. **Resultados:** No período de estudo 57% dos indivíduos notificados com diagnóstico de TBMDR apresentaram sucesso ao final do tratamento, 20% abandonaram, 10% foram considerados falidos e 13% encerraram como óbito. Foram relacionados aos piores desfechos do tratamento da TBMDR: moradores da Região Nordeste, indivíduos com histórico de abandono, falidos de tratamento, classificados como resistentes adquiridos, usuários de drogas e tratamento prévio para TB. **Conclusão:** Este estudo retrata o panorama da TBMDR no Brasil. O perfil clínico e epidemiológico da doença assemelha-se a outros países. É de suma importância a ampliação e melhoria da capacidade diagnóstica laboratorial da tuberculose multirresistente no país. O diagnóstico baseado em teste de sensibilidade aos fármacos possibilita a melhor escolha dos esquemas de tratamentos e com isso melhorar as taxas de sucesso. Além disso, o tratamento precoce evita a circulação das cepas resistentes na população.

## ABSTRACT

**Introduction:** Resistance to anti-tuberculosis drugs is a well-known fact since the forties. The concept of anti-tuberculosis multidrug resistance refers to resistance in vitro rifampicin (R) and isoniazid (Z), two of the most important drugs in the treatment of ALSO. The MDRTB treatments are usually more toxic, expensive and less effective compared to treatment for sensitive TB. **Objectives:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of MDRTB and analyze the factors associated with outcome treatments of patients with MDRTB reported in Site-TB (Special Treatment Information System for Tuberculosis) between 2007 and 2013 in Brazil. **Method:** Between 2007 and 2013, we selected subject individuals with MDRTB using the Site-TB Ministry of Health. Outcome treatments were compared to MDRTB with clinical and epidemiological characteristics of subject individuals by a hierarchical model of multinomial logistic regression, where success (cure + complete treatment) was the reference for the outcome. **Results:** During the study period, 57% of the subjects reported diagnosed with MDRTB were successful at the end of treatment, 20% left, 10% were considered failed and 13% closed as death. They have been related to the worst of MDRTB outcome treatments: residents of the Northeast, individuals with a history of abandonment, failed treatment, classified as resistant acquired, drug users and previous treatment for TB. **Conclusion:** This study depicts the landscape of the MDRTB Brazil. The clinical and epidemiological profile of the disease is similar to other countries. It is extremely important to have an expansion and improvement of laboratorial diagnostic capacity of multidrug tuberculosis in the country. The diagnosis based on susceptibility testing drugs allows the best choice of treatment schemes and thereby improve success rates. Moreover, early treatment prevents movement of resistant strains in the population.

## INTRODUÇÃO

A Tuberculose multirresistente (TBMDR) refere-se à resistência a rifampicina (R) e isoniazida (Z) *in vitro*, duas das drogas mais importantes no tratamento da TB. A TBMDR configura-se como um dos grandes desafios para o controle da TB. O tratamento dos portadores dessa doença é mais complexo, tóxico, custoso e menos efetivo do que entre os indivíduos sensíveis aos medicamentos. Além disso, aqueles diagnosticados com TBMDR possuem os piores desfechos do tratamento (GANDHI, et al. 2010).

No ano de 2014, a OMS (Organização Mundial de Saúde) estimou globalmente 480.000 casos da doença e 190.000 mortes. Mais da metade desses casos da doença estão concentrados na Região do Leste Europeu, Índia, África do Sul ou China e apenas 50% possuíram sucesso no tratamento devido a grande mortalidade e a dificuldade de seguimento durante o tratamento (WHO, 2015).

De acordo com o Boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (MS) sobre os resultados de tratamento para os casos novos de TBMDR diagnosticados em 2012, observa-se que 58,0% curaram ou completaram o tratamento, 6,3% apresentaram falência ao tratamento, 17,7% abandonaram, 10,6% foram a óbito, 6,1% ainda estão em tratamento e 1,2% tiveram outros encerramentos (BRASIL, 2015).

Tendo em vista pouca literatura nacional sobre o tema e sua relevância na situação epidemiológica da TB o presente estudo objetivou analisar as características clínicas e epidemiológicas associadas ao desfecho do tratamento dos indivíduos TBMDR notificados no Site-TB entre os anos de 2007 a 2013.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo do tipo corte transversal com dados secundários dos casos de TBMDR notificados no Brasil entre 2007 e 2013.

No Brasil contamos com dois sistemas de informação para TB. O primeiro é SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) que compreende, além de outros agravos, a TB. O segundo é o Site-TB, um sistema de informação on-line, complementar ao SINAN, que possibilita que as unidades de referência secundárias e terciárias notifiquem, acompanhem e encerrem os casos diagnosticados que necessitam de tratamentos especiais, dentre estes, casos de TBMDR. Foi criado para permitir uma melhor gestão dos medicamentos, estratégia essencial para o controle da TBMDR (BRASIL, 2011). É uma plataforma que veio para substituir o antigo sistema de informação de resistência no Brasil, o TBMR, e foi posto em operação em julho de 2013 (Brasil, 2015).

Os critérios de inclusão foram: indivíduos diagnosticados com TBMDR pulmonar, com cultura positiva para *Mtb*, resultado de TS aos fármacos antituberculose resistentes a pelo menos RH (rifampicina + isoniazida) e que possuíam informações de desfecho do tratamento. Os critérios de exclusão foram: indivíduos com forma clínica extrapulmonar isolada, e/ou com o status de desfecho do tratamento (transferência, mudança de diagnóstico ou ainda estavam em tratamento).

Os indivíduos foram definidos em quatro grupos de acordo com os critérios de Laserson et al 2005. Sucesso (cura + tratamento completo) e desfecho desfavorável (*abandono; falência e óbito*).

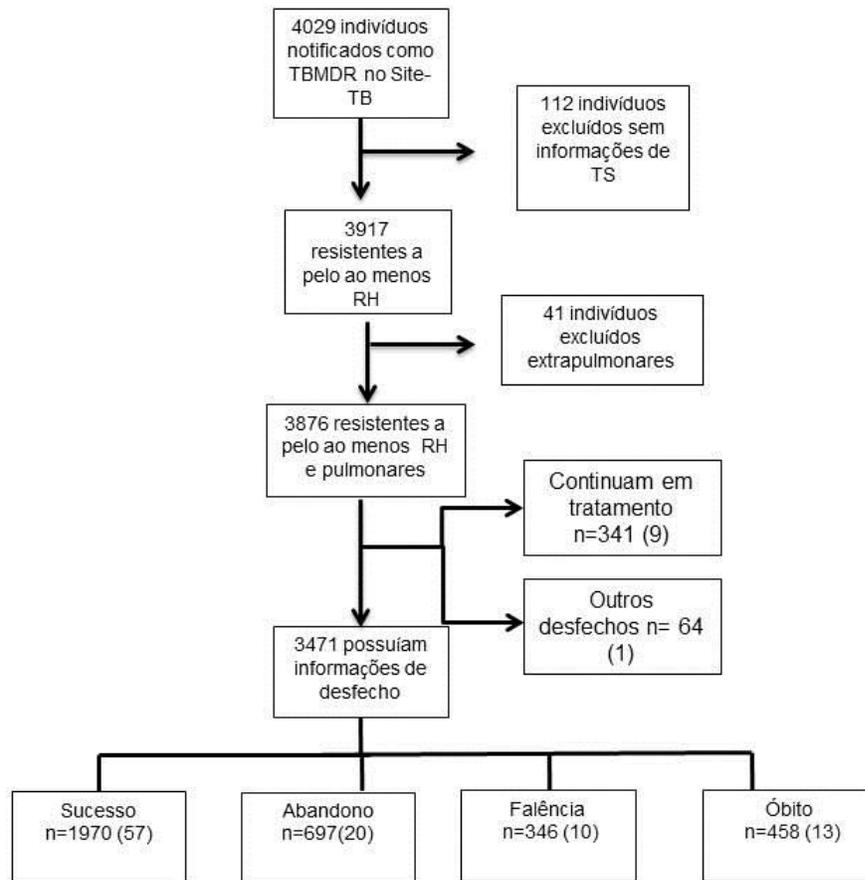
As variáveis sociodemográficas foram: sexo (feminino/masculino); idade (>20 anos; 20 – 39 anos; 40 – 59 anos; ≥ 60anos); cor da pele (branco/não branco); anos de estudo (analfabeto; 1 – 3 anos; 4 – 7 anos; 8 a 11 anos; ≥ 12 anos) e Região do País (Sudeste, Nordeste, Norte, Sul e Centro-oeste). Quanto ao histórico de comorbidades/hábitos de vida foram analisados: ser positivo ou não para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (não/sim); uso de álcool (não/sim); tabagismo (sim/não), ter ou não diabetes mellitus (não/sim); e o uso de drogas ilícitas (sim/não). As variáveis relacionadas às características da tuberculose e de seu tratamento foram: tipo de entrada (caso novo; reingresso após abandono; falência e recidiva); número de tratamentos anteriores para TB (1, 2, 3 e ≥4); raio x (normal, cavitária e não cavitária); tipo de resistência (primária/adquirida); realização de tratamento diretamente observado (TDO) (não/sim);

número de fármacos utilizados na fase intensiva do tratamento por  $\geq 3$  meses (cinco, quatro, três) e regimes de tratamento (padronizado, outros tratamentos).

Na análise dos dados o teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado na comparação das proporções, e as variáveis associadas com o desfecho de interesse com  $p \leq 0,05$  foram incluídas no modelo hierárquico de regressão logística multinomial. Esse modelo foi o melhor para explicar a rede causal da doença, no qual as variáveis são organizadas hierarquicamente e de acordo com a ordem temporal dos eventos (MACIEL, REIS-SANTOS, 2015). A partir da determinação da doença e para dar conta das interrelações existentes entre os determinantes foram definidos três níveis hierárquicos: no primeiro nível foram incluídas as variáveis sociodemográficas; no segundo nível as comorbidades; e no terceiro nível aquelas relacionadas às características da doença. Em cada nível, as variáveis associadas ao desfecho ( $p \leq 0,05$ ) foram mantidas nas próximas análises. A categoria "sucesso" foi a categoria utilizada como referência para a variável resposta, sendo essa comparada com as demais categorias (sucesso vs. abandono; sucesso vs. falência; e sucesso vs. óbito). Os resultados foram apresentados pelo valor de Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As análises foram realizadas com o programa estatístico STATA, versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo sob o nº 906.298, em 09/12/2014.

## **RESULTADOS**

Entre os anos de 2007 a 2013 foram notificados 4029 casos de TBMDR no Brasil, por meio do Site-TB. Destes, 3876 (96%) possuíam informações de resistência a pelo menos RH e eram portadores de doença pulmonar dos quais, 3471 (90%) indivíduos possuíam informações sobre desfecho do tratamento e constituíram objeto final de análise (Figura 1).



**Figura 1:** Fluxograma dos indivíduos da pesquisa.

Em relação ao perfil de resistência da amostra estudada, a resistência a pirazinamida, quinolona, amicacina e capreomicina foi de 48% (616/1295), 24% (91/374), 7% (27/38) e 7% (20/303), respectivamente (tabela 1).

O esquema de tratamento mais prevalente (56%) no tratamento da TBMDR no Brasil no período de estudo foi composto por um fármaco injetável de segunda linha (Amicacina), dois orais de primeira linha (Etambutol e Pirazinamida), uma fluoroquinolona (Ofloxacina) e um oral de segunda linha (Terizidona). Os indivíduos foram tratados por dezoito meses (2Am5EOfxZTrd - 4Am2EOfxZTrd - 6Am2EOfxTrd / 6EOfxTrd).

Entre pacientes com TBMDR observou-se maior frequência de não brancos (63%), sexo masculino (65%) e, indivíduos com escolaridade menor que 8 anos de estudo (62%), a média de idade foi de 39 anos (DP 13,39), e residentes da Região Sudeste do país (45%) (Tabela 2).

O uso de álcool variou de acordo com os desfechos observados com maior frequência (19-21%), o uso de droga injetável (8 a 26%), tabagismo (7-11%), portador de Diabetes Melitus (11 a 13%) e ser HIV positivo (8-9%) (tabela 3).

Em relação às características clínicas da TBMDR entre os indivíduos notificados no sistema de informação, a maioria foi notificado como caso novo (70-85%), reingresso após abandono (7-12%), falidos (5-17%) e recidiva (2-3%). A maioria dos indivíduos apresentou dois tratamentos anteriores para TB variando de 28 a 34%. Foi predominante a imagem radiológica classificada como cavitária (77-85%). Os indivíduos foram notificados como resistentes adquiridos (78-84%) em sua maioria. Em relação à cobertura do tratamento diretamente observado a maioria estava coberta (71-79%). Na fase intensiva do tratamento foram usados por mais de três meses de forma predominante cinco fármacos (46-50%). Quanto aos regimes de tratamento a maioria tratou com regime padronizado (69-79%) (tabela 4).

Na análise de regressão hierárquica multinomial, o desfecho desfavorável (abandono + falência) entre os indivíduos TBMDR foi mais provável entre moradores da região Nordeste (OR 1,45 IC 95% 1,10-1,90), usuários de drogas ilícitas (OR 3,87 IC 95% 3,01-4,97), com história de abandono (OR 1,97 IC 95% 1,42-2,73), considerados falidos ao tratamento (OR 3,29 IC 95% 2,15-5,04), status de resistência adquirida (OR 1,61 IC 95% 1,20-2,17) e que foram tratados com outros tipos de tratamento (OR 1,36 IC 95% 1,02-1,81). Por outro lado, foi menos provável em indivíduos residentes da Região Norte do país (OR 0,55 IC 95% 0,42-0,73).

Óbito entre os indivíduos com TBMDR foi mais provável entre os residentes da Região Nordeste do país (OR 1,47 IC 95% 1,14-1,91), usuários de drogas ilícitas (OR 1,95 IC 95% 1,42-2,69), histórico de abandono ao tratamento (OR 1,58 IC 95% 1,07-2,31),

falidos (OR 1,97 IC 95% 1,23-3,15) e que apresentaram 3 tratamentos anteriores para TB (OR 1,55 IC 95% 1,02-2,36).

Em relação a cultura do 6º mês possuímos informações de 667 indivíduos. Destes, 463 (70%) negativaram a cultura e possuíram sucesso no tratamento. Entretanto, dos 73 que faliram o tratamento, 56 (76%) positivaram a cultura no 6º mês. Em relação a óbito, dos 44, 28 (64%) obtiveram resultado de cultura positiva.

Tabela 1: Resistência aos fármacos no início do tratamento entre indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais para TB, entre os anos 2007 a 2013, Brasil.

<b>Fármacos</b>	<b>Resistentes/Testados (%)</b>
Rifampicina	3471/3471 (100)
Isoniazida	3471/3471 (100)
Etambutol	1070/3272 (33)
Pirazinamida	616/1295 (48)
Etionamida	130/498 (26)
Amicacina	27/381 (7)
Estreptomicina	1213/3247 (37)
Ofloxacina	91/374 (24)
Levofloxacina	1/15 (7)
Capreomicina	20/303 (7)
Kanamicina	17/298 (6)
Terizidona	0/4 (0)
Acido Paraminosalicílico	0/1 (0)
Moxifloxacino	4/14 (29)
Clofazimina	0/1 (0)
Ciprofloxacino	6/20 (30)

Tabela 2: Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>Sexo</b>	3469					
Masculino		1287 (65)	442 (64)	224 (65)	293 (64)	0,846
Feminino		683 (35)	253 (36)	122 (35)	165 (36)	
<b>Cor da Pele</b>	3427					
Branco		720 (37)	279 (40)	132 (39)	156 (35)	0,191
Não Branco		1225 (63)	410 (60)	209 (61)	296 (65)	
<b>Anos de Estudo</b>	3468					
Analfabeto		122 (6)	45 (7)	23 (7)	32 (7)	0,765
1 a 3 anos		381 (19)	112 (18)	71 (21)	92 (20)	
4 a 7 anos		721 (37)	260 (37)	124 (35)	162 (35)	
8 a 11 anos		454 (23)	177 (25)	78 (22)	100 (22)	
12 ou mais		129 (7)	39 (6)	27 (7)	28 (6)	
Ignorada		162 (8)	62 (8)	23 (7)	44 (10)	
<b>Faixa Etária</b>	3469					
< 20		88 (5)	24 (3)	13 (4)	20 (4)	0,668
20 a 39		959 (48)	350 (50)	157 (45)	210 (46)	

40 a 59		788 (40)	265 (38)	147 (42)	191 (42)	
≥ 60		135 (7)	56 (8)	29 (8)	37 (8)	
<b>Região do Brasil</b>	<b>3469</b>					
Sudeste		897 (46)	327 (47)	150 (43)	176 (38)	<b>&lt;0,001</b>
Nordeste		530 (27)	195 (28)	144 (42)	159 (35)	
Norte		259 (13)	59 (8)	18 (5)	55 (12)	
Sul		235 (12)	96 (14)	27 (8)	60 (13)	
Centro-Oeste		49 (2)	18 (3)	7 (2)	8 (2)	

---

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; Sucesso: cura + tratamento completo; \*  $p \leq 0,05$  - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 3: Distribuição das comorbidades dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>HIV</b>	2625					
Positivo		133 (8)	44 (9)	12 (5)	32 (9)	0,286
Negativo		1435 (92)	434 (91)	219 (95)	316 (91)	
<b>Álcool</b>	3469					
Não		1594 (81)	565 (81)	282 (81)	364 (79)	0,862
Sim		376 (19)	130 (19)	64 (19)	94 (21)	
<b>Tabagismo</b>	3469					
Não		1835 (93)	626 (90)	309 (89)	415 (90)	<b>0,010</b>
Sim		135 (7)	69 (10)	37 (11)	43 (10)	
<b>Diabetes</b>	3469					
Não		1763 (89)	606 (87)	303 (88)	410 (89)	0,318
Sim		207 (11)	89 (13)	43 (12)	48 (11)	
<b>Usuário de drogas ilícitas</b>	3471					
Não		1811 (92)	518 (74)	311 (90)	387 (85)	<b>&lt;0,001</b>
Sim		159 (8)	179 (26)	35 (10)	71 (15)	

HIV – vírus da imunodeficiência humana; TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; sucesso: cura + tratamento completo; \*p≤0,05 - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 4: Distribuição das características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos TBMDR notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB segundo o desfecho de tratamento, Brasil, 2007 a 2013.

Características	N	Desfecho				p*
		Sucesso	Abandono	Falência	Óbito	
<b>Tipo de Entrada</b>	3436					
Caso Novo de TBMDR		1665 (85)	530 (77)	240 (70)	352 (78)	<b>&lt;0,001</b>
Reingresso após abandono		145 (7)	82 (12)	33 (10)	48 (10)	
Falência		97 (5)	63 (9)	57 (17)	37 (8)	
Recidiva		51 (3)	10 (2)	12 (3)	14 (3)	
<b>Número de tratamentos anteriores para TB</b>	3372					
1		504 (26)	174 (26)	76 (22)	75 (17)	<b>0,002</b>
2		616 (32)	205 (30)	94 (28)	152 (34)	
3		380 (20)	155 (23)	83 (25)	106 (24)	
≥ 4		413 (22)	143 (21)	85 (25)	111 (25)	
<b>Raio X</b>	3468					
Normal		3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0,190
Cavitária		1610 (81)	559 (80)	296 (85)	357 (77)	
Não Cavitária		356 (18)	135 (19)	49 (14)	100 (22)	
<b>Tipo de Resistência</b>	3454					
Primária		423 (22)	113 (16)	56 (16)	79 (17)	<b>0,004</b>

Adquirida		1541 (78)	576 (84)	288 (84)	378 (82)	
<b>TDO</b>	3469					
Não		475 (24)	283 (27)	104 (29)	20 (21)	<b>0,001</b>
Sim		1495 (76)	758 (73)	260 (71)	74 (79)	
<b>Fármacos usados por ≥ 3 meses na fase intensiva do Tratamento</b>	2615					
Cinco		750 (50)	252 (48)	104 (44)	169 (46)	
Quatro		559 (37)	203 (39)	94 (40)	148 (41)	0,525
Três		191 (12)	60 (12)	34 (14)	41 (11)	
<b>Regimes de Tratamento</b>	3418					
Padronizado		1501 (77)	516 (76)	234 (69)	358 (79)	
Outros tratamentos		441 (23)	166 (24)	106 (31)	96 (21)	<b>0,004</b>

---

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; TDO: tratamento diretamente observado; Desfecho favorável: cura + tratamento completo; Desfecho Desfavorável: Abandono + Falência; \* p≤0,05 - Teste do qui-quadrado de Pearson

Tabela 5: Análise multivariável de regressão logística multinomial com modelo hierárquico de variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao desfecho de tratamento de TBMDR dos indivíduos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos especiais da TB, Brasil, 2007 a 2013.

Nível	Características		Sucesso-Abandono	Sucesso-Falência	Sucesso-óbito
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
1	Região do Brasil	Sudeste	Ref	Ref	Ref
		Nordeste	0,95 (0,76-1,20)	<b>1,45 (1,10-1,90)</b>	<b>1,47 (1,14-1,91)</b>
		Norte	<b>0,56 (0,40-0,78)</b>	<b>0,42 (0,25-0,71)</b>	1,21 (0,84-1,73)
		Sul	0,77 (0,56-1,04)	0,71 (0,45-1,12)	1,12 (0,78-1,60)
		Centro-Oeste	1,08 (0,61-1,91)	0,87 (0,38-1,98)	0,86 (0,39-1,86)
2	Tabagismo	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	1,21 (0,87-1,70)	1,45 (0,96-2,19)	1,26 (0,86-1,84)
	Usuário de Drogas ilícitas	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	<b>3,87 (3,01-4,97)</b>	1,44 (0,96-2,15)	<b>1,95 (1,42-2,69)</b>
	Tipo de Entrada	Caso Novo de TBMDR	Ref	Ref	Ref
		Reingresso após abandono	<b>1,97 (1,42-2,73)</b>	<b>1,60 (1,02-2,50)</b>	<b>1,58 (1,07-2,31)</b>
		Falência	<b>2,17 (1,47-3,20)</b>	<b>3,29 (2,15-5,04)</b>	<b>1,78 (1,13-2,79)</b>
		Recidiva	0,62 (0,30-1,26)	1,62 (0,83-3,17)	1,16 (0,61-2,21)
	Número de Tratamentos anteriores	1	Ref	Ref	Ref
	2	0,76 (0,58-0,99)	0,82 (0,57-1,18)	<b>1,60 (1,14-2,25)</b>	

		3	0,84 (0,62-1,14)	0,96 (0,64-1,44)	<b>1,68 (1,15-2,47)</b>
		≥4	0,58 (0,42-0,82)	0,71 (0,45-1,11)	1,44 (0,96-2,18)
	Tipo de Resistência	Primária	Ref	Ref	Ref
3		Adquirida	<b>1,61 (1,20-2,17)</b>	1,29 (0,87-1,92)	0,95 (0,67-1,36)
	Regimes de Tratamento	Padronizado	Ref	Ref	Ref
		Outros tratamentos	1,00 (0,80-1,27)	<b>1,36 (1,02-1,81)</b>	0,78 (0,59-1,03)
	TDO	Não	Ref	Ref	Ref
		Sim	1,08 (0,86-1,35)	0,86 (0,65-1,13)	0,99 (0,76-1,28)

---

TB – Tuberculose; TBMDR – tuberculose multirresistente; TDO: tratamento diretamente observado; Desfecho favorável: cura + tratamento completo; Desfecho Desfavorável: Abandono + Falência; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confiança; Níveis hierárquicos: nível 1: (características sociodemográficas); nível 2 (variáveis mantidas no nível 1 + comorbidades); nível 3 (variáveis mantidas no nível 2 + características clínicas e epidemiológicas).

## DISCUSSÃO

No Brasil, o perfil clínico e epidemiológico da TBMDR assemelha-se a outros estudos nacionais e internacionais afetando principalmente os indivíduos autodeclarados não brancos, do sexo masculino, baixa escolaridade, idade média de 39 anos, tabagistas, entre pessoas que vivem com HIV/AIDS, usuários de álcool e pacientes com lesão cavitária (MOR, et al., 2014; JHONSTON et al., 2009; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; BARROSO, 2003; MICHELETTI, 2014; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006, VIEIRA, 2007) . Em nossa casuística, entre os pacientes com TBMDR analisados, o desfecho desfavorável ocorreu em 43% (10% falência, 20% abandono, 13% óbito). Estes resultados são similares ao relatado pela OMS, acerca de desfechos de tratamento de 122 países incluídos na coorte de 2007 a 2012, no qual 47% dos pacientes apresentaram desfecho desfavorável (16% morte, 16% falência, 16% abandono de tratamento). Em nosso estudo o sucesso foi de 57% muito abaixo do esperado, já que a meta global é uma taxa de maior ou igual a 75% (WHO, 2015).

Nosso estudo mostra que fatores relacionados aos piores desfechos do tratamento da TBMDR foram: usuários de drogas ilícitas, indivíduos com história prévia de abandono, falidos de tratamento, com mais de quatro tratamentos anteriores para TB, padrão de resistência adquirida e moradores da região Nordeste do país.

Embora acreditemos que os resultados que relatamos sejam clinicamente relevantes, é importante reconhecer as limitações do nosso estudo. A incompletude do banco de dados secundários pode ser citada, entretanto, devido ao grande número de casos, as análises estatísticas permaneceram significativas, não sendo afetadas. Além disso, acredita-se que a TBMDR possa estar subnotificada devido à dificuldade no seu diagnóstico, que exige um bom suporte laboratorial. Notam-se algumas falhas no SI (Sistema de Informação) como 64 casos que possuíram outros desfechos de tratamento, ou seja, como cultura positiva e TS aos fármacos resistente a pelo menos RH sem conclusão. Outro ponto é que não conhecemos os fármacos utilizados nos esquemas de tratamento definidos como “outros tratamentos”.

Outro possível ponto diz respeito às variáveis classificadas como “comorbidades” estavam todas completas no banco de dados com a resposta automática “não,” o que gerou dúvida se o indivíduo não possui realmente a doença ou não possui a informação. Este problema não alterou a análise, pois, acreditamos que os indivíduos sabidamente portadores das doenças responderam de forma afirmativa. Uma outra limitação é Apesar da variável cultura de sexto mês não ter entrado na regressão logística há uma relação direta entre os indivíduos que negativaram a cultura até o sexto mês e o sucesso do tratamento. Sugerimos estudos com um alto poder de inferência como os ensaios clínicos e estudos de coorte prospectiva para melhor explorarem essa relação.

Forças do nosso estudo incluem a abordagem da TBMDR a nível nacional com o banco de informações do sistema de vigilância vigente, utilização do modelo hierárquico e a contribuição para o conhecimento sobre essa forma clínica no Brasil.

O tratamento prévio para tuberculose aparece no estudo como um importante fator associado aos desfechos desfavoráveis do tratamento da TBMDR entre os indivíduos notificados. Já é consenso na literatura mundial que o tratamento prévio para TB é um forte fator de risco para o desenvolvimento da TBMDR (FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; GUNTHER, 2015; DALTON, 2012). Esse fato é, provavelmente, devido a um fenômeno conhecido como pressão seletiva aos fármacos, uma consequência direta da exposição aos medicamentos por tratamento incompleto várias vezes (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007). Apesar de uma revisão sistemática não ter evidenciado o tratamento prévio como fator de risco para piores desfechos do tratamento para TBMDR, foi identificado que o fato de não ter tratamento prévio foi associado com o sucesso (JHONSTON et al., 2009). Entretanto, Cox e colaboradores identificaram que possuir resistência a fármacos de segunda linha foi um fator que contribuiu para falência ou morte.

Um ponto importante do nosso resultado diz respeito à baixa testagem dos fármacos de segunda linha (tabela 1). Com isso o perfil de resistência dos indivíduos testados permanece predominante nos fármacos de primeira linha, sendo assim, a taxa de cura é muito baixa para esse padrão de resistência. A taxa de abandono no estudo também

é alta (20%). A expansão da atenção básica, principalmente após a implantação da Estratégia de Saúde da Família (ESF) influenciou fortemente para a redução da incidência da TB (FREGONA, 2007), entretanto o Sistema Único de Saúde (SUS) é um sistema jovem, implantado em 1990, e ainda possui fragilidades.

A associação entre prevalência de TBMDR e infecção por HIV ainda não é bem esclarecida (SUCHINDRAN, BROUWER, VAN RISE, 2009), apesar de ser assolador o efeito da TB resistente em áreas de alta incidência de HIV. Nossos achados demonstram que indivíduos residentes na região Sul morrem mais por outras causas. Isso pode ser explicado ao fato de que a Região Sul do país apresenta o maior indicador de co-infecção TB-HIV no país (18,2%) (BRASIL, 2015).

Por outro lado deve-se ressaltar que indivíduos com repetidas histórias de abandono e falência de tratamento em grande parte também possuíam história de uso de drogas ilícitas. Os efeitos fisiológicos do consumo de drogas juntamente com as condições de vida e os comportamentos de risco dos usuários podem contribuir para o controle da epidemia da doença (DEISS, RODWELL, GARFEIN, 2009), ocasionando a circulação de cepas resistentes de Mtb, aumentando assim o número de casos primários de TBMDR e acarretando também nos piores desfechos de tratamento.

A Região Nordeste do país foi associada com os piores desfechos de tratamento. Tal fato pode ser explicado, pois a região é caracterizada como uma região de grandes desigualdades sociais e com menor desempenho do Sistema de Saúde. De acordo com a Pesquisa Nacional de Avaliação de Serviços de Saúde os piores desempenhos dos hospitais foram nos estados desta região (BRASIL, 2007). Apesar de grande parte do diagnóstico da TB ainda ser realizado no setor terciário, devemos observar indicadores da rede primária de assistência à saúde.

O diagnóstico da TBMDR continua a ser muitas vezes difícil de estabelecer, pois, não se tem cultura e nem TS aos fármacos de forma universal no país, somente em alguns casos específicos (BRASIL, 2011). Corroborando os dados apresentados, percebe-se a baixa proporção de testagem dos medicamentos, com ênfase nos fármacos de segunda linha. Uma recente revisão sistemática e metanálise com dados de 8.955 indivíduos

com diagnóstico de TBMDR e TBXDR concluiu que os TS para etambutol, pirazinamida e de fármacos de segunda linha fornecem informações clinicamente úteis para orientar sobre a seleção dos regimes de tratamentos individualizados para TBMDR, ou seja, a susceptibilidade in vitro desses fármacos estão associados com os melhores desfechos de tratamento (BASTOS, 2015).

Os indivíduos considerados falidos de tratamento, ou seja, com duas ou mais culturas positivas dentre as cinco recomendadas após o 12º mês de tratamento, três culturas positivas consecutivas após o 12º mês de tratamento, ou se o tratamento for interrompido devido a baixa resposta ou eventos adversos (LASERSON, et al. 2005), foram associados com resultados ruins do tratamento. Esse fato é epidemiologicamente preocupante, pois estes indivíduos continuam a transmissão da doença nas populações.

A identificação de possíveis fatores que se associam aos piores desfechos de tratamento servem para nortear os profissionais e alertá-los na identificação precoce das populações de risco. Espera-se também um aprimoramento e fortalecimento do Site-TB para a melhor análise da doença no país. Sugerimos um constante treinamento dos profissionais que alimentam o sistema e a criação de um dicionário para norteá-los em relação as definições das variáveis possibilitando uma análise mais fidedigna.

## REFERÊNCIAS

BASTOS, et. al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second line drugs: an individual patient data meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 59, n. 10, p. 1364-1374, 2014.

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para Tuberculose multirresistente adquirida. **J Pneumol**, v. 29, n .2, mar-abr, 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Avaliação de serviços de saúde – PNASS. **Resultado do processo avaliativo 2004-2006**. Brasília, DF. 2007.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle de tuberculose no Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde Brasil, 2011.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose**. N. 9, v. 46. 2015.

COX, H. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR-TB among failures. **Plos One**, v. 2, e1126, 2007.

DALCOLMO, M. P; ANDRADE, M. K. N; PICON, P. D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 34-42, 2007.

DALTON, T. et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. **Lancet**, 2012.

DEISS, R. G; RODWELL, T. C; GARFEIN, R. S. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. 78-82, 2009.

FAUSTNI, A.; HALL, A. J.; PERUCCI, C. A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. **Thorax**, v. 61, p. 158-163, 2006.

FREGONA, G. **Contribuições da Estratégia da Saúde da Família no Controle da Tuberculose no Espírito Santo**. 2007. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, 2007.

GANDHI, N. R. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p. 1830-43, 2010.

GUNTHER, G. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 3, p. 409-416, 2015.

JOHNSTON, J. C. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 4, n. 9, e6914, 2009.

LASERSON, K. F. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. **In J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 6, p. 640-5, 2005,

MACIEL, E. L. et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. **Inf. J. Tuberc. Lung Dis**, v. 17, n. 2, p. 225-228, 2013.

MACIEL, E. L.; REIS-SANTOS, B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. **Revista Panamericana de Salud Publica (Print)**<sup>JCR</sup>, v. 38, p. 28-34, 2015.

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. **J Bras Pneumol**, v. 40, n. 2, p.155-163, 2014.

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

SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infectocontagiosas de Minas Gerais. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 5, p. 430-7, 2006.

SUCHINDRAN, S., BROUWER, E. S., VAN RIE, A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. **PLoS One**. v.4, n. 5, e-5561, 2009.

VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de Tuberculose multidroga resistente do Espírito Santo; Epidemiological profile of multidrug-resistant tuberculosis cases in Espírito Santo. **Rev bras epidemiol**, n. 1, v. 10, p. 56-65, 2007.

World Health Organization. **Global tuberculosis report 2015**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.

## 7.2 ANEXO B – Parecer de liberação do Comitê De Ética Em Pesquisa

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE NO BRASIL**Pesquisador:** Ethel Leonor Noia Maciel**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 37534714.0.0000.5060**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 906.298**Data da Relatoria:** 09/12/2014**Apresentação do Projeto:**

Projeto de dissertação de Mestrado apresentado pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. CCS/UFES

**Autora:** LORRAYNE BELIQUI COSME**Orientadora:** Profa. Dr<sup>a</sup> Ethel Leonor Noia Maciel

A resistência aos medicamentos antituberculosos já é conhecida desde a década de 50. O aumento dos casos da TB-MDR, especialmente, nos países em desenvolvimento tem sido um grande desafio para as autoridades sanitárias. Assim, este trabalho tem o papel de contribuir para o conhecimento da epidemiologia da TB-MDR no país e com isso aperfeiçoar as práticas do controle da doença. **Objetivo:** Analisar a epidemiologia da tuberculose multidroga resistente no Brasil, no período de 2007 a 2013. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo corte transversal. Serão considerados todos os casos que encerraram com TB-MDR no SINAN-TB no período de 2007 a 2013. Posteriormente, estes, serão identificados no SITETB. Após, será feito também a associação das características clínicas e epidemiológicas com os possíveis desfechos para o tratamento da TB-MDR no Brasil.

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468**Bairro:** S/N**UF:** ES**Município:** VITORIA**CEP:** 29.040-091**Telefone:** (27)3335-7211**E-mail:** cep@ccs.ufes.br

Continuação do Parecer: 906.298

**Objetivo da Pesquisa:**

Analisar a epidemiologia da tuberculose multidroga resistente no Brasil, no período de 2007 a 2013.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a autora, riscos:

A pesquisa não apresenta riscos diretos aos pacientes, pois, trata-se de pesquisa de dados secundários, todavia, os dados serão obtidos

diretamente do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, e constará a identificação dos usuários, entretanto, ressaltamos a confidencialidade dos dados e o sigilo dos mesmos. Em anexo o termo.

Benefícios:

Este trabalho contribuirá para o conhecimento da epidemiologia da TB-MDR no país e para a predição das características clínicas e epidemiológicas

que se associam com os possíveis desfechos para a TB-MDR, com isso aperfeiçoar as práticas do controle da doença. Permitirá também o

planejamento das ações para melhoria da vigilância por meio dos serviços de saúde, através da elaboração de um mapeamento extensivo dos

casos, a adoção de medidas de controle da transmissão e um fluxo que permita o rastreamento e diagnóstico precoce dos casos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa potencialmente relevante, com benefícios prevalecendo sobre os riscos.

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

Folha de rosto: adequada

Projeto: adequado

Termo de sigilo: adequado

**Recomendações:**

- Verificar a Resolução CNS no 466/12

(<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>)

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

Aprovado

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: [cep@ccs.ufes.br](mailto:cep@ccs.ufes.br)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 806.288

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

VITORIA, 10 de Dezembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Cinthia Furst Leroy Gomes Bueloni**  
**(Coordenador)**