

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

GEISA FREGONA CARLESSO

**EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE RESISTENTE E MULTIDROGA
RESISTENTE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA

2016

GEISA FREGONA CARLESSO

**EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE RESISTENTE E MULTIDROGA
RESISTENTE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito final para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Ethel Leonor
Noia Maciel

Co-orientadora: Profa. Dra. Eliana
Zandonade

VITÓRIA

2016

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

C278e Carlesso, Geisa Fregona, 1973 -
Epidemiologia da tuberculose resistente e multidroga
resistente (TBMDR) no estado do Espírito Santo / Geisa Fregona
Carlesso – 2016.
132 f. : il.

Orientador: Ethel Leonor Noia Maciel.

Coorientador: Eliana Zandonade.

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

1. Tuberculose. 2. Epidemiologia. 3. Tuberculose
Multirresistente a drogas. 4. Fatores de Risco. 5. Mortalidade.
6. Causa Múltipla. I. Maciel, Ethel Leonor Noia. II. Zandonade,
Eliana. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de
Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 614

Geisa Fregona Carlessso

Epidemiologia da Tuberculose Resistente e Multidroga Resistente no Estado do Espírito Santo

Tese 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 Doutor em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Aprovada em 12 de agosto de 2016.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel
Universidade Federal do Espírito Santo – PPGASC
Orientadora

Prof^a. Dr^a. Eliana Zandonade
Universidade Federal do Espírito Santo – PPGASC
Co-orientadora

Prof^a. Dr^a. Margareth Maria Pretti Dalcolmo
Fundação Oswaldo Cruz/Escola Nacional de Saúde Pública – ENSP
Membro Externo

Prof^o. Dr^o. Aloísio Falqueto
Universidade Federal do Espírito Santo/
Departamento de Medicina Social
Membro Externo

Prof^a. Dr^a. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
Universidade Federal do Espírito Santo – PPGASC
Membro Interno

Prof^o. Dr^o. Thiago Nascimento Prado
Universidade Federal do Espírito Santo – PPGASC
Membro Interno

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos os
que continuam na luta contra
a tuberculose*

Pneumotórax

*Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos.
A vida inteira que podia ter sido e que não foi.
Tosse, tosse, tosse.*

*Mandou chamar o médico:
Diga trinta e três.
Trinta e três... trinta e três... trinta e três...
Respire.*

*O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão
direito infiltrado.
Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?
Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.*

Manoel Bandeira

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Djalma e Ozilha, e ao meu irmão Celso Andrei agradeço pelo exemplo e dedicação à família.

Ao meu companheiro Rogério e ao meu filho Henrique, pelo apoio, dedicação e compreensão, vocês sonharam comigo este momento.

À Profa. Ethel Leonor Noia Maciel, minha querida orientadora, agradeço pelas ideias precisas, pela confiança na realização deste trabalho e pelos meus primeiros passos na pesquisa.

À Profa. Eliana Zandonade, minha admiração e respeito, e agradecimento pela amizade e paciência em entender as minhas limitações.

Aos Professores Margareth Pretti Dalcolmo e Mauro Sanchez, pelas valiosas contribuições para melhoria e construção deste trabalho durante o exame de qualificação.

Aos coordenadores e aos alunos do Laboratório de Epidemiologia da UFES – Lab-Epi meus agradecimentos pela convivência e troca de experiências.

Aos Professores do PPGASC, por terem auxiliado meu aprendizado.

Aos colegas de turma do doutorado, pelas discussões valiosas e sempre animadoras.

À Cinara, secretária do PPGASC, pela presteza e disponibilidade em atender minhas solicitações.

Aos laboratórios do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) e ao Laboratório Central do Estado do Espírito Santo (LACEN), pelas informações sobre resistência bacteriana no ES.

À Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, que cedeu as bases de dados (SINAN, SITETB e SIM) necessárias à realização desta pesquisa, em especial à Enf. Ana Paula Costa, coordenadora do Programa Estadual de Controle da Tuberculose, pela disponibilidade e gentileza em me receber e atender aos meus pedidos.

À equipe do Programa de Controle da Tuberculose do HUCAM, Dr. Valdério, Melissa, Lucília, Cláudia, José Américo, David, Dorotéia, Fabiana, Adriana, Janete, Alberta, Cinthia, Aline e Daniele, pelo apoio e incentivo. Vocês são exemplos de profissionais dedicados e incansáveis na busca pelo melhor resultado para os pacientes com tuberculose.

Aos amigos Claudia Moreira, José Luiz Bussular, Solange Alves Vinhas e Maristela Vicente, por acreditarem no meu trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo financiamento para a realização desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: A emergência de cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) tem se mostrado um grande desafio para o controle e eliminação da doença em todo o mundo. No Brasil o número de casos registrados ainda é pequeno comparado ao de outros países de alta incidência; no Espírito Santo essa informação é escassa. **Objetivos:** Descrever e analisar as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas e fatores associados à tuberculose (TB) resistente aos fármacos de primeira linha no ES (um estudo transversal); descrever as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos casos de TBMDR (estudo descrito retrospectivo); analisar fatores associados à ocorrência de TBMDR (caso-controle aninhado a uma coorte); e analisar as causas de morte entre os casos de TBMDR (estudo descritivo retrospectivo). **Resultados:** A taxa de resistência a qualquer droga antituberculose entre os casos testados foi 10,6%. A taxa de tuberculose multidroga resistente (TBMDR) foi de 5%. Após a análise multivariada foram identificados como fatores associados independentes para TB resistente: história de tratamento prévio para TB (recidiva [OR = 7,72; IC 95% = 4,24-14,05] e reingresso após abandono [OR = 3,91; IC 95% = 1,81-8,43]), tabagismo (OR = 3,93; IC 95% = 1,98-7,79) e cultura positiva para *Mtb* no momento da notificação do caso (OR = 3,22; IC 95% = 1,15-8,99). No estudo descritivo sobre os casos de TBMDR encontramos respectivamente 1,1% de casos primários, 18,5% de casos adquiridos e 5,4% de casos combinados. Na caracterização da população encontramos uma média de idade de 39 anos (DP = 13,8), 79% do sexo masculino, 55% não brancos e 75% com escolaridade menor que 8 anos de estudo. A taxa de coinfeção TB/HIV foi de 9%; 45% dos casos referiram uso de álcool, e 43%, de fumo. Outras comorbidades foram menos frequentes, como diabetes, uso de drogas ilícitas e doença mental, respectivamente 12%, 16% e 4%. Quanto ao histórico clínico e epidemiológico, 99% tinham a forma pulmonar; 67%, comprometimento pulmonar bilateral, e em 88% dos casos havia presença de lesão cavitária. A baciloscopia de escarro foi positiva em 87% dos casos, e a história de contato com caso de TB, em 45%. A maioria foi tratada sob tratamento diretamente observado (TDO), e a taxa de cura, abandono e falência foram, respectivamente, 81%, 5% e

4%. A taxa de conversão da cultura de escarro até o 2º mês de tratamento foi de 85%, com média de tempo de 38 dias (DP = 16,0). No estudo sobre fatores de risco para TBMDR constatamos que, de forma independente, indivíduos brancos e com maior escolaridade têm mais chances de terem TBMDR no ES, respectivamente OR 1,87 (IC 95% = 1,08-3,26; p = 0,026) e OR 2,75 (IC 95% = 1,21-6,25; p = 0,000). Variáveis como etilismo, diabetes mellitus, doença mental, ser institucionalizado e infecção pelo HIV não estiveram associados aos casos de TBMDR (p > 0,005). Quando se verificou que a TB ou seus efeitos tardios (sequelas) eram a causa básica de morte, a maior frequência de menções para causas associadas foi o registro de doenças do aparelho respiratório entre os indivíduos com diagnóstico de TBMDR. **Conclusões:** As características dos casos de TB resistente e TBMDR reproduzem o perfil geral da TB no ES e no Brasil. Os fatores associados à ocorrência destes casos devem servir de alerta para os profissionais de saúde para que medidas adequadas possam ser tomadas. Quanto à maior escolaridade e cor branca entre os casos de TBMDR, essas características devem ser levadas em consideração na investigação mediante suspeita clínica da doença, e melhor investigadas futuramente. O diagnóstico e o tratamento precoce devem impedir a circulação de cepas do *Mtb*, facultando assim a redução do número de casos primários, além de ter maior impacto sobre a mortalidade.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose/Epidemiologia; Tuberculose Multirresistente a drogas; Fatores de Risco; Mortalidade; Causas múltiplas.

ABSTRACT

Introduction: The emergence of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) has been a major challenge for the control and elimination of the disease worldwide. In Brazil, the number of reported cases is still small if compared to other countries with high incidence; in Espírito Santo the information about this disease are insufficient. **Objectives:** To describe and to analyze the sociodemographic, clinical and epidemiological characteristics and factors associated with tuberculosis (TB) resistant to first-line drugs in the ES (a cross-sectional study); to describe the sociodemographic, clinical and epidemiological characteristics of cases of MDRTB (retrospective study described); to analyze factors associated with the occurrence of MDRTB (case-control nested within a cohort); and to analyze the causes of death between TBMDR cases (retrospective study described). **Results:** In a descriptive and comparative cross-sectional study of resistant TB cases and not resistant, we found a rate of 10.6% resistance to any antituberculosis drugs, among the cases tested. The multidrug-resistant tuberculosis rate (MDRTB) was 5%. After multivariate analysis, were identified the following independent factors associated with resistant TB: history of previous treatment for TB (relapse [OR = 7.72, 95% CI 4.24 to 14.05] and return after default [OR = 3.91; CI 95% = 1.81 to 8.43]), smoking (OR = 3.93; CI 95% = 1.98 to 7.79) and positive culture for *Mtb* at the time of the event notification (OR = 3.22; CI 95% = 1.15 to 8.99). Descriptive study of cases of MDRTB found respectively 1.1% of primary cases, 18.5% of acquired cases and 5.4% of combined cases. In the characterization of the population, we found an average age of 39 years (SD = 13.8), 79% male, 55% nonwhite and 75% with less education than 8 years of study. The co-infection rate of TB / HIV was 9%; 45% of the cases reported alcohol use, and 43% smoke. Other comorbidities were less frequent, such as diabetes, illicit drug use and mental illness, respectively 12%, 16% and 4%. About clinical and epidemiological history, 99% had the pulmonary form; 67%, bilateral pulmonary involvement, and 88% had evidence of cavitation damage. Sputum smear microscopy was positive in 87% of the cases, and the history of contact with TB case, in 45%. Most of these cases were treated under directly observed treatment (DOT), and the cure rate, default and failure were, respectively, 81%, 5% and 4%. The conversion rate of sputum culture to the 2nd month of treatment was 85%, with

38 days of time mean (SD = 16.0). In study of risk factors for MDRTB, we found that, independently, white and more educated individuals have more risk to be affected by MDRTB in ES, respectively OR 1.87 (CI 95% = 1.08-3.26; p = 0.026) and OR 2.75 (CI 95% = 1.21-6.25; p = 0.000). Variables such as alcoholism, diabetes, mental illness, to be institutionalized, and HIV infection have not been associated with cases of MDRTB (p > 0.005). When TB was the underlying cause of death, the greater number of mentions among individuals diagnosed with MDRTB it was respiratory disease. **Conclusions:** The characteristics of resistant TB cases and MDRTB reproduce the general profile of TB, in ES and Brazil. The factors associated with these cases should serve as a warning to health professionals so that appropriate action can be taken. About higher education and white among the cases of MDRTB, these characteristics should be taken into consideration by the clinical suspicion disease investigation and further investigation in the future. The diagnosis and early treatment should prevent the movement of *Mtb* strains, thereby providing a reduction in the number of primary cases, besides they may have a greater impact on mortality.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis / epidemiology; Multidrug-resistant tuberculosis drugs; Risk factors; Mortality; multiple causes.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	20
CAPÍTULO 1	22
1. INTRODUÇÃO	23
CAPÍTULO 2	26
2. OBJETIVOS	27
CAPÍTULO 3	28
3. REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1 Tuberculose	29
3.2 Tuberculose multidroga resistente.....	33
3.3 Epidemiologia da tuberculose multidroga resistente	36
3.4 Fatores associados a morbidade e mortalidade por tuberculose multidroga resistente	41
3.5 Tratamento da tuberculose multidroga resistente.....	44
CAPÍTULO 4	48
4. RESULTADOS	49
4.1 ARTIGO 1	49
4.2 ARTIGO 2.....	69
4.3 ARTIGO 3.....	94
4.4 ARTIGO 4	111
CAPÍTULO 5	124
5. CONCLUSÕES.....	125
REFERÊNCIAS	126
ANEXOS	132

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Esquema de tratamento para TBMDR.....	46
----------	---------------------------------------	----

ARTIGO 1

Tabela 1	Perfil de resistência aos fármacos de primeira linha; ES, 2002-2012.....	56
Tabela 2	Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012.....	58
Tabela 3	Distribuição das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012	59
Tabela 4	Análise multivariada das características clínicas e epidemiológicas associadas à resistência em indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012	61

ARTIGO 2

Tabela 1	Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com diagnóstico de TBMDR; ES, 2002-2012	76
Tabela 2	Distribuição das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com TBMDR; ES, 2002-2012	78
Tabela 3	Perfil de resistência e fármacos utilizados no tratamento dos casos de TBMDR. ES, 2002 a 2012.....	79
Tabela 4	Análise bivariada das características sociodemográficas entre indivíduos com TBMDR primária e TBMDR adquirida; ES, 2002-2012	81
Tabela 5	Análise bivariada das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com TBMDR primária e TBMDR adquirida; ES, 2002-2012	82

ARTIGO 3

Quadro 1	Distribuição dos casos de TBMDR segundo o ano em que foi realizado o primeiro tratamento para TB, sexo e faixa etária; ES, 1993-2012.....	102
Tabela 1	Análise bivariada das características sociodemográficas e clínicas de indivíduos com TBMDR e sensíveis a drogas antituberculose, ES, 1993-2012	103
Tabela 2	Análise multivariada das características sociodemográficas associadas à TBMDR; ES 1993-2012	104

ARTIGO 4

Tabela 1	Causas associadas quando a Tuberculose (TB) ou a seqüela por TB era a causa básica na Declaração de Óbito (DO), Espírito Santo, 2002-2014	116
Tabela 3	Causas básicas quando não havia menção de Tuberculose (TB) ou seqüela por TB na Declaração de Óbito (DO), Espírito Santo, 2002-2014	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Coeficiente de incidência de TB, Brasil, 2006-2015	32
Figura 2	Número estimado de casos de TBMDR notificados entre os casos de TB pulmonar positivos, 2013	38
Figura 3	Número de pacientes com confirmação laboratorial de TBXDR que iniciaram tratamento em 2014	39

ARTIGO 1

Figura 1	Fluxograma dos casos de TB notificados no ES, 2002 a 2012	55
----------	---	----

ARTIGO 2

Figura 1	Fluxograma dos indivíduos com diagnóstico de TBMDR notificados no ES, 2002 a 2012	74
----------	---	----

ARTIGO 3

Figura 1	Fluxograma dos casos de TBMDR notificados no SINAN e no SITETB, ES, 2002-2012.....	100
Figura 2	Fluxograma dos casos de TB sensíveis elegíveis como possíveis controles, ES, 1993-2012	101

ARTIGO 4

Figura 1	Fluxograma dos óbitos entre os casos de TBMDR notificados no SINAN e no SITETB, ES, 2002-2012.....	115
----------	--	-----

LISTA DE GRÁFICOS

ARTIGO 2

Gráfico 1	Tempo de seguimento e conversão de cultura de escarro, de positiva para negativa, até o segundo mês de tratamento de 54 casos de TBMDR; ES, 2002 a 2012.....	80
-----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Amicacina
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BK	Bacilo de Koch
Cf	Clofazimina
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRPHF	Centro de Referência Professor Hélio Fraga
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DO	Declaração de Óbito
DOTS	<i>Directly Observed Therapy-Short Course</i>
E	Etambutol
ES	Espírito Santo
Et	Etionamida
H	Isoniazida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICHORTA-AIDS/TB	<i>The International Clinical, Operational, and Health Services Research Training Award for AIDS and Tuberculosis</i>
ICF	Instituto Clemente Ferreira
JHU	<i>Johns Hopkins University</i>
L	Levofloxacina
LACEN ES	Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo
LJ	Löwenstein-Jensen
M	Moxifloxacina
MNT	Micobactéria Não Tuberculosa
MS	Ministério da Saúde
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NDI	Núcleo de Doenças Infecciosas
O	Ofloxacina

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCT	Programa de Controle de Tuberculose
pH	Potencial de hidrogênio
PNB	Paranitrobenzeno
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
RFLP	Análise de polimorfismo de fragmentos do DNA, <i>do inglês Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RJ	Rio de Janeiro
RMGV	Região Metropolitana de Grande Vitória
S	Estreptomicina
SESA ES	Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo
SI	Sistemas de informação
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITETB	Sistema de Tratamentos Especiais de Tuberculose
TB	Tuberculose
TB Notes	<i>Software</i> que abriga dados laboratoriais sobre tuberculose no ES
TBMR	Tuberculose multidroga resistente
TBTDR	Tuberculose totalmente resistente a drogas
TBXDR	Tuberculose extensivamente resistente
TBXXDR	Tuberculose extremamente resistente a drogas
TDO	Terapia diretamente observada
Tr	Terizidona
TS	Teste de sensibilidade
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Z	pirazinamida

APRESENTAÇÃO

A ideia desta tese surgiu com o convite da Profa. Ethel Leonor Noia Maciel para que eu participasse do curso de verão sobre Princípios da Epidemiologia na *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* nos Estados Unidos, uma parceria entre a Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ e a *Johns Hopkins University/JHU/EUA*, financiado pelo projeto ICORHA (*The International Clinical, Operational, and Health Services Research Training Award for AIDS and Tuberculosis – ICOHRTA-AIDS/TB*), em julho de 2009. Durante esse período também foram oferecidos o curso de metodologia científica e o de tuberculose, pelo Centro de pesquisa em TB da *JHU (The Center for TB Research/JHU)*. Como uma das atividades do curso os participantes deveriam apresentar um projeto sobre TB e aplicá-lo em seu país de origem. Como eu já trabalhava com pacientes com diagnóstico de tuberculose multidroga resistente (TBMDR), no Ambulatório de TB da Universidade Federal do Espírito Santo, desde o ano de 2000 e já tinha alguma experiência, achei que esta seria uma excelente oportunidade de discutir melhor nossos resultados. A ideia amadureceu, e esta pesquisa é fruto da reflexão de alguns anos de trabalho e muita vontade de melhorar a vida desses pacientes.

Este estudo foi dividido em capítulos para melhor compreensão por parte do leitor. O primeiro capítulo traz uma breve introdução sobre o problema de pesquisa. O segundo apresenta os objetivos, e o terceiro destina-se a revisar a literatura sobre o tema. No quarto capítulo estão os resultados da pesquisa, e no quinto, a conclusão final do estudo.

Os resultados encontrados (capítulo 4) estão divididos em 4 artigos; cada um deles apresenta uma metodologia distinta e está relacionado aos objetivos do estudo; em todos foram utilizados dados secundários, oriundos dos principais sistemas de informação sobre TB no país e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

O objetivo final é dimensionar a magnitude da TB resistente e da TBMDR no estado do ES. O estudo dos fatores associados deve servir de subsídio tanto para os

profissionais de saúde que atuam na atenção primária, o que deveria ser o primeiro contato do paciente portador de tuberculose com o serviço de saúde, quanto para os que atuam nos níveis secundário e terciário de assistência em saúde – gestores municipais e estaduais – nas ações de controle da doença.

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave que acompanha o homem há séculos. Atinge homens, mulheres e crianças, principalmente nos países com baixa e média renda. Apesar de estar presente em todos os extratos sociais, classicamente está associada à pobreza e às más condições de vida, em especial em locais com acesso restrito à alimentação, aos serviços de saúde e de saneamento básico e à moradia adequada e serviços de educação; condições que contribuem para sua disseminação e permanência entre as populações menos favorecidas (HARGREAVES et al., 2011).

Oitenta por cento da carga de doença por TB está concentrada em 22 países no mundo, dentre eles o Brasil. Apesar de tratável e com grande possibilidade de cura, mais de 90%, a TB é a principal causa de morte por doença infecciosa, ultrapassando os óbitos relacionados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2015).

Em 2014 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou globalmente 9,6 milhões de casos de TB. No entanto, pouco mais de 63% (6 milhões) foram notificados. No mesmo período foram estimados 480 mil casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR), ou seja, indivíduos que apresentavam, simultaneamente, resistência *in vitro* aos fármacos mais potentes para o tratamento da doença, rifampicina (R) e isoniazida (H); mas apenas um quarto dos casos previstos (123 mil) foi de fato detectado e notificado à OMS (WHO, 2015).

Apesar da subnotificação de casos e do número expressivo de mortes, os indicadores de morbidade e mortalidade por TB melhoraram ao longo dos últimos 20 anos. Este é o resultado de várias políticas, capitaneadas pela OMS, para conter o avanço da doença, como a Estratégia *Stop TB* e o Tratamento diretamente observado (*Directly Observed Treatment Short-Course – DOTS – e DOTS-Plus*), dentre outras.

Desde que a OMS estabeleceu um sistema de comunicação global (em 1995), 78 milhões de casos foram registrados até 2015; destes, 66 milhões de pessoas tiveram acesso ao tratamento com resultado favorável. Para o ano de 2015 a prevalência estimada de TB foi 42% menor que a prevista para o ano de 1990 (WHO, 2015).

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).

Mesmo diante de uma proposta otimista para as próximas décadas, os números da TB no mundo deixam evidente uma tragédia humana, social e econômica. Embora vitórias importantes tenham sido alcançadas tanto no campo científico quanto no social, questões como o avanço dos casos de TBMDR, a coinfeção TB/HIV, a precariedade das condições sanitárias e a busca pela universalização do cuidado para os casos de TB, com diagnóstico e tratamento para todos, ainda estão presentes na maioria dos países de alta incidência da doença (GHANDI et al., 2010; HARGREAVES et al., 2011).

O problema da resistência bacteriana aos fármacos antituberculose é conhecido e descrito pela comunidade científica desde a década de 1948. No entanto, vem tomando proporções que ameaçam o controle da TB globalmente. Ao longo dos últimos 15 anos, o número dos casos de TBMDR praticamente dobrou. Em 2001 a OMS publicou uma estimativa global, baseada nos dados do ano 2000, totalizando 273 mil casos de TBMDR. Em 2006 estes dados foram atualizados para 424 mil casos incidentes. Atualmente as estimativas são de 480 mil casos incidentes e 210 mil mortes por TBMDR, além do registro crescente de casos de TB resistente aos fármacos de segunda linha em diversas regiões do mundo (CROFTON,

MITCHISON, 1948; MIGLIORI et al., 2007; VELAYATI, FARNIA, MASJEDI, 2013; WHO, 2015).

No Brasil, as ações de combate à doença têm sido marcadas por avanços que podem ser observados nos últimos levantamentos de indicadores epidemiológicos e operacionais, acompanhando a tendência mundial de redução da incidência e da mortalidade por TB, ainda que de forma heterogênea entre os estados brasileiros (BRASIL, 2014; 2015; 2016). No entanto, o número de casos de TBMDR detectados e tratados no país pelos serviços públicos de saúde está muito abaixo do estimado pela OMS, de aproximadamente 1,8 mil casos/ano, que correspondem a 1,4% dos casos novos e 7,5% dos casos de retratamento de TB (WHO, 2015). Em 2014 foram registrados 374 casos de TBMDR e em 2015 esse número subiu para 442 casos (BRASIL, 2016).

No Espírito Santo (ES), dados sobre a TBMDR são escassos e merecem ser melhor investigados. Um estudo baseado nas informações de indivíduos diagnosticados com TBMDR entre os anos de 2000 e 2004 revelou baixa prevalência de casos (0,87%; IC 95% 0,66 – 1,13); a taxa de sucesso de tratamento foi de 70%, e 19% foram classificados como casos de TBMDR primária dentre os testados para os fármacos de primeira linha (VIEIRA et al., 2007).

Várias perguntas, todavia, ainda permanecem sem resposta sobre essa temática, como: (a) qual o perfil dos casos de TB resistente e TBMDR no ES?; (b) quais fatores podem estar associados à ocorrência desses casos?; (c) quais as taxas de sucesso e as de insucesso no tratamento com fármacos de segunda linha?; (d) quais as causas de óbito entre os casos de TBMDR?

O presente estudo pretende responder a cada uma dessas questões utilizando dados oriundos dos principais sistemas de informação (SI) sobre TB no ES.

Capítulo 2

2. OBJETIVOS

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos casos de TB resistente aos fármacos de primeira linha no estado do ES entre os anos de 2002 e 2012;
- Analisar os fatores associados à TB resistente aos fármacos de primeira linha no estado do ES entre os anos de 2002 e 2012;
- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos casos de TBMDR no estado do ES entre os anos de 2002 e 2012;
- Analisar fatores associados à ocorrência de TBMDR no estado do ES entre os anos de 2002 e 2012;
- Analisar as causas de morte dos casos de TBMDR no estado do ES entre os anos de 2002 e 2014.

Capítulo 3

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa grave que acompanha o homem desde a antiguidade. Seu agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) ou bacilo de Koch (BK), é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), sem flagelos, não formador de esporos, aeróbio restrito, não produtor de toxinas e intracelular facultativo. É um microrganismo de crescimento lento, cuja atividade metabólica varia ao longo do tempo e depende de condições específicas no interior das lesões tuberculosas, como: concentração de oxigênio, nutrientes e pH (FIUZA-de-MELO, 2004; MACIEL et al., 2013).

O *Mtb* pode encontrar-se em diferentes estágios metabólicos: (a) estar em franca atividade com replicação bacilar contínua, o que resulta na produção de grandes populações bacterianas e na frequente ocorrência de mutações espontâneas,¹ as quais podem conferir resistência bacilar aos fármacos; (b) manter-se inativo ou entrar em atividade a qualquer tempo; ou ainda (c) apresentar atividade intermitente, sendo responsável pela persistência bacilar, podendo ocasionar recidiva da doença após o tratamento. Os principais sintomas da doença pulmonar incluem: tosse persistente, perda de peso, febre e sudorese noturna. Para o diagnóstico, basicamente são realizados exame microscópico direto de escarro (baciloscopia), cultura e identificação para *Mtb* e exame radiológico do tórax (MACIEL et al., 2013).

A transmissão ocorre de forma direta de uma pessoa a outra, por meio de gotículas eliminadas durante a fala, espirro ou tosse de indivíduos com a doença pulmonar ou laríngea, para indivíduos susceptíveis. A ocorrência da doença no novo indivíduo

¹ Um mecanismo clássico é aquele que ocorre no gene que codifica para o alvo da droga, diminuindo a habilidade desta de se ligar à enzima. A mutação pode inibir uma enzima que transforma a droga inativa em droga ativa contra a micobactéria, ou não alterar a proteína-alvo, mas simplesmente aumentar sua expressão, havendo assim maior quantidade de proteína do que a droga é capaz de inibir. Um outro tipo de mutação que também pode produzir resistência é diminuir o acúmulo da droga dentro da célula, quer por dificultar sua entrada quer por acelerar sua remoção da célula (BRASIL, 2008).

será resultado de uma série de fatores, como: dose infectante mínima capaz de provocar a proliferação do microrganismo; virulência da cepa; características ambientais que favoreçam a dinâmica da transmissão, como aglomeração, espaço físico reduzido e tempo de exposição; e, finalmente, o estado imunológico do indivíduo susceptível. Contudo, apenas 1 em cada 10 indivíduos infectados pelo *Mtb* irá desenvolver a doença (FIÚZA-de-MELO, 2004).

Outro fator importante que favorece o adoecimento por TB é a presença de comorbidades, como: infecção pelo vírus HIV, silicose, diabetes mellitus, doença renal crônica, neoplasia de cabeça e pescoço, doença de Crohn, uso prolongado de corticosteroides ou outras drogas imunossupressoras, álcool e fumo. Usuários de drogas ilícitas, transplantados, profissionais de saúde e indivíduos institucionalizados também podem adoecer mais facilmente (FIÚZA-de-MELO, 2004; SILVA et al., 2000; MACIEL et al., 2005, 2007, 2009; OLIVEIRA et al., 2007; SILVA, CUNHA, KRITISK, 2004; PRADO et al., 2008; REHM et al., 2009; MACIEL et al., 2013).

As principais medidas de controle da doença ainda estão centradas na detecção, no diagnóstico e principalmente em seu tratamento precoce. O tratamento eficaz da TB, disponível ao público há mais de 50 anos, é baseado em uma combinação de fármacos, uma vez que, no corpo humano, o *Mtb* aloja-se em locais distintos e em diferentes estágios metabólicos dentro das lesões tuberculosas, o que dificulta a penetração dos agentes antituberculose nesses locais. Por este motivo, e a fim de atingir todas as populações bacterianas, os esquemas terapêuticos devem ser compostos por fármacos que apresentem, em princípio, boa penetração tecidual, atividade bactericida precoce, atividade esterilizante e capacidade de prevenir o surgimento de resistência (MACIEL et al., 2013; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007).

Desde o fim dos anos 1970 uma combinação eficaz de fármacos antituberculose foi padronizada, composta por R, H, pirazinamida (Z) e etambutol (E). Ainda que eficaz, o tratamento é excepcionalmente longo quando sua duração é comparada a de tratamentos para outras doenças infecciosas bacterianas. Por essa razão, a possibilidade de eventos adversos aumenta, assim como a dificuldade de aderência

ao tratamento pelos indivíduos portadores da doença (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; MACIEL et al., 2013).

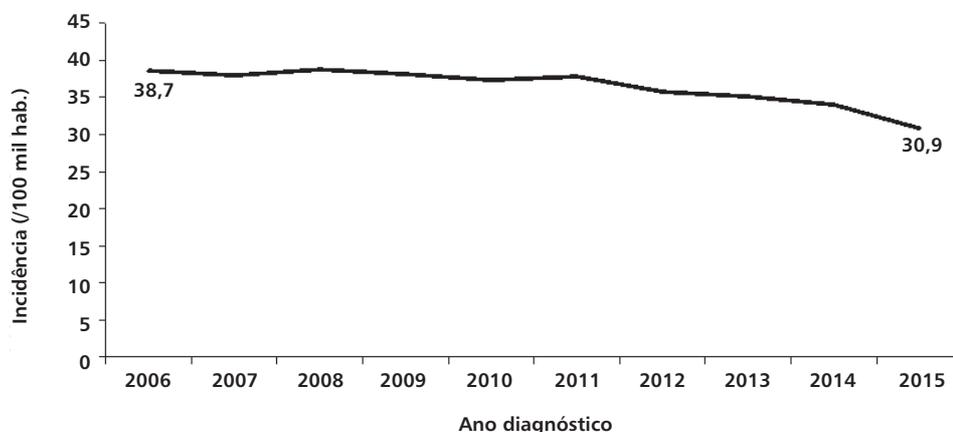
Além dos aspectos biológicos já mencionados, relacionados tanto ao agente etiológico como ao indivíduo susceptível, outros determinantes estão envolvidos no processo de patogênese da TB, desde a exposição, infecção, adoecimento, tratamento e desfecho dos casos. De acordo com a Comissão de Determinantes Sociais em Saúde da OMS, os determinantes sociais da TB incluem: problemas relacionados à segurança alimentar, más condições ambientais e de moradia, escassez de recursos financeiros e barreiras geográficas, culturais e de acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento dos casos (HARGREAVES et al., 2011).

Todos esses fatores juntos têm se mostrado uma ameaça constante, verdadeiros obstáculos, que desafiam cotidianamente autoridades sanitárias, pesquisadores, profissionais de saúde e sociedade civil organizada que atuam no controle da TB, além de estarem relacionados ao aparecimento de cepas resistentes do *Mtb* (HARGREAVES et al., 2011; WHO, 2015).

No mundo são aproximadamente 2,4 bilhões de indivíduos infectados pelo *Mtb* (1/3 da população mundial). Em 2014 foram estimados 9,6 milhões de casos da doença e 1,5 milhão de mortes por TB, dos quais, 400 mil óbitos estariam relacionados à coinfeção TB-HIV (WHO, 2015). A maior parte dos casos (60%) está concentrada em países pouco desenvolvidos ou em países em desenvolvimento, como a Índia, a China e a Federação Russa (WHO, 2015).

No cenário internacional o Brasil ocupa o 22º lugar em coeficiente de incidência e o 18º lugar em número absoluto de casos de TB, representando 0,9% dos casos estimados globalmente e 33% dos estimados para as Américas. Nos últimos 10 anos o país apresentou uma redução média da incidência de 2% ao ano, de 38,7/100 mil habitantes em 2006 para 30,9/100 mil habitantes em 2015 (Figura 1) (WHO, 2015; BRASIL, 2016).

Figura 1 – Coeficiente de incidência de TB, Brasil, 2006-2015.



Fonte: SINAN/SVS – MS, adaptado de BRASIL (2016).

No ano de 2015 foram notificados 75.526 casos de TB, dos quais 63.189 (83,6%) eram casos novos da doença e 12.337 (16,3%) eram casos de retratamento. No mesmo período a taxa de coinfeção TB-HIV foi de 9,7%, mas apenas 68,9% dos casos novos foram submetidos a testagem para HIV. A taxa de cura entre os bacilíferos foi de 74%, e 11% dos casos abandonaram o tratamento. O coeficiente de mortalidade também foi reduzido (redução de 21,4% de 2004 a 2014). Em 2004 a taxa de mortalidade por TB como causa básica foi de 2,8/100mil habitantes, passando para 2,2/100 mil habitantes em 2014 (WHO, 2015; BRASIL, 2015, 2016).

O estado do ES é o segundo menor estado da região Sudeste, com 46.095,583 km². Possui uma população estimada para o ano de 2015 de 3.929.911 habitantes, e está em 12º lugar no *ranking* dos estados com maior coeficiente de incidência de casos de TB, com 28,6/100 mil habitantes (IBGE, 2015; BRASIL, 2015).

O ES possui 9 municípios considerados prioritários para o controle da TB, de acordo com o Ministério da Saúde (MS): Cariacica, Cachoeiro de Itapemirim, Colatina, Guarapari, Linhares, São Mateus, Serra, Vila Velha e Vitória, que concentram 70% da carga de doença no estado. Em 2014 a taxa de cura dentre os casos novos com

confirmação laboratorial foi de 77,5%; a coinfeção TB/HIV foi de 8,4%; e a taxa de testagem para o HIV foi uma das maiores do país, com 81,5% dentre os casos novos. O coeficiente de mortalidade foi de 2/100 mil habitantes (BRASIL, 2016).

3.2 Tuberculose multidroga resistente

Embora a resistência aos fármacos antituberculose seja um evento natural, aleatório, ligado a grandes populações bacterianas, no caso do *Mtb* resultado exclusivamente de mutações espontâneas em seu genoma, a ocorrência de cepas multidroga resistente é fruto de um fenômeno chamado *pressão seletiva às drogas*. Tal fenômeno implica seleção de subpopulações naturalmente resistentes de *Mtb* quando na presença de fármacos antituberculose. Isso ocorre, principalmente, porque os esquemas terapêuticos são inadequadamente administrados, seja por combinação inapropriada, subdose, baixa qualidade dos fármacos produzidos, irregularidades no seu fornecimento, ou por problemas intrínsecos ao paciente, tais como: má absorção, tomada irregular dos medicamentos e abandono do tratamento (MITCHISON, 1998; PABLOS-MENDEZ et al., 1998; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; GHANDI et al., 2010).

Assim, a resistência aos fármacos antituberculose pode ser classificada em: (a) resistência natural – a que se verifica a partir de cepas selvagens de *Mtb* que naturalmente sofreram mutações em seu genoma sem que fossem expostas a qualquer tipo de fármaco; (b) resistência primária – verificada em indivíduos infectados por cepas de *Mtb* resistentes a um ou mais fármacos sem que nunca tivessem sido expostos ao tratamento antituberculose e (c) resistência adquirida – verificada em indivíduos infectados por cepas de *Mtb* resistentes a um ou mais fármacos submetidos, previamente, ao tratamento antituberculose (DALCOLMO, PICON, ANDRADE, 2007; BRASIL, 2011).

Um dos primeiros estudos sobre a resistência do *Mtb* foi conduzido por Crofton e Mitchison, em Londres, alguns anos após a descoberta da estreptomicina (S) por Albert Schatz e Selman Waksman, em 1944. O estudo confirmou a resistência em

12 dos 13 pacientes tratados com S sem que nenhum deles tivesse tido contato anterior com o fármaco. O experimento também possibilitou o entendimento de que, possivelmente, se tratava de resistência natural à S (CROFTON, MITCHISON, 1948).

Todavia, a descrição de casos de TBMDR só ocorreu a partir do final da década de 1970, com a introdução da R nos esquemas terapêuticos para tratamento da TB. Mas ganhou atenção principalmente depois do aparecimento de surtos nosocomiais de TBMDR, no início da década de 1990, nos Estados Unidos da América e na Europa, acometendo pacientes com HIV/AIDS, profissionais de saúde e usuários de drogas (FRIEDEN et al., 1993; RAVIGLIONE, SNIDER, KOCHI, 1995; PABLOS-MENDEZ et al., 1998; NACHEGA, CHAISSON, 2003).

Diante dessa situação e com número crescente de casos registrados em todo o mundo, em 1993 a OMS declarou a TB uma prioridade global e em 1994 lançou o projeto global de vigilância da resistência às drogas antituberculose (*Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance*), em que propôs várias medidas para o controle da doença, dentre elas, a coleta sistemática de dados sobre resistência aos fármacos antituberculose e a estratégia DOTS (*Directly Observed Therapy – short course*) (PABLOS-MENDEZ et al., 1998; NACHEGA, CHAISSON, 2003).

A estratégia DOTS compreende, além do tratamento observado de curta duração, medidas políticas, organizacionais e de vigilância em saúde, como: compromisso governamental com as ações de controle da TB; detecção dos casos por exame microscópico direto de escarro para os sintomáticos respiratórios; organização dos serviços de saúde com fornecimento ininterrupto dos fármacos antituberculose e melhoria dos sistemas de informação para registro e acompanhamento de casos de TB. Desde então, incorporações foram feitas à estratégia para alcançar maior número de pessoas, especialmente em locais de alta prevalência do vírus HIV e da TBMDR, com a estratégia DOTS-*plus*. A OMS definiu TBMDR como casos de TB causados por cepas de *Mtb* resistentes a pelo menos R e H (PABLOS-MENDEZ et al., 1998; NACHEGA, CHAISSON, 2003).

Em 2006 um surto de TB resistente a múltiplos fármacos foi identificado em uma área rural na África do Sul, na região de Tugela Ferry, na província de KwaZulu Natal, uma região de alta incidência de TB (mais de 1.000/100 mil habitantes) e também com alto índice de abandono de tratamento (15%). Os casos apresentavam gravidade extrema; em sua maioria, em pacientes coinfectados pelo HIV, com história prévia de hospitalização e alto índice de letalidade (98%): a média de sobrevivência foi de apenas 16 dias (BASU, GALVANI, 2008; MADRIAGA, LALLO, SWINDELLS, 2008; GANDHI et al., 2006, 2010).

Após a descrição do surto ocorrido na África do Sul, a OMS definiu tais casos como TB extensivamente droga resistentes (TBXDR). São caracterizados por cepas de *Mtb* resistentes a R e H, uma fluoroquinolona e uma das três drogas injetáveis de segunda linha, amicacina, canamicina ou capreomicina (MADRIAGA, LALLO, SWINDELLS, 2008; GANDHI et al., 2006, 2010).

Um ano depois do surto de TBXDR ocorrido na África do Sul, foram descritos na Itália dois casos de TB resistentes a todos os fármacos antituberculose de primeira e de segunda linha (R, H, Z, E, S, fluoroquinolonas, amicacina, capreomicina, canamicina, etionamida, cicloserina, ácido paraminossalicílico, clofazimina e outros fármacos adicionais), a princípio denominados casos de TB extremamente resistentes a drogas (TBXXDR) (MAGLIORI et al., 2007). Em 2009, 15 casos foram descritos no Irã com perfil de resistência semelhante, os quais receberam a denominação de TB totalmente resistente a drogas (TBTRD). Recentemente, casos como esses também foram descritos na Índia (2011) e na África do Sul (2013) (VELAYATI, FARNIA, MASJEDI, 2013).

Contudo, vale ressaltar que ainda existem muitas limitações quanto aos dados sobre resistência ao *Mtb* disponibilizados à OMS, como: (a) baixa capacidade laboratorial para a realização de cultura e de teste de sensibilidade (TS) para fármacos de primeira e de segunda linha, representatividade de alguns países e regiões nos inquéritos de resistência; (b) falta de padronização nos procedimentos laboratoriais, (c) dificuldade na aquisição e incorporação de novas tecnologias, inclusive de tratamento; e (d) não representatividade da rede privada de saúde nos inquéritos de resistência, o que torna o cenário atual ainda mais obscuro e preocupante (GANDHI

et al., 2010). Como consequência, todos esses obstáculos se refletem diretamente no número de casos notificados e efetivamente tratados.

Podemos tomar como exemplo os dados globais referentes ao ano de 2014. Dos 480 mil casos de TBMDR estimados, apenas 123 mil, ou seja, um quarto deles, foram de fato detectados e tratados; destes, apenas a metade teve sucesso no tratamento. A cobertura de TS aos fármacos antituberculose ainda é baixa, alcançando 12% dos casos novos bacteriologicamente confirmados e 58% dos casos de retratamento (WHO, 2015).

O fato é que, para conter o avanço dos casos de TBMDR e TBXDR, em caráter epidêmico, e mais recentemente de casos TBXXDR ou TBTDR (sem possibilidade de tratamento), as medidas de controle precisam ser mais efetivas e tomadas em curto espaço de tempo, já que, ao contrário do que se pensou no passado, a possibilidade de transmissão de cepas multidroga resistentes não difere da que ocorre entre cepas sensíveis do *Mtb*, resultando em transmissão primária da doença (TEIXEIRA et al., 2001; JOSHI et al., 2006).

3.3 Epidemiologia da tuberculose multidroga resistente

O I Inquérito Mundial de Resistência aos fármacos antituberculose, com participação de 35 países e regiões, foi publicado em 1998 e realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela União Internacional contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD*) entre os anos de 1994 e 1997. O inquérito revelou uma taxa de TBMDR primária de 1,4% e 13% para TBMDR adquirida; a média combinada foi de 2,2%. A maior prevalência foi observada nas regiões das ex-repúblicas soviéticas, Argentina e República Dominicana (PABLOS-MENDEZ et al., 1998).

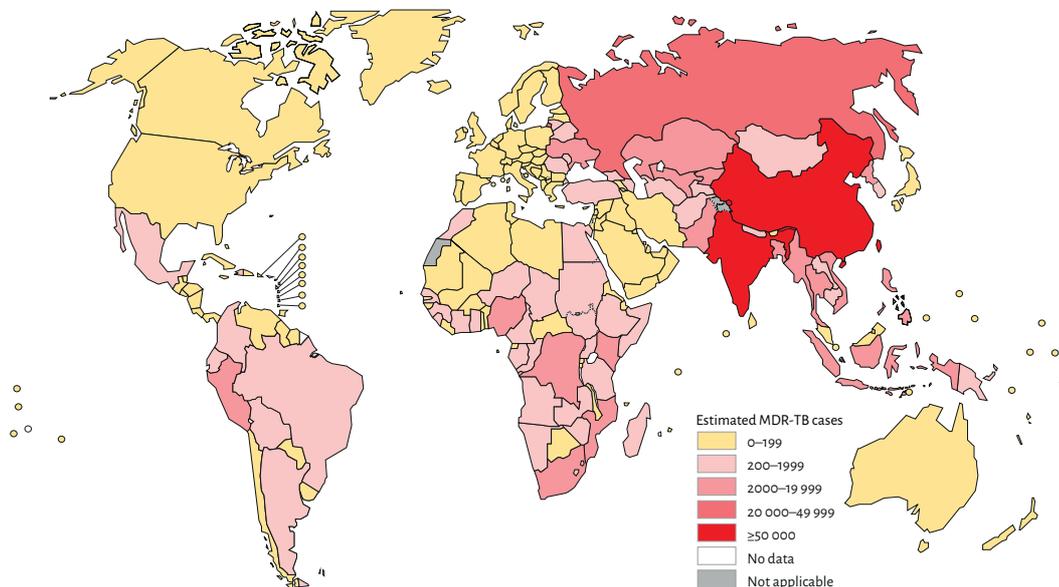
Ao longo dos últimos 15 anos o número de casos de TBMDR praticamente dobrou. Em 2001 a OMS publicou uma estimativa global totalizando 273 mil casos de TBMDR. Em 2006 esses dados foram atualizados para 424 mil casos incidentes, e

atualmente as estimativas globais de incidência e mortalidade são de 480 mil casos incidentes e 210 mil mortes por TBMDR (WHO, 2012; 2015).

A OMS ainda estima que 3,3% dos casos novos e 20% dos previamente tratados têm TBMDR; mais da metade desses casos estão na Índia, China e Federação Russa (Figura 2). A China teve seu primeiro inquérito nacional de resistência aos fármacos antituberculose realizado em 2007 e demonstrou uma taxa de TBMDR primária de 5,7%; 25,6% para TBMDR adquirida e 10,2% para TBMDR combinada, taxas superiores às de estimativas globais feitas pela OMS para o ano de 2014 (ZHAO et al., 2012; WHO, 2015). Situação semelhante foi descrita com a realização do quarto inquérito de resistência no Vietnã em 2011, com 4% de TBMDR entre os casos novos de TB e 23% entre os casos de retratamento (NHUNG et al., 2015).

Em algumas regiões do planeta esse cenário ainda é pior, revelando situações dramáticas, como as do Azerbaijão, da Estônia, do Cazaquistão e da Letônia, onde as taxas de resistência primária alcançam respectivamente: 22,3%, 15,4%, 14,2% e 12,1%, entre os casos novos. No Uzbequistão, Cazaquistão e Azerbaijão os percentuais de resistência adquirida ultrapassam 50% entre os casos previamente tratados: 60%; 56,4% e 55,8%, respectivamente. Por outro lado, em quase todos os países e regiões das Américas, na maioria dos países africanos onde são conduzidos os inquéritos de resistência, na parte do Sudeste Asiático, na maior parte da Europa Ocidental e em vários países da região do Pacífico Ocidental, o percentual de TBMDR entre os casos novos de TB é menor que 3% (Figura 2) (WHO, 2010; 2015).

Figura 2 – Número estimado de casos de TBMDR notificados entre os casos de TB pulmonar positivos, 2013.



Fonte: Adaptado de WHO, Global Tuberculosis Report (2015).

Quanto aos casos de TBXDR, já são descritos em todos os continentes. A estimativa é de que 9,7% dos casos de TBMDR são TBXDR. As maiores proporções estão em Belarus (29%), Lituânia (25%), Latvia (19%) e Geórgia (15%) (Figura 3) (WHO, 2015).

resistência no país, de 771 para 1.027. Os casos novos de monorresistência² passaram, respectivamente, de 260 para 476; de polirresistência³, de 81 para 72 casos; de TBMDR, de 374 para 442; e de TBXDR, de 56 para 8. Outros 29 casos (em 2015) não tiveram um padrão de resistência definido no momento do diagnóstico (BRASIL, 2015).

Para os indicadores de resultado de tratamento para TBMDR, ano diagnóstico de 2012, foram observados 58% de desfechos favoráveis (cura⁴ com confirmação bacteriológica por cultura ou por completar o tratamento); 6,3% de casos classificados como falência,⁵ 17,7% de abandono⁶ e 10,6% de óbito (BRASIL, 2015). Para o ano seguinte, 2013, o percentual de desfechos favoráveis melhorou, chegando a 63%; em contrapartida, 18,9% dos pacientes abandonaram o tratamento (BRASIL, 2016).

No país os estudos baseados em inquéritos de resistência em isolados de *Mtb* são raros. O I Inquérito Nacional de Resistência, realizado entre 1995 e 1997 e coordenado pelo MS, revelou taxas de TBMDR primária, adquirida e combinada de 1,1%, 7,8% e 2,2%, respectivamente (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003). Dados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência, realizado em 7 estados brasileiros com 4.421 indivíduos, revelou uma proporção de resistentes primários de 6% e de resistentes secundários de 15,3%. Infelizmente, dados sobre TBMDR ainda não foram publicados (KRITSKI, 2010). Em Porto Alegre um levantamento, conduzido no II Inquérito Nacional de Resistência, demonstrou as taxas de TBMDR primária, adquirida e combinada de 2,2%, 12% e 4,7% respectivamente (MICHELETTI et al., 2014).

No Rio de Janeiro um estudo também prospectivo realizado em seis hospitais da região metropolitana, com alta carga de infecção pelo HIV, encontrou uma taxa de

² Resistência a um fármaco antituberculose.

³ Resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação R e H.

⁴ Completaram o tratamento e possuíram três culturas negativas após o 12° mês de tratamento ou cultura positiva no 12° mês de tratamento, seguido de quatro culturas negativas, sem sinais clínicos e radiológicos da doença, até o 24° mês de tratamento.

⁵ Duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o 12° mês de tratamento, ou três culturas positivas consecutivas após o 12° mês de tratamento, com intervalo mínimo de 30 dias.

⁶ Indivíduos que não compareceram à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para seu retorno (BRASIL, 2011).

TBMDR primária de 3,9%; 17,3% para TBMDR adquirida e 7,4% para TBMDR combinada (BRITO et al., 2010).

Outros estudos de resistência bacteriana para *Mtb* utilizando bases de dados secundários têm demonstrado resultados distintos. Um estudo de base populacional realizado no Mato Grosso do Sul encontrou 1,6% de TBMDR primária, 20,3% de TBMDR adquirida e 4,9% de TBMDR combinada (MARQUES et al., 2010). Em Manaus a taxa de TBMDR combinada foi muito superior, de 7,3% (GARRIDO et al., 2015). Em um centro de referência para tratamento da TB e coinfeção TB/HIV, em Santos (São Paulo), foi encontrada a maior taxa de TBMDR primária, com 11,6% e 17,3% para TBMDR adquirida (COELHO et al., 2012).

Embora parte desses resultados não possa ser extrapolada para os serviços da Atenção Primária, como os realizados em serviços de referência e em hospitais, as taxas observadas, principalmente para resistência primária, mostram-se preocupantes e demonstram a fragilidade dos serviços públicos de saúde no controle da TB, especialmente em áreas de grande concentração populacional e alta incidência de infecção pelo HIV.

No ES um estudo publicado em 2007 por Vieira et al., com a finalidade de descrever os casos de TBMDR notificados entre os anos de 2000 e 2004, revelou baixa prevalência de TBMDR (0,87% – IC 95% 0,66-1,13) e chamou a atenção pela proporção de indivíduos classificados como TBMDR primária (19,3%). As taxas de cura, abandono e falência de tratamento foram, respectivamente, 71,7%, 15,2% e 1,7% (VIEIRA et al., 2007).

3.4 Fatores associados a morbidade e mortalidade por tuberculose multidroga resistente

Vários fatores estão implicados na ocorrência de resistência aos fármacos antituberculose. Faustini, Hall e Perucci (2006) realizaram um estudo de revisão sistemática e metanálise sobre os fatores de risco para TBMDR na Europa e

demonstraram que a chance de desenvolver TBMDR em indivíduos previamente tratados foi 10 vezes maior que entre os virgens de tratamento, assim como entre estrangeiros, 2 vezes maior; pertencer ao sexo masculino, 1,3, e se infectado pelo vírus HIV, 3,5 vezes maior.

Na África do Sul um estudo realizado, entre 2001 e 2002, com 5.866 indivíduos também demonstrou a associação entre número de tratamentos prévios para TB (retratamentos) e infecção pelo HIV com a ocorrência de TBMDR (WEYER et al., 2007). Ao passo que levantamentos mais recentes e um estudo mais abrangente, resultado de revisão sistemática e metanálise, não encontraram tal associação, mas reafirmaram o efeito devastador da TB resistente em áreas de grande incidência de HIV (SUCHINDRAN, BROUWER, VAN RIE, 2009; ZIGNOL et al., 2012).

Em Israel, um estudo retrospectivo, baseado em dados laboratoriais, encontrou como fatores de risco para TBMDR ser do sexo masculino, ter idade entre 30 e 59 anos, ser imigrante residente há mais de 2 anos no país e ser infectado pelo HIV. A taxa de sucesso observada no tratamento foi de 71%, enquanto 19,8% dos indivíduos morreram e 5,8% dos casos de TBMDR foram classificados como TBXDR (MOR et al., 2014).

Günther et al. (2015) também descreveram a ocorrência de tratamentos prévios para TB com forte fator de risco para TBMDR e chamaram a atenção para a elevada proporção de casos de TBMDR que nunca haviam sido tratados anteriormente para TB (52,4%). Outro estudo realizado na cidade de Lima, no Peru, por Otero et al. (2009) demonstrou que, entre os pacientes atendidos na rede primária de saúde sem qualquer fator de risco para resistência, 24,6% apresentaram algum tipo de resistência aos fármacos antituberculose e 6,3% eram TBMDR.

Na Tailândia, um estudo de caso-controle conduzido por Chuchottaworn et al. (2015) demonstrou que a ocorrência de 2 ou mais episódios prévios de TB pulmonar, tempo de doença superior a 60 dias, alta positividade ao exame microscópico direto de escarro (+3) e presença de lesões cavitárias ou derrame pleural evidenciados no exame radiológico do tórax constituíam fatores associados à TBMDR.

Quanto aos casos de TBXDR, vários estudos foram realizados para caracterizá-los (EKER et al., 2008; BANERJEE et al., 2008; SHAH et al., 2009; KIM et al., 2008; 2010). Dentre eles, uma coorte prospectiva em oito países (Estônia, Latvia, Peru, Filipinas, Rússia, África do Sul, Coreia do Sul e Tailândia) demonstrou uma alta prevalência de TBMDR (43,7%), e o risco de TBXDR foi de 6,7%. Foram identificados como fatores preditores de TBXDR tratamentos prévios para TB com drogas de segunda linha, desemprego, abuso de álcool e tabagismo (DALTON et al., 2012).

De forma geral, o desfecho de tratamento para os casos de TBXDR tem resultado pior que o dos casos de TBMDR. Estudos realizados na Alemanha, Estados Unidos da América e Coreia do Sul demonstraram maior tempo para negativação de cultura, consequentemente, maior tempo de infecciosidade e menor sobrevida após o término do tratamento, assim como maior taxa de mortalidade (EKER et al., 2008; BANERJEE et al., 2008; SHAH et al., 2009; KIM et al., 2008; 2010).

No Brasil, poucos estudos avaliaram a ocorrência de fatores de risco para TBMDR. Barroso et al. (2003) constataram que a falta de esgotamento sanitário, a presença de alcoolismo e tabagismo juntos, tratamentos prévios para TB, tratamentos irregulares e a presença de cavidades pulmonares eram fatores independentes associados para a ocorrência de TBMDR no Ceará.

Souza, Antunes e Garcia (2006), no estado de Minas Gerais, encontraram apenas tratamentos prévios para TB como fator associado à TBMDR. Brito et al. (2010), no Rio de Janeiro, avaliaram dados prospectivos de pacientes hospitalizados e verificaram que, além do registro de tratamentos prévios para TB, o diagnóstico realizado em hospital de referência para TB também era fator associado para TBMDR. Micheletti et al. (2014), em Porto Alegre, demonstraram, em um estudo também prospectivo, que a história de retratamento, atraso no diagnóstico e hemoptise estiveram associados à ocorrência de TB resistente; após o ajuste das variáveis, apenas o atraso no diagnóstico esteve associado à TBMDR.

3.5 Tratamento da tuberculose multidroga resistente

Os manuais de recomendação para o tratamento dos casos de TBMDR são baseados, de modo geral, na experiência do manejo clínico com fármacos de segunda linha, utilizados no tratamento da TB ou de outras micobacterioses, em estudos observacionais e no resultado *in vitro* dos TS, uma vez que poucos ensaios clínicos têm sido conduzidos com esta finalidade (ORENSTEIN et al., 2009; AHUJA et al., 2012).

O tratamento de TBMDR, geralmente, é mais longo e tóxico que o tratamento convencional da TB, além de ser menos efetivo. A taxa de sucesso varia de 55% a 65%, e o tratamento é baseado na combinação de pelo menos quatro fármacos, aos quais, os isolados de *Mtb* devem ser sensíveis. Em alguns casos, quando a efetividade dos medicamentos for imprecisa ou o padrão de resistência for duvidoso, possivelmente serão necessários mais de quatro fármacos para compor o esquema terapêutico (CAMINERO et al., 2010; BRASIL, 2011; AHUJA et al., 2012).

O tempo de tratamento de TBMDR é três ou quatro vezes maior que o tempo necessário para o tratamento dos casos novos de TB (de 18 meses, podendo se estender por 24 meses); requer o uso de fármacos de segunda linha, que, apesar de apresentarem maior espectro de ação farmacológica, são menos específicos contra o *Mtb*, acarretando maior possibilidade de eventos adversos e, conseqüentemente, menor taxa de sucesso no tratamento, além de serem muito mais dispendiosos, pelo menos 100 vezes mais que o tratamento básico com fármacos de primeira linha (CAMINERO et al., 2010; ARBEX et al., 2010; WHO, 2015).

A escolha dos fármacos que irão compor o regime de tratamento é feita a partir dos disponíveis para o tratamento da TB, desde que observados eficácia, segurança e custo de cada um deles. Estes estão divididos em cinco grupos. O primeiro corresponde aos fármacos orais de primeira linha; altas doses de H, Z e E são consideradas como um complemento para o tratamento de TBMDR. O segundo grupo é o das fluoroquinolonas. O terceiro abriga as drogas injetáveis, capreomicina, canamicina, ou amicacina. O quarto grupo compreende as tioamidas, cicloserina ou

terizidona e o ácido paraminossalicílico. O quinto grupo inclui medicamentos pouco eficazes contra o *Mtb*, como: clofazimina, amoxicilina com clavulanato, linezolida, carbapenêmicos, tiacetozona e claritromicina (CAMINERO et al., 2010).

A OMS recomenda que os regimes terapêuticos incluam a Z e pelo menos quatro fármacos de segunda linha (amicacina, ou outro fármaco injetável do mesmo grupo e fluoroquinolonas, como a ofloxacina) que possam ser efetivos no tratamento. Na ausência de resultado de TS, a escolha dos fármacos que irão compor o regime de tratamento deverá considerar a história do indivíduo sobre exposição anterior aos fármacos antituberculose e o perfil de resistência da comunidade, ou ainda poderá ser baseada no padrão de resistência dos contatos conhecidos de TBMDR (WHO, 2011; YUEN et al., 2015).

No Brasil, de 1979 a 2009 preconizou-se o uso de um esquema terapêutico de reserva, denominado esquema III, para os casos de resistência *in vitro* a R e H e para aqueles em que se verificava falência operacional aos tratamentos convencionais da TB (esquema I⁷ e esquema IR⁸). Este esquema era composto por quatro drogas (S, Z, E e etionamida), com duração de um ano, e era indicado independente da realização de TS. Por este motivo, a classificação brasileira dos casos de TBMR diferiu da que foi proposta pela OMS⁹ (DALCOLMO, FORTES, FIUZA-de-MELO, 1999; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; SBPT, 2004).

A partir de 2004 houve a recomendação formal por parte do MS para realização de TS para todos os casos de retratamento e falência aos esquemas terapêuticos convencionais para TB. Apenas em 2009 o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), juntamente com o seu Comitê Técnico Assessor, reavaliou o sistema de tratamento da TB no país e introduziu o E como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento, junto com R, H e Z; este novo esquema foi denominado

⁷ Esquema I – R, H e Z na fase de ataque por 2 meses e a fase de manutenção com R, H por mais 4 meses.

⁸ Esquema IR – R, H, Z e E na fase de ataque por 2 meses e a fase de manutenção com R e H por mais 4 meses.

⁹ Até 2009 a definição brasileira para casos de TBMDR era resistência *in vitro* a pelo menos R, H e mais uma das drogas de primeira linha (DALCOLMO, FORTES, FIUZA DE MELO, 1999; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; SBPT, 2004).

Esquema Básico¹⁰. Tal mudança foi baseada nos resultados do II Inquérito Nacional de Resistência aos medicamentos antituberculose, que mostraram aumento da resistência primária à H de 4,4% para 6% (SBPT, 2004; KRITSKI, 2010, BRASIL, 2011).

Desde então o Brasil passou a utilizar um esquema único para o tratamento dos casos novos e de retratamento da TB e um esquema para os casos de TBMDR (Quadro 1).

Quadro 1 – Esquema de tratamento para 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 1ª etapa	Estreptomicina	20mg/Kg/d	500mg/d	750 a 1.000mg/d	1.000mg/d	2
	Etambutol	25mg/Kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1.200mg/d	1.200mg/d	
	Levofloxacina	10/mg/Kg/d	250 a 500mg/d	500 a 750mg/d	750mg/d	
	Pirazinamida	35mg/Kg/d	1.000mg/d	1.500mg/d	1.500mg/d	
	Terizidona	20mg/Kg/d	500mg/d	750mg/d	750 a 1.000mg/d	
4 S3ELZT** Fase intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20mg/Kg/d	500mg/d			4
	Etambutol	25mg/Kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1.200mg/d	1.200mg/d	
	Levofloxacina	10mg/Kg/d	250 a 500mg/d	500 a 750mg/d	750mg/d	
	Pirazinamida	35mg/Kg/d	1.000mg/d	1.500mg/d	1.500mg/d	
	Terizidona	20mg/Kg/d	500mg/d	750mg/d	750 a 1.000mg/d	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/Kg/d	400 a 800mg/d	800 a 1.200mg/d	1.200mg/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 1.000mg/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 tratamentos 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).

¹⁰ Esquema Básico – R, H, Z e E na fase de ataque por 2 meses e a fase de manutenção com R e H por mais 4 meses.

A estratégia do tratamento padronizado foi definida, uma vez que dificuldades podem surgir na interpretação dos resultados dos TS para alguns fármacos de primeira linha, como a Z e o E. A recomendação é que todos os casos, sempre que possível, sejam baseados em resultados de sensibilidade para as drogas testadas, seguindo as recomendações da OMS (SBPT, 2004; BRASIL, 2011; WHO, 2011) e como proposto por Bastos et al. (2014) em um estudo recente de metanálise de dados individualizados de 8.955 pacientes com diagnóstico de TBMDR e TBXDR. Segundo estes autores a susceptibilidade *in vitro* para os fármacos testados está associada com maior sucesso no tratamento (se essa droga foi utilizada no regime terapêutico) comparado com os resultados de resistência.

Capítulo 4

4. RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1

Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil¹¹

Risk factors associated with tuberculosis resistant from Espírito Santo, Brazil

Resumo:

Introdução: A emergência de cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) tem se mostrado um grande desafio para o controle e eliminação da tuberculose em todo o mundo. No Espírito Santo (ES), dados sobre resistência do *Mtb* ainda são pouco explorados. **Objetivos:** Determinar a prevalência e fatores associados à tuberculose (TB) resistente no estado do ES, Brasil. **Método:** Estudo transversal dos casos de TB testados para fármacos de primeira linha (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida e estreptomicina) no ES entre os anos de 2002 e 2012. Foram utilizados dados laboratoriais e de registro de casos de TB (Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN – e Sistema para Tratamentos Especiais de Tuberculose – SITETB). Os indivíduos foram classificados em resistentes e não resistentes e comparados para variáveis sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas. Posteriormente algumas dessas variáveis foram incluídas em um modelo de regressão logística para identificação de fatores associados à resistência. **Resultados:** No período de estudo 1.669 indivíduos tiveram teste de sensibilidade aos fármacos antituberculose (TS) realizado. Destes, 178 (10,6%) apresentaram resistência a qualquer droga antituberculose. A taxa de TB multidroga resistência (TBMDR) observada foi de 5%. Após a análise multivariada foram identificados como fatores associados independentes para TB resistente: história de

¹¹ Este trabalho foi aceito para publicação na Revista de Saúde Pública (RSP) em 14/01/2016.

tratamento prévio para TB (recidiva [OR = 7,72; IC 95% = 4,24-14,05] e reingresso após abandono [OR = 3,91; IC 95% = 1,81-8,43]), tabagismo (OR = 3,93; IC 95% = 1,98-7,79) e cultura positiva para *Mtb* no momento da notificação do caso (OR = 3,22; IC 95% = 1,15-8,99). **Conclusão:** É necessário o fortalecimento da parceria entre os programas de controle de tuberculose (PCT) e as equipes de saúde que atuam na Atenção Primária, na tarefa de identificar e acompanhar indivíduos com história de tratamento prévio para TB e tabagismo, além da ampliação da oferta de cultura e TS, proporcionando maior capacidade diagnóstica para as formas resistentes no ES.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose/Epidemiologia; Tuberculose resistente a drogas; Tuberculose multirresistente a drogas.

Introdução:

A emergência de cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) tem se mostrado um grande desafio para a eliminação da tuberculose (TB) em todo o mundo. A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) é que 3,5% de casos novos e 20,5% dos casos tratados previamente para TB têm TB multidroga resistente (TBMDR), definida como resistência *in vitro* a pelo menos duas das drogas mais potentes utilizadas no tratamento convencional da doença: rifampicina (R) e isoniazida (H) (GANDHI et al., 2010; WHO, 2014).

O Brasil, apesar de a mortalidade e a incidência de casos de TB terem decrescido ao longo da última década no país, ainda permanece entre os 22 países de alta carga da doença no mundo e enfrenta grandes dificuldades relacionadas ao sistema público de saúde em promover um controle efetivo dos novos casos de TB (WHO, 2015; BRASIL, 2015). Entre os anos de 2000 e 2008 foram notificados no país 4.064 casos de TBMDR (ICF, 2011). Dados mais recentes mostram que em 2014 foram notificados no SITETB 260 casos novos de monorresistência (resistência a um fármaco antituberculose), 81 casos de polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto R e H), 374 casos de TBMDR e 56 casos de TB

extensivamente resistentes (TBXDR) (casos em que, além da resistência a R e H, apresentam resistência adicional a uma fluorquinolona e a um fármaco injetável de segunda linha) (BRASIL, 2015).

Ainda que o Brasil apresente um número pequeno de casos de TB resistentes comparado ao de outros países (WHO, 2015), a concentração do problema no país está mais em seu potencial de disseminação do que em sua magnitude (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007).

No estado do Espírito Santo (ES), em um período de 10 anos, houve redução das taxas de incidência de casos de TB de 13%. Em 2003 a taxa de incidência era de 40,6 casos novos/100 mil habitantes; em 2012, 35,2 casos novos/100 mil habitantes. As taxas de cura e as de abandono de tratamento no mesmo período foram, em média, 78% e 8%, respectivamente (BRASIL, 2014). A maior parte dos casos (60%) está concentrada na Região Metropolitana da Grande Vitória (RMGV), formada pela capital, Vitória, e outros seis municípios de grande importância político-econômica no estado do Espírito Santo. Desde 2002 os dados laboratoriais de realização de Teste de Sensibilidade a fármacos (TS) antituberculose estão interligados e disponibilizados para os serviços públicos de saúde, e em quatro municípios da RMGV há disponibilidade de cultura universal para amostras pulmonares, o que permitiu incremento do diagnóstico da TB em 23% na região (PALACI et al., 2013). No entanto, dados sobre resistência do *Mtb* ainda são pouco explorados (VIEIRA et al., 2007).

Assim, o presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência e descrever casos de TB resistente aos fármacos de primeira linha e identificar fatores associados à presença de resistência no estado do Espírito Santo entre os anos de 2002 e 2012.

Metodologia:

Foi realizado no ES, entre os anos de 2002 e 2012, um estudo transversal dos casos de tuberculose testados para drogas de primeira linha: R, H, pirazinamida (Z), etambutol (E) e estreptomicina (S).

O ES é o segundo menor estado da região sudeste, com 46.095,583 km². Possui uma população aproximada de 3.885.049 habitantes, distribuídos em 78 municípios (IBGE, 2014), dos quais 9 são classificados como prioritários para o controle da TB pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2015).

Os casos incluídos neste estudo foram bacteriologicamente confirmados, com cultura positiva para o *Mtb* e realização de TS, obedecendo aos critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT/MS/Brasil). A recomendação para a realização de TS inclui: casos de retratamento (recidiva e reingresso após abandono), falência durante o tratamento, incidência de indivíduos infectados pelo HIV, privados de liberdade ou institucionalizados e contatos conhecidos de casos resistentes (BRASIL, 2011).

Os esfregaços das amostras e as culturas para *Mtb* foram, respectivamente, corados pelo método de Ziehl-Neelsen e cultivados em meio sólido Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa-Kudoh. Após um período máximo de 60 dias, foi utilizado método bioquímico convencional para identificação da espécie. Os TS foram realizados pelo método das proporções ou por método automatizado (BACTEC MGIT 960/BD; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (LACEN-ES), para fármacos de primeira-linha (BRASIL, 2008).

Foram classificados como “resistentes” indivíduos que tiveram cepas isoladas de *Mtb* que apresentaram resistência *in vitro* a pelo menos um dos fármacos de primeira linha e como “não resistentes” indivíduos que não apresentaram resistência a nenhum dos fármacos testados. Foram excluídos casos com diagnóstico de micobacteriose não tuberculosa e com indivíduos não residentes no ES.

Os dados de realização de TS foram capturados com o auxílio de um *software* que abriga dados laboratoriais, denominado TB Notes. Este *software* está instalado nos dois laboratórios de referência do estado para realização de cultura e de TS: o

laboratório de micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI-UFES) e o LACEN-ES. Ambos são certificados para realização desses procedimentos, e o LACEN-ES está sob a supervisão do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF-RJ), referência nacional para a realização de TS para fármacos antituberculose de primeira e de segunda linha.

Para descrição das características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas e para a análise dos fatores associados à resistência, os dados foram buscados nos principais sistemas de informação (SI) que registram casos de TB: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Sistema de Informação para Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB).

As variáveis sociodemográficas utilizadas foram: sexo (masculino/feminino); raça/cor (branco/não branco); anos de estudo (analfabeto/1 a 4 anos/5 a 8 anos/9 a 12 anos/12 anos e mais); idade (> 20 anos,/20 a 39 anos/40 a 59 anos/60 anos e mais) e institucionalização (sim/não). Quanto ao histórico de saúde, foram analisadas presença/ausência de infecção pelo HIV, alcoolismo, diabetes mellitus, doença mental, tabagismo e uso de drogas ilícitas.

Para análise das características da doença e seu tratamento foram selecionadas as variáveis: tipo de entrada (caso novo/recidiva/reingresso após abandono/transferência); número de tratamentos prévios para TB (nenhum/1/2/3 ou mais); exame radiológico do tórax (suspeito/normal); teste tuberculínico (não reator/reator fraco/reator forte); forma clínica (pulmonar/extrapulmonar/pulmonar + extrapulmonar); baciloscopia de escarro no diagnóstico (positiva/negativa); cultura de escarro no diagnóstico (positiva/negativa); cultura de outro material no diagnóstico (positiva/negativa) e encerramento (cura/abandono/óbito por TB/óbito por outras causas/transferência/Tuberculose multirresistente – TBMR). A fim de assegurar a confiabilidade da informação sobre história de tratamento prévio para TB e número de tratamentos realizados, verificou-se a existência de mais de um registro de tratamento do mesmo indivíduo no período em estudo.

As taxas de resistência (a qualquer droga e à TBMDR) foram expressas como a proporção dos indivíduos resistentes dentre os testados. Para observação de

diferenças estatísticas entre os grupos de casos de TB resistentes e de não resistentes foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e o teste t para as variáveis numéricas contínuas.

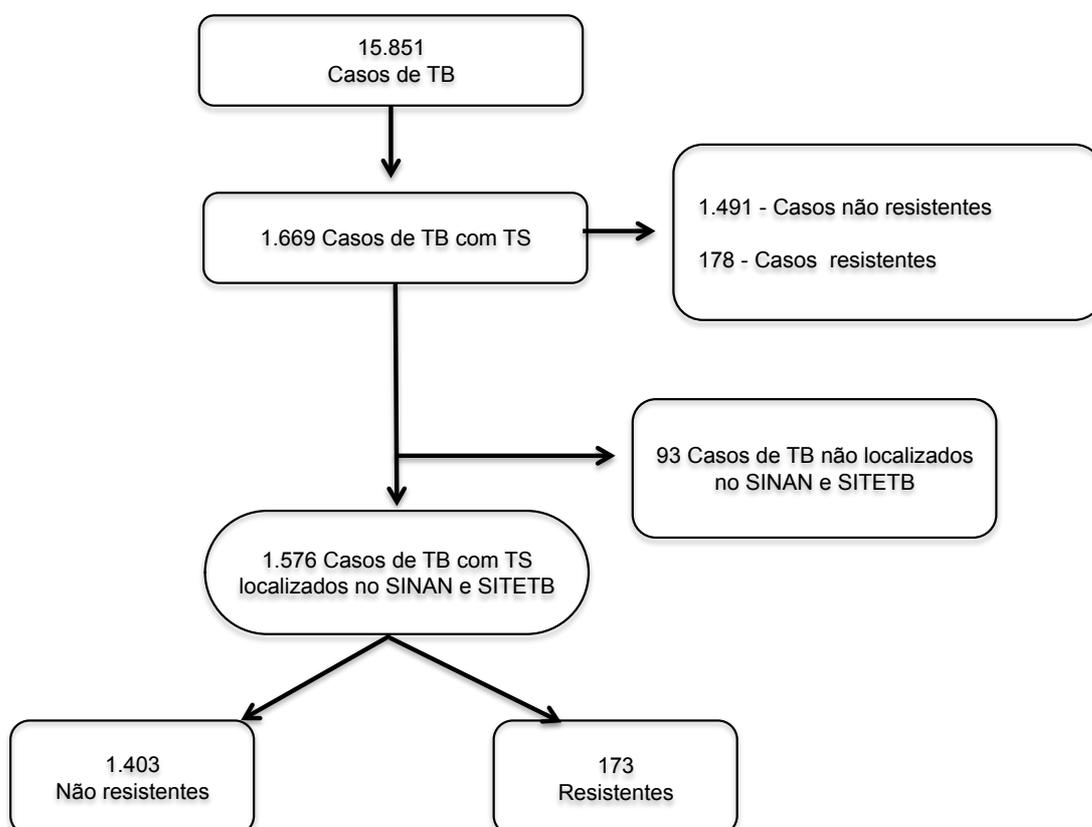
A análise multivariada de regressão logística foi utilizada para o cálculo dos Odds Ratios ajustados. Considerou-se significância de 5% para entrada das variáveis no modelo e o método *ENTER* para escolha das variáveis (consideram-se todas as variáveis incluídas no modelo). O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5%. Um banco de dados foi criado na forma de uma planilha eletrônica no *software* Microsoft Office Excel e a sumarização dos dados realizada no programa estatístico SPSS, versão 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo/UFES sob o número 201.111 e contou com o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Edital CNPq nº 014/2011/Universal / Processo 471890/20.

Resultados:

Entre os anos de 2002 e 2012 foram notificados no ES 15.851 casos de tuberculose. No mesmo período foram encontrados, no TB Notes, 1.669 indivíduos com TS realizado. Dentre estes, 1.491 (89%) não apresentaram resistência *in vitro* para drogas de primeira linha, e 178 (10,6%) apresentaram algum tipo de resistência (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos casos de TB notificados no ES, 2002 a 2012



A monorresistência a H seguida pela S foram as mais comuns, respectivamente 2,1% e 0,9% dos casos testados. A taxa de multidroga resistência observada foi de 5%; a maioria apresentou resistência à dupla RH (2,27%) (Tabela 1). Dos indivíduos sobre os quais foi aplicado TS, 93 não foram localizados nos SI para o tratamento de tuberculose (SINAN e SITETB); destes, apenas 3 foram classificados como resistentes. Portanto, foram capturadas informações sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas de 1.576 indivíduos (Figura 1).

Tabela 1 – Perfil de resistência aos fármacos de primeira linha; ES, 2002-2012

Perfil de resistência	N	%
Total de cepas testadas	1.669	100,00
Não resistentes	1.491	89,33
Qualquer resistência	178	10,66
H	139	8,32
R	95	5,69
Z	48	2,87
E	22	1,31
S	58	3,47
Monorresistência (total)	67	4,01
H	36	2,15
R	6	0,36
Z	2	0,11
E	7	0,41
S	16	0,95
Polirresistência (total)	26	1,55
H+Z	1	0,06
H+E	5	0,29
H+S	8	0,47
R+Z	3	0,18
Z+S	3	0,18
E+S	1	0,06
H+Z+S	3	0,18
H+E+S	1	0,06
R+E+S	1	0,06
TBMDR (total)	85	5,09
RH	38	2,27
RH+Z	17	1,01
RH+E	2	0,11
RH+S	9	0,52
RH+Z+E	3	0,18
RH+Z+S	14	0,83
RH+Z+E+S	2	0,11

H – isoniazida; R – rifampicina; Z – pirazinamida; E – etambutol; S – estreptomicina; Qualquer resistência – resistência a qualquer fármaco antituberculose; Monorresistência – resistência a apenas um fármaco antituberculose; Polirresistência – resistência a pelo menos dois ou mais fármacos, exceto RH; TBMDR – resistência a pelo menos RH (BRASIL, 2011).

A maioria dos indivíduos, 1.328 (84%), eram provenientes dos 9 municípios prioritários para o controle da TB, 1.053 dos quais (67%), oriundos dos 4 municípios que dispõem de cultura universal para amostras pulmonares (Cariacica, Serra, Vila

Velha e Vitória). Na comparação entre o grupo de resistentes e o de não resistentes, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis sociodemográficas. Houve predominância do sexo masculino, não brancos e baixo nível de escolaridade, a maioria tinha o ensino fundamental completo (Tabela 2). A média de idade, em anos, no grupo de não resistentes, foi de 36,8 (DP = 14,51), e no grupo de resistentes, de 37,6 (DP = 13,51) ($p = 0,482$) (dados não mostrados).

Quanto à presença de comorbidades, não houve diferença na distribuição de casos de infecção pelo HIV entre os grupos. Diferenças estatísticas foram observadas para as variáveis uso de álcool ($p = 0,021$) e tabagismo ($p = 0,001$), ambas mais comuns entre os resistentes do que entre os não resistentes, respectivamente 45% vs. 34% e 34% vs. 9% (Tabela 2).

Diferenças estatísticas foram observadas para as variáveis clínicas e epidemiológicas. Para a variável tipo de entrada ($p < 0,001$), o grupo de não resistentes apresentou maior percentual de casos novos de TB comparado ao de resistentes (77% vs. 45%). Em contrapartida, entre os resistentes foi maior o número de casos de retratamento, totalizando 53% vs. 21% ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Quanto ao número de tratamentos prévios para TB ($p < 0,001$), o mais comum foi o registro de apenas 1 episódio de TB, tanto entre os resistentes quanto entre os não resistentes, 30% vs. 11%. A cultura positiva no momento do diagnóstico ($p = 0,023$) foi mais frequente entre os resistentes, 95% vs. 85%. Para a variável situação de encerramento ($p < 0,001$) a proporção de casos curados entre os não resistentes foi maior do que no grupo de resistentes (83% vs. 77%) (Tabela 3).

Tabela 2 – Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012

Características	GRUPOS						p-valor*
	Total		Não resistente		Resistente		
	N	%	N	%	N	%	
Sexo	1576						
Masculino		71	991	71	132	76	0,120
Feminino		29	412	29	41	24	
Raça/cor	1428						
Branco		29	362	29	55	33	0,236
Não branco		71	900	71	111	67	
Anos de estudo	1145						
Analfabeto		8	79	8	9	7	0,749
1 a 4 anos		28	282	28	37	29	
5 a 8 anos		39	400	39	44	34	
9 a 12 anos		21	209	21	32	25	
mais que 12		5	47	5	6	5	
Idade (anos)	1557						
< 20		8	105	8	14	8	0,258
20 a 39		52	734	53	81	48	
40 a 59		33	448	32	65	39	
60 e mais		7	102	7	8	5	
Institucionalização	881						
Não		89	680	89	106	93	0,165
Sim		11	87	11	8	7	
HIV	1.193						
Positivo		11	112	11	14	10	0,842
Negativo		89	942	89	125	90	
Álcool	909						
Sim		35	267	34	54	45	0,021
Não		65	521	66	67	55	
Diabetes	769						
Sim		8	54	8	11	10	0,529
Não		92	605	92	99	90	
Doença mental	815						
Sim		2	17	2	3	3	0,908
Não		98	683	98	112	97	
Tabagismo	609						
Sim		13	48	9	32	34	<0.001
Não		87	467	91	62	66	
Uso de drogas	604						
Sim		12	65	12	9	13	0,908
Não		88	468	88	62	87	

*Teste do qui-quadrado de Pearson.

Tabela 3 – Distribuição das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012

Características	GRUPOS						p-valor*
	Total		Não resistente		Resistente		
	N	%	N	%	N	%	
Tipo de entrada	1575						
Caso novo		74	1083	77	77	45	<0.001
Recidiva		14	155	11	70	40	
Reingresso pós abandono		10	136	10	23	13	
Transferência		2	28	2	3	2	
N. de tratamentos prévios	1576						
Nenhum		80	1183	84	80	46	<0.001
1		13	150	11	52	30	
2		6	59	4	29	17	
3 ou mais		1	11	1	12	7	
RX de tórax	1487						
Suspeito		98	1298	98	161	98	0,587
Normal		2	24	2	4	2	
Teste tuberculínico	384						
Não Reator		18	65	19	3	7	0,122
Reator fraco		7	22	6	4	9	
Reator Forte		76	253	74	37	84	
Forma	1575						
Pulmonar		94	1323	94	162	94	0,916
Extrapulmonar		2	34	2	5	3	
Pulmonar + Extra		3	45	3	6	3	
Baciloscopia de escarro	1514						
Positiva		83	1121	83	143	85	0,675
Negativa		17	224	17	26	15	
Cultura de escarro	1124						
Positiva		89	863	88	138	95	0,023
Negativa		11	115	12	8	5	
Cultura de outro material	127						
Positiva		87	74	69	13	65	0,713
Negativa		40	33	31	7	35	
Encerramento	1571						
Cura		82	1156	83	131	77	<0.001
Abandono		8	108	8	11	6	
Óbito por TB		2	28	2	5	3	
Óbito por outras causas		3	40	3	6	4	
Transferência		4	59	4	6	4	
TBMR**		1	3	0	11	6	

TB – tuberculose; TBMR – tuberculose multirresistente; * Teste do qui-quadrado de Pearson;

** dados disponíveis no SINAN a partir de 2007.

Na Tabela 4 estão os principais achados da análise multivariada. Verificou-se, após a análise ajustada para as variáveis incluídas no modelo de regressão logística, que o tipo de entrada, o tabagismo e a cultura de escarro no momento do diagnóstico são importantes fatores associados para resistência a fármacos antituberculose.

Indivíduos com recidiva da doença tiveram uma razão de chances (OR) ajustada de 7,72 ($p < 0,001$; IC 95% 4,24-14,05) para resistência aos fármacos antituberculose em relação aos indivíduos que não tinham história de tratamento anterior (casos novos). Para os casos de reingresso após abandono, a OR ajustada foi de 3,91 ($p < 0,001$; IC 95% 1,81-8,43), também comparados aos casos novos (Tabela 4).

Indivíduos com história de tabagismo apresentaram uma OR ajustada de 3,93 ($p < 0,001$; IC 95% 1,98-7,79) para resistência; tomando-se por referência os não tabagistas e a cultura de escarro positiva para *Mtb*, apresentou uma associação mais fraca com o desfecho (resistência), OR 3,22 ($p = 0,026$; IC 95% 1,15-8,99). A variável número de tratamentos anteriores, apesar de significativa ($p < 0,001$), não entrou no modelo de regressão logística, por apresentar colinearidade com a variável tipo de entrada.

Tabela 4 – Análise multivariada das características clínicas e epidemiológicas associadas à resistência em indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS; ES, 2002-2012

Características	OR bruto			OR ajustado*		
	p-valor**	OR	IC 95%	p-valor**	OR	IC 95%
Tipo de entrada						
Caso novo		1			1	
Recidiva	<0.001	6,35	(4,41-9,15)	<0.001	7,72	(4,24-14,05)
Reingresso pós-abandono	0,001	2,38	(1,44-3,92)	0,001	3,91	(1,81-8,43)
Transferência	0,508	1,51	(0,45-5,07)	0,999		
N. tratamentos prévios *						
nenhum		1				
1	<0.001	5,13	(3,48-7,56)			
2	<0.001	7,27	(4,41-11,97)			
3 ou mais	<0.001	16,13	(6,90-37,70)			
Álcool						
sim	0,022	1,57	(1,07-2,32)	0,933	1,03	(0,55-1,92)
não		1			1	
Tabagismo						
sim	<0.001	5,02	(2,99-8,45)	<0.001	3,93	(1,98-7,79)
não		1			1	
Cultura de escarro						
Positiva	0,027	2,30	(1,10-4,81)	0,026	3,22	(1,15-8,99)
Negativa		1			1	

N = 428 (27,2%).

* Variável que não entrou no modelo de regressão logística por colinearidade.

Discussão:

Dos 1.669 casos de TB com TS, 5,6% (93) não foram localizados nos SI. Não consideramos uma perda expressiva em termos estatísticos para as análises finais, visto que obtivemos 94,4% dos dados. No entanto, sob o ponto de vista da saúde pública este fato suscita algumas possíveis explicações. A primeira delas é que esses casos podem ter sido diagnosticados no ES mas terem sido encaminhados para outros estados da federação para tratamento. Outra possibilidade seria a de que esses indivíduos estivessem fora do período de estudo, não tendo sido, por isso, identificados nos SI, ou ainda, em uma hipótese desastrosa, terem-se perdido no sistema público de saúde sem que tivessem acesso a tratamento adequado, caracterizando abandono primário de tratamento.

O ES, seguindo as normas do PNCT, não realiza o TS para todos os casos novos de TB. Portanto, as taxas de resistência aqui apresentadas podem estar subestimadas. As informações faltantes nos bancos de dados foram classificadas como *missing* nas análises bivariadas. Para a regressão logística foram utilizados 30% dos dados disponíveis. No entanto, consideramos suficiente o número de 428 indivíduos para análise final.

Nossos resultados demonstraram uma forte associação entre o número de tratamentos prévios para TB, tabagismo e cultura positiva no momento do diagnóstico com casos de TB resistente. Há um consenso na literatura mundial de que o tratamento prévio para TB é um forte fator de risco para a resistência bacteriana a fármacos antituberculose (MITCHISON, 1998; ESPINAL et al., 2001; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; BRITO et al., 2010; MOR et al., 2014; GUNTHER et al., 2015). Nossos resultados ainda mostraram que casos de recidiva da doença têm o dobro da razão de chances de ocorrência de resistência em relação ao retratamento por reingresso após abandono. Possivelmente este fato pode ser explicado pelo maior tempo de contato com fármacos antituberculose. Um estudo realizado em 11 países demonstrou que, quanto maior o tempo de exposição aos fármacos antituberculose, maior a chance de ocorrência de resistência (ESPINAL et al., 2001).

Outro fator associado à ocorrência de resistência demonstrado neste estudo foi o hábito de fumar. Apesar de o tabagismo aumentar o risco de TB ativa (SLAMA et al., 2007; BATES et al., 2007; LIN, EZZATI, MURRAY, 2007), não encontramos evidências suficientes na literatura de que ele seja um importante fator de risco para a resistência (BARROSO et al., 2003; RUDDY et al., 2005; DALTON et al., 2012). No entanto, estudos têm apontado o tabagismo como fator associado ao insucesso do tratamento para TB. O tempo de conversão da cultura de escarro, de positiva para negativa, entre os fumantes é maior que entre os não fumantes após o segundo mês do início do tratamento, tanto com fármacos de primeira linha (MACIEL et al., 2013; VISSER et al., 2012; NIJENBANDRING de BOER et al., 2014) quanto com fármacos de segunda linha (BASIT et al., 2014; MAGEE et al., 2014).

Além do atraso na conversão da cultura, há uma forte associação entre tabagismo e recidiva da TB. Um estudo consistente demonstrou que fumantes têm 2,5 vezes mais chances de recidiva que os não fumantes (BATISTA et al., 2008). Assim, a relação entre tabagismo, tratamento prévio para TB (recidiva) e resistência aos fármacos antituberculose merece ser melhor investigada.

Também foi observado que entre os indivíduos previamente tratados a ocorrência de apenas um tratamento foi mais frequente. Acreditamos que a presença da cultura universal cobrindo áreas de grande concentração populacional no ES possa ter contribuído para a suspeição e confirmação de casos resistentes mais precocemente (VIEIRA et al., 2007). Estes dados provavelmente estão relacionados ao maior número de culturas positivas no momento do diagnóstico entre os casos resistentes. Vale ressaltar que em nosso país a recente apreensão de uma nova tecnologia, baseada em um teste rápido molecular para TB (TRM TB) como importante ferramenta na detecção de resistência à R para casos novos de TB, não exclui a realização de cultura e TS por métodos convencionais (BOEHME et al., 2011; BRASIL, 2014). A adoção da cultura universal é uma recomendação da OMS, apesar de ainda não ser uma realidade em muitos locais no Brasil e no mundo (WHO, 2014; BRASIL, 2015).

Entre os casos resistentes, 45% nunca haviam sido tratados para TB, o que pode sugerir a evidência de transmissão ativa na população, uma vez que também não encontramos associação com outras variáveis comumente relacionadas na literatura que possam apontar grupos de maior risco para TB resistente, como: idade, sexo, infecção pelo HIV e história de institucionalização (ESPINAL et al., 2001; ZIGNOL et al., 2012; MOR et al., 2014). Resultado semelhante foi descrito em um estudo europeu que avaliou casos de TBMDR em 16 países, tendo demonstrado que 52,4% deles nunca haviam recebido tratamento antituberculose (59,2%, 74,4% e 38,7% em países com baixa, intermediária e alta incidência de TB, respectivamente) (GÜNTHER et al., 2015). Este fato pode ser explicado por movimentos migratórios de indivíduos em busca de melhores condições de vida. Sob este aspecto, geograficamente, o ES é a principal rota de ligação entre as regiões Nordeste e Sudeste do país e está localizado entre dois grandes estados que apresentam altas taxas de incidência de TB: Rio de Janeiro e Bahia (BRASIL, 2014).

Entretanto, para esta hipótese devemos considerar ainda a possibilidade de subnotificação de casos, visto que este estudo se baseia em dados secundários, e não foi realizado qualquer tipo de entrevista ou contato recente com os pacientes notificados no período de estudo para averiguação da história de tratamento para TB.

Em 1.669 indivíduos testados, encontramos uma taxa de 10,66% de resistência a qualquer droga e de 5,09% de TBMDR. Entre os estudos brasileiros, também utilizando dados secundários, há uma grande variabilidade de resultados, dadas as características distintas das populações estudadas. Nesses estudos a taxa de resistência a qualquer fármaco variou de 9,4% a 19,17% e para TBMDR variou de 3,38% a 15% (SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006; MARQUES et al., 2010; COELHO et al., 2012; GARRIDO et al., 2015).

Dados do primeiro inquérito nacional de resistência, realizado entre 1995 e 1997, feito de forma prospectiva, demonstraram a mesma taxa de resistência a qualquer fármaco (10,6%). No entanto, a taxa de TBMDR encontrada foi de 2,2%, a metade da observada neste estudo (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003). Um estudo retrospectivo conduzido em Israel encontrou resultados muito próximos aos observados por nós: a taxa de resistência a qualquer fármaco foi de 12,5%, e de TBMDR, 5,8% (MOR et al., 2014).

Quanto ao padrão de resistência aqui descrito, houve predominância de resistência isolada à H seguida pela S, e para os casos de TBMDR a maior frequência foi observada para a dupla RH. Outros estudos brasileiros encontraram situação semelhante (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006, MARQUES et al., 2010; COELHO et al., 2012). Acreditamos que este resultado seja reflexo de uma política consolidada de notificação e tratamento dos casos de TB, disponibilizada de forma gratuita e, exclusivamente, pelos serviços públicos de saúde. Por outro lado, em regiões onde não houve uma política efetiva de controle e tratamento de casos, possivelmente se observa um perfil ampliado de resistência (DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; BRASIL, 2011; BASIT et al. 2014).

Conclusão:

Os resultados apresentados neste estudo demonstram que é necessário o fortalecimento da parceria entre os programas de controle da TB (PCT) e as equipes de saúde que atuam na Atenção Primária, no sentido de identificar e acompanhar indivíduos com história de tratamento prévio para TB e tabagismo. Isso pode contribuir para a redução de desfechos desfavoráveis no tratamento da TB. Outro ponto importante é a orientação da cessação do hábito de fumar entre os pacientes em tratamento para TB. Além de outros benefícios para a saúde, pode-se evitar o surgimento de casos resistentes de TB.

É fundamental a ampliação da oferta de cultura e TS, proporcionando maior capacidade diagnóstica para as formas de TB resistente no ES. O diagnóstico e o tratamento precoces desses casos evita a circulação de cepas do *Mtb*, reduzindo assim o número de casos primários, ou seja, casos de indivíduos que nunca foram tratados para TB e que adoecem com cepas já resistentes.

Referências:

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **J Pneumol**, v. 29, n. 2, p. 89-97, 2003.

BASIT, A. et al. Predictors of two months conversion in multidrug-resistant tuberculosis: findings from a retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e-93206, 2012.

BATES, M. N. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. **Arch. Intern. Med.**, v.167, p. 335-342, 2007.

BATISTA, J. D. L. et al. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 841-851, 2008.

BOEHME, C.C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. **Lancet**, v. 377, p.1495-1505, 2011.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III – principais resultados. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais** / MS/SVS/DVDT. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRITO, R. C. et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 14, n. 1, p. 24-33, 2010.

COELHO, A. G. V. et al. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 760-766, 2012.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K.N.; PICON, P. D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Rev. Saúde Pública**, 41 (Supl. 1), 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. www.thelancet.com, 2012.

ESPINAL, M. A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n.10, p. 887-893, 2001.

FAUSTINI, 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.

GANDHI, N. R. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p.1830-1843, 2010.

GARRIDO, M. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 19, n. 5, 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.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados populacionais. Disponível em: www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=es Acesso em: 09/12/14

ICF. INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA. Coordenação 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.

LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med.**, v. 4, n. 1, 2007.

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

MAGEE, M. J. et al. Diabetes Mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A cohort study from the country of Georgia. **PLoS One**, v. 9, n. 4, 2014.

MARQUES, M. et al. Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 2, p. 224-231, 2010.

MITCHISON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 2, n. 1, p. 10-15, 1998.

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

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.

PALACI, M. et al. Contribution of the Ogawa-Kudoh swab culture method to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 17, n. 6, p. 782-786, 2013.

RUDDY, M. et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. **Thorax**, v. 60, p. 130-135, 2005.

SLAMA, K. et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 11, n. 10, p. 1049-1061, 2007.

SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 5, p. 430-437, 2006.

VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

VISSER, M. E. et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. **PLoS One**, v. 7, n. 1, 2012.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. **WHO**, 2014.

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

4.2 ARTIGO 2

Epidemiologia dos casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR) no estado do Espírito Santo, Brasil

Epidemiology of tuberculosis multidrug-resistant in the Espírito Santo State, Brazil

Resumo:

Introdução: A tuberculose multidroga resistente (TBMDR) definida como resistência *in vitro* a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H) tem se mostrado um grande desafio para as autoridades mundiais. No Espírito Santo dados sobre TBMDR são escassos. Um estudo abordando esta temática demonstrou maior percentual de casos de TBMDR adquirida, mas chamou a atenção o percentual de casos de TBMDR classificados como primários (19%). **Objetivos:** Calcular a prevalência e descrever as características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas e de conversão de cultura de escarro em indivíduos com diagnóstico de TBMDR no ES entre os anos de 2002 e 2012. **Método:** Estudo descritivo retrospectivo dos casos de TBMDR notificados no ES entre anos de 2002 e 2012. **Resultado:** As taxas de TBMDR primária, adquirida e combinada foram, respectivamente, 1,1%, 18,5% e 5,4%. Na caracterização da população encontramos uma média de idade de 39 anos (DP=13,8), 79% do sexo masculino, 55% não brancos e 75% com escolaridade menor que 8 anos de estudo. A taxa de coinfeção TB/HIV foi de 9%; 45% dos casos referiram uso de álcool, e 43%, de fumo. Outras comorbidades foram menos frequentes, como diabetes, uso de drogas ilícitas e doença mental; respectivamente, 12%, 16% e 4%. Quanto ao histórico clínico e epidemiológico, 99% tinham a forma pulmonar; 67%, comprometimento pulmonar bilateral, e em 88% havia presença de lesão cavitária. A baciloscopia de escarro foi positiva em 87% dos casos, e a história de contato com caso de TB, em 45%. Na maioria dos casos foi feito tratamento

diretamente observado (TDO), e a taxa de cura, abandono e falência foram, respectivamente, 81%, 5% e 4%. A taxa de conversão da cultura de escarro, até o 2º mês de tratamento, foi de 85%, com média de tempo de 38 dias (DP=16,0).

Conclusão: As características dos casos de TBMDR reproduzem o perfil geral da TB no ES e no Brasil. É necessário que intervenções de vigilância epidemiológica sejam executadas com maior rigor e agilidade em áreas de maior concentração populacional. A realização de cultura e a solicitação adequada de Teste de Sensibilidade (TS) aos fármacos antituberculose, além do tratamento diretamente observado (TDO), são imprescindíveis.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose/Epidemiologia; Tuberculose Multirresistente a drogas; Vigilância Epidemiológica.

Introdução:

A tuberculose multidroga resistente (TBMDR), definida como resistência *in vitro* a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H), tem se mostrado um grande desafio para as autoridades sanitárias mundiais. De um lado, porque o número de casos tem aumentado de forma assustadora, especialmente entre os países em desenvolvimento, como Índia, China, países do Leste europeu e Rússia; por outro, porque os recursos destinados a diagnósticos das formas resistentes ainda são restritos, além de os tratamentos serem mais prolongados, menos efetivos, mais tóxicos e dispendiosos, comparados ao tratamento convencional da tuberculose (TB) (GHANDI et al., 2010; WHO, 2015).

Em 2014 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 480 mil casos incidentes e 210 mil mortes por TBMDR. A perspectiva é de que 3,3% dos casos novos e 20% dos previamente tratados para TB têm TBMDR. Um grande obstáculo para a gestão desses casos diz respeito à qualidade dos programas nacionais de controle da doença, que apresentam baixa capacidade de diagnóstico, falta de padronização dos procedimentos laboratoriais, dificuldade na aquisição de drogas antituberculose e escassez de recursos humanos treinados (GHANDI et al., 2010; WHO, 2015).

No Brasil, em 2011, foram registrados 84.137 casos de TB; no mesmo período foram notificados 566 casos de TBMDR, em sua maioria, casos com histórico de tratamento anterior para TB (WHO, 2012; GARRIDO et al., 2015). No Espírito Santo, dados sobre TBMDR são escassos. Um estudo realizado em 2007 também demonstrou maior percentual de casos de TBMDR adquirida, mas chamou a atenção o percentual de casos primários (19%) (VIEIRA et al., 2007).

Este estudo teve como objetivo calcular a prevalência e descrever as características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas e de conversão de cultura de escarro em indivíduos com diagnóstico de TBMDR, entre os anos de 2002 e 2012, no ES.

Metodologia:

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo dos casos de TBMDR notificados no ES entre anos de 2002 e 2012. Os casos incluídos neste estudo foram confirmados por cultura positiva com identificação para *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) e teste de sensibilidade (TS) com resistência a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H). Os esfregaços das amostras e as culturas para *Mtb* foram, respectivamente, corados pelo método de Ziehl-Neelsen e cultivados em meio sólido Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa-Kudoh (BRASIL, 2008).

Os TS foram realizados pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (LACEN-ES), através do método das proporções de Canetti ou pelo método automatizado BACTEC MGIT 960/BD. Os TS realizados pelo método das proporções de Canetti para H, R, etambutol (E), estreptomicina (S) e pirazinamida (Z) utilizaram as seguintes concentrações críticas de cada fármaco: respectivamente, 0,2 mg/ml, 40 mg/ml, 2 mg/ml, 4mg/ml e 100 mg/ml. Os TS realizados pelo método automatizado (BACTEC MGIT 960/BD) utilizaram o kit SIRE, nas seguintes concentrações: 1.0 µg/ml de S; 0.1 µg/ml de H, 1.0 µg/ml de R e 5.0 µg/ml de E. Para testar resistência a Z foi utilizado o kit PZA na concentração de 100

µg/ml (BRASIL, 2008). Foram excluídos indivíduos com diagnóstico de micobactérias não tuberculosas e não residentes no ES.

Foram definidos como casos de TBMDR primária os observados em indivíduos nunca tratados para tuberculose, contaminados por cepas de *Mtb* previamente resistentes; como casos de TBMDR adquirida, os observados em indivíduos submetidos a tratamento prévio para TB por mais de 30 dias e resistência combinada ao total de casos com presença de resistência, independente da história de tratamento (BRASIL, 2011).

O critério adotado para conversão da cultura foi a presença de duas culturas de escarro negativas consecutivas realizadas após o início do tratamento com intervalo mínimo de 30 dias entre elas. E para o cálculo do tempo de conversão da cultura utilizou-se o tempo em dias a partir do início do tratamento para TBMDR até a data da coleta da primeira amostra de escarro de duas culturas negativas consecutivas (BASIT et al., 2014; YUEN et al., 2015).

Os dados laboratoriais foram capturados através do *software* TB Notes, um banco de dados que integra os principais serviços para diagnóstico da TB na Região Metropolitana da Grande Vitória (RMGV) aos laboratórios de referência do estado para realização de cultura e TS: o laboratório de micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) e o LACEN-ES. Ambos são certificados para realização desses procedimentos, e o LACEN ES está sob a supervisão do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF RJ), referência nacional para a realização de TS para drogas antituberculose.

Para descrição das características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas, os dados foram buscados nos Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e no Sistema de Informação para Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB), e sempre que possível a busca em prontuários foi efetuada.

Os registros laboratoriais oriundos do TB Notes serviram de ponto de partida para a busca nos demais sistemas de registro e acompanhamento dos casos de TB, SINAN ou SITETB no período de 2002 a 2012. Para o relacionamento entre os bancos de

dados foi realizada uma busca caso a caso, de forma sistemática, utilizando-se três variáveis: nome, nome da mãe e data de nascimento.

As variáveis sociodemográficas utilizadas foram: sexo (masculino/feminino); raça/cor (branco/não branco); anos de estudo (analfabeto/1 a 4 anos/5 a 8 anos/9 a 12 anos/12 anos e mais); idade (menos de 20 anos/20 a 39 anos/40 a 59 anos/60 anos e mais); institucionalização (sim/não); infecção pelo HIV (sim/não), etilismo (sim/não), diabetes mellitus (sim/não), doença mental (sim/não), tabagismo (sim/não) e uso de drogas ilícitas (sim/não). Para análise das características clínicas e epidemiológicas foram utilizadas as seguintes variáveis: número de tratamentos prévios para TB (nenhum/1/2/3 ou mais); tipo de resistência (primária/adquirida); extensão do comprometimento pulmonar (unilateral/bilateral); presença de lesão cavitária no exame de radiografia de tórax (sim/não); baciloscopia de escarro no início do tratamento (negativa/1+/2+/3+); contato com caso de TB (sim/não); contato com caso TBMDR (sim/não); conversão da cultura no 2º mês de tratamento (sim/não); tratamento diretamente observado (TDO) (sim/não); e encerramento (cura/abandono/óbito por TB/óbito por outras causas/transferência/falência).

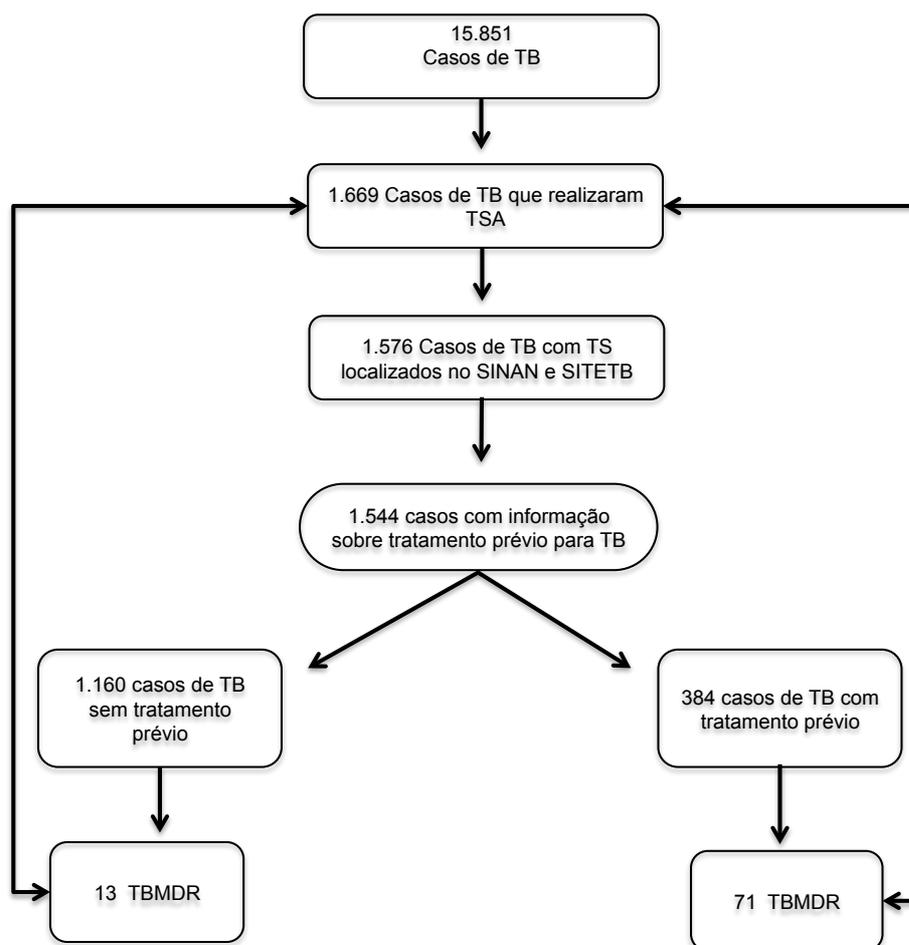
Para apresentação das variáveis categóricas foram utilizadas as frequências absoluta e relativa; e para as variáveis contínuas, a média, a mediana e o desvio padrão (DP). Para observação de diferenças estatísticas entre os grupos de indivíduos com TBMDR primária e adquirida foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas com nível de significância de 5%. Um banco de dados foi criado na forma de uma planilha eletrônica no *software* Microsoft Office Excel, e a sumarização dos dados realizada no programa estatístico SPSS, versão 18.0 (*Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA*).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo/UFES sob o número 201.111 e contou com o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Edital CNPq nº 014/2011/Universal / Processo 471890/20.

Resultados:

No ES, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012, foram reportados no SINAN 15.851 casos de TB; destes, 1.669 foram submetidos a TS aos fármacos antituberculose de primeira linha, tendo sido identificados 84 casos de TBMDR pulmonar. Dos indivíduos com resultado de TS, 1.576 (94,4%) foram localizados nos SI, sendo que 1.544 tinham informação sobre tratamento anterior para TB (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma dos indivíduos com diagnóstico de TBMDR notificados no ES, 2002 a 2012



A taxa de prevalência de TBMDR combinada entre os testados foi de 5,4% (84/1.544); 1,1% (13/1.160) para resistência primária e 18,5% (71/384) para resistência adquirida. As Tabelas 1 e 2 mostram as características sociodemográficas gerais dos 84 casos de TBMDR notificados no ES. A média de idade foi de 39 anos, variando de 15 a 80 anos (DP=13,8), e mediana de 38 anos. A maioria eram homens (79%), a faixa etária mais acometida foi entre 30 e 49 anos (53%). A maior parte se constituiu de não brancos (55%) e de indivíduos com até 8 anos de estudo (75%). Quanto à presença de comorbidades, 90% dos casos foram testados para HIV; destes, 9% foram positivos ao teste, 45% eram etilistas, 12% portadores de diabetes mellitus, 4% portadores de doença mental, 43% tabagistas e 16% usuários de drogas ilícitas (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com diagnóstico de TBMDR; ES, 2002-2012

Características	Total	N	%
Faixa etária	83		
até 20 anos		8	10
20 a 29 anos		14	17
30 a 39 anos		21	25
40 a 49 anos		23	28
50 a 59 anos		11	13
60 anos e mais		6	7
Sexo	84		
Masculino		66	79
Feminino		18	21
Raça/Cor	82		
Branco		37	45
Não branco		45	55
Anos de Estudo	61		
analfabeto		5	8
1 a 4 anos		19	31
5 a 8 anos		22	36
9 a 12 anos		11	18
mais que 12		4	7
Institucionalização	66		
Sim		4	6
Não		62	94
HIV	76		
Sim		7	9
Não		69	91
Etilismo	75		
Sim		34	45
Não		41	55
Diabetes	75		
Sim		9	12
Não		66	88
Doença mental	75		
Sim		3	4
Não		72	96
Tabagismo	63		
Sim		27	43
Não		36	57
Uso de drogas	43		
Sim		7	16
Não		36	84

Na Tabela 2 estão os principais resultados para as características clínicas e epidemiológicas. A maioria dos casos teve apenas 1 tratamento anterior para TB (39%), a resistência primária foi observada em 15 casos (18%) e a resistência adquirida em 71 (82%) (2 indivíduos, apesar de terem registro de tratamento prévio para TB, tiveram os TS realizados a partir de isolados de *Mtb* descongelados do primeiro tratamento para TB; por este motivo foram classificados como primários). Quanto à forma clínica, 99% dos casos foram pulmonares, e em 67% deles havia comprometimento pulmonar bilateral. A presença de cavidades foi observada em 88% dos casos com a informação disponível.

Quanto à história de transmissão, 45% (26) dos casos de TBMDR tinham contato conhecido com caso de TB; destes, 64% (12) eram casos de TBMDR. Para as características de desfecho de tratamento, 87% dos indivíduos foram tratados sob TDO, a taxa de cura observada foi de 81%, e de abandono, de 5%. O perfil de resistência e os fármacos utilizados no tratamento da TBMDR estão demonstrados na Tabela 3. Para os casos tratados com drogas de primeira linha (26) o tempo médio de tratamento foi de 8,8 meses (variando de 4 a 12 meses). Para os indivíduos tratados com drogas de segunda linha (56) a média de tempo de tratamento foi de 17,6 meses, variando de 4 a 18 meses (dados não mostrados).

Quanto ao tempo de conversão da cultura, dos 84 casos de TBMDR, 64% (54) apresentaram seguimento de pelo menos 3 meses de culturas de escarro após o início do tratamento. Destes, 85% (46) apresentaram conversão da cultura até o 2º mês de tratamento, com média e mediana de 38 dias (DP=16,0). Entre os indivíduos que negativaram a cultura com mais de 2 meses de tratamento (8) a média foi de 89 dias (DP=14,0) e mediana de 85 dias (Gráfico 1).

Tabela 2 – Distribuição das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com TBMDR; ES, 2002-2012

Características	Total	N	%
Número de tratamentos prévios	84		
Nenhum		13	15
1		33	39
2		27	32
3 ou +		11	14
Tipo de resistência	83		
Primária		15	18
Adquirida		68	82
Alteração no RX de tórax	64		
Unilateral		21	33
Bilateral		43	67
Presença de Cavitação no RX do tórax	65		
Sim		57	88
Não		8	12
Baciloscopia de escarro	84		
Positiva		73	87
Negativa		11	13
Contato com caso de TB	58		
Sim		26	45
Não		32	55
Contato com caso de TBMDR	19		
Sim		12	64
Não		7	36
TDO	71		
Sim		62	87
Não		9	13
Situação de encerramento	82		
Cura		67	81
Abandono		4	5
Óbito por TB		3	4
Óbito por outras causas		4	5
Transferência		1	1
Falência		3	4

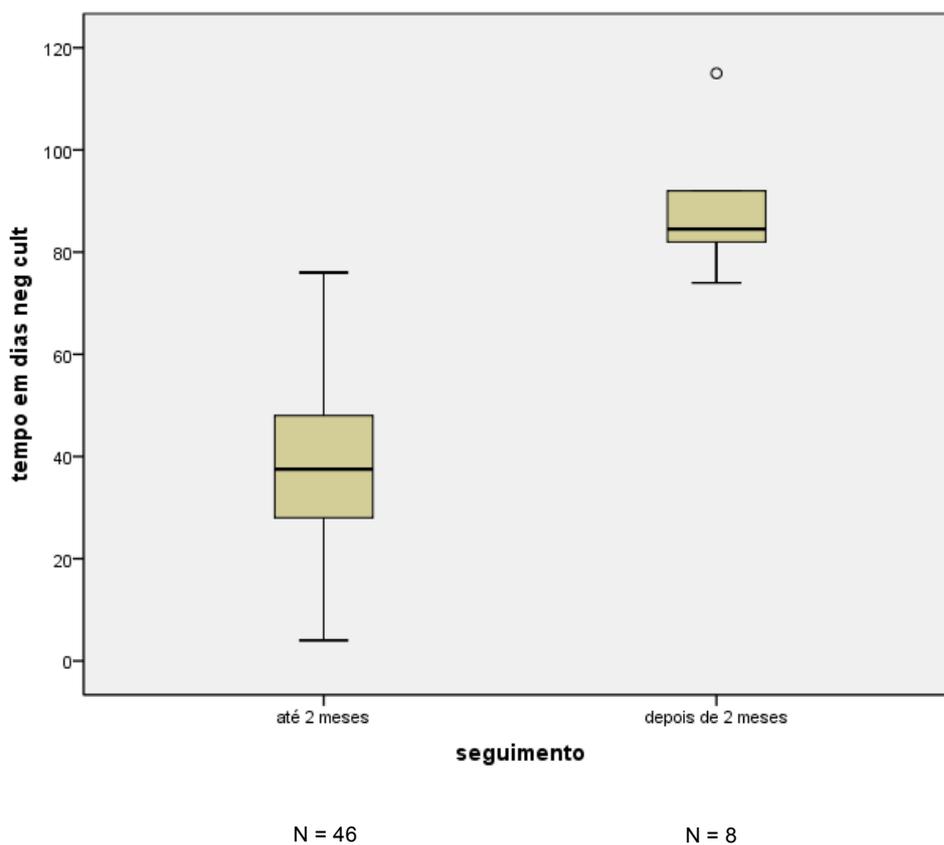
RX – Radiografia; TB – tuberculose; TBMDR – tuberculose multidroga resistente;
TDO – Tratamento diretamente observado.

Tabela 3 – Perfil de resistência e fármacos utilizados no tratamento dos casos de TBMDR. ES, 2002 a 2012

Drogas	N	%
Perfil de resistência	85	
Dois fármacos		
RH	38	45
Três fármacos		
RH + Z	17	20
RH + E	2	2
RH + S	9	10
Quatro fármacos		
RH + Z + E	3	4
RH + Z + S	14	17
Cinco fármacos		
RH + Z + E + S	2	2
Esquemas de tratamento	82	
Com fármacos de primeira linha	26	32
Com fármacos de segunda linha	56	68
Fármacos utilizados no tratamento	82	
Primeira linha		
R	13	15
H	13	15
E	78	93
S	35	42
Z	46	55
Segunda linha		
Et	13	15
A	34	40
M	1	1
L	16	19
O	39	46
Cf	18	21
Tr	56	67

R – rifampicina; H – isoniazida; E – etambutol; S – estreptomicina; Z – pirazinamida; Et – ethionamida; A – amicacina; O – Ofloxacina; L – levofloxacina; M – Moxifloxacina; Cf – clofazimina; Tr – terizidona.

Gráfico 1: Tempo de seguimento e conversão de cultura de escarro, de positiva para negativa, até o segundo mês de tratamento de 54 casos de TBMDR; ES, 2002 a 2012



Nas Tabelas 4 e 5 estão os principais achados das análises das características aqui anteriormente apresentadas por tipo de resistência, primária ou adquirida. Diferenças estatísticas foram observadas entre os grupos para as seguintes variáveis: etilismo: $p = 0,010$; tabagismo: $p = 0,025$; e contato com caso conhecido de TB: $p = 0,039$.

Tabela 4 – Análise bivariada das características sociodemográficas entre indivíduos com TBMDR primária e TBMDR adquirida; ES, 2002-2012

Características	GRUPOS					
	Total	TBMDR Primária		TBMDR Adquirida		p-valor
		N	%	N	%	
Idade (anos)	84					
< 20	80	4	29	4	6	
20 a 39		5	36	30	45	0,065
40 a 59		5	36	27	41	
60 e mais		0	0	5	8	
Sexo	82					
Masculino		9	60	56	82	0,057
Feminino		6	40	12	18	
Raça/Cor	81					
Branco		9	64	28	42	0,124
Não branco		5	36	39	58	
Anos de estudo	60					
Analfabeto		1	9	4	8	
1 a 4 anos		1	9	17	35	0,098
5 a 8 anos		3	27	19	39	
9 a 12 anos		5	45	6	12	
mais que 12		1	9	3	6	
Institucionalização	66					
Sim		0	0	4	7	0,356
Não		11	100	51	93	
HIV	76					
Sim		1	8	6	10	0,835
Não		12	92	57	90	
Etilismo	75					
Sim		2	14	32	52	0,010
Não		12	86	29	48	
Diabetes	75					
Sim		1	7	8	13	0,385
Não		13	93	53	87	
Doença mental	75					
Sim		1	7	2	3	0,506
Não		13	93	59	97	
Tabagismo	63					
Sim		2	15	25	50	0,025
Não		11	85	25	50	
Uso de drogas	43					
Sim		0	0	7	22	0,992
Não		11	100	25	78	

*Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5 – Análise bivariada das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com TBMDR primária e TBMDR adquirida; ES, 2002-2012

Características	GRUPOS					
	Total	TBMDR primária		TBMDR adquirida		p-valor
		N	%	N	%	
Alteração no RX de tórax	64					
Unilateral		4	57	17	30	0,146
Bilateral		3	43	40	70	
Presença de lesão cavitária	65					
Sim		7	88	50	88	0,985
Não		1	13	7	12	
TDO	71					
Sim		11	85	51	88	0,745
Não		2	15	7	12	
Doença relacionada ao trabalho	74					
Sim		0	0	3	5	0,460
Não		11	100	60	95	
Baciloscopia no início do tratamento	83					
Negativa		3	20	10	15	0,816
1+		5	33	17	25	
2+		3	20	18	26	
3+		4	27	23	34	
Contato com caso de TB	58					
Sim		8	73	18	38	0,039
Não		3	27	29	62	
Contato com caso de TBMDR	19					
Sim		6	85	6	50	0,173
Não		1	15	6	50	
Situação de encerramento	81					
Cura		14	93	52	79	0,626
Abandono		0	0	4	6	
Óbito por TB		1	7	2	3	
óbito outras causas		0	0	4	6	
Transferência		0	0	1	2	
Falência		0	0	3	5	

TBMDR – Tuberculose Multidroga Resistente; TDO – Tratamento Diretamente Observado.

Discussão:

Este estudo teve como objetivos demonstrar a prevalência e descrever as características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas e de conversão de cultura de escarro em indivíduos com diagnóstico de TBMDR no ES.

Contudo, devemos apontar algumas limitações. A primeira delas é que no ES não são realizados cultura e TS para todos os casos novos de TB. O estado segue as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), priorizando casos de retratamento (recidiva e reingresso após abandono), falência, indivíduos infectados pelo HIV, população vulnerável (indígenas, privados de liberdade e institucionalizados, população de rua e profissionais de saúde) e contatos conhecidos de casos resistentes. Por este motivo, as taxas aqui apresentadas podem ter sido subestimadas (BRASIL, 2011). Em segundo lugar, não foram testados fármacos de segunda linha, não sendo possível a identificação de casos de resistência adicional ou casos extensivamente resistentes.

A terceira limitação diz respeito à incompletude dos dados para algumas variáveis estudadas. Para reduzir este efeito efetuamos, sempre que possível, a busca de informações em prontuários. Devemos ainda destacar que realizamos a análise de conversão de cultura de escarro inicial, não sendo observadas possíveis reversões ou recaídas a longo prazo.

Por outro lado, podemos ressaltar algumas fortalezas, dentre elas o fato de termos reunido informações de todos os casos de TBMDR pulmonar diagnosticados no ES, no período de estudo, com acesso à maioria dos prontuários. Isso ocorreu porque esses casos, de forma geral, são encaminhados para um único serviço de referência estadual para o controle da TB. Esse serviço fica localizado no hospital-escola da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES): Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de TBMDR.

Outro ponto positivo é a alta cobertura de realização de cultura para amostras pulmonares no estado, incluindo aproximadamente 60% dos casos investigados. Isso se deve a uma parceria bem sucedida entre a Universidade Federal do Espírito Santo e os serviços públicos de saúde da RMGV, que funciona desde o ano de 2002. Esses serviços operam de forma integrada e informatizada. Fazem parte desta rede os laboratórios: Central do Estado do ES (LACEN-ES), o NDI-UFES e outros quatro laboratórios municipais, cada um deles localizado em um dos seguintes municípios: Vitória, Vila Velha, Serra e Cariacica.

No período avaliado foram notificados no SINAN 15.851 casos de TB; destes, apenas 1.669 (10,5%) foram submetidos ao TS para fármacos de primeira linha. Acreditamos que algumas indicações não foram cumpridas, uma vez que o número de casos de retratamento no ES somou aproximadamente 1.324 no mesmo período (dados não mostrados), e apenas 384 indivíduos tinham história de tratamento prévio para TB. No entanto, devemos considerar que, na época em que foi realizado o estudo, ainda era vigente a utilização do esquema III no país para os casos de falência aos esquemas convencionais de tratamento da TB, sem a realização de TS (DALCOLMO, FORTES, FIUZA DE MELO, 1999; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; SBPT, 2004). Contudo, os números demonstram que, apesar da alta cobertura de cultura para o diagnóstico da TB no ES, houve falhas no cumprimento dos critérios estabelecidos pelo PNCT para solicitação do TS por parte dos profissionais de saúde. Possivelmente o número de TBMDR é maior.

Com base nas informações sobre história de tratamento prévio para TB (tipo de entrada) foram calculadas as taxas de TBMDR primária, adquirida e combinada, respectivamente, 1,1%; 18,5% e 5,4%. O I Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos antituberculose, feito de forma prospectiva, e outros estudos brasileiros, baseados em dados secundários, demonstraram resultados semelhantes aos observados por nós, com uma taxa de TBMDR primária variando de 1,1% a 2,2%; para TBMDR adquirida a variação foi de 7,8% a 20,3%, e para TBMDR combinada a variação foi de 2,2% a 4,9% (BRAGA, BARRETO, HIJJAR, 2003; MARQUES et al., 2010; MICHELETTI et al., 2014). Entretanto, em países com uma carga de doença muito superior à observada no Brasil, e que realizaram inquéritos de resistência, como Vietnã e China, por exemplo, a resistência primária chegou a 4% e 5,7% dos

casos novos, respectivamente. Para a resistência adquirida os percentuais encontrados foram de 23% no Vietnã e ultrapassaram 25% dos casos de retratamento na China (ZHAO et al., 2007; NHUNG et al., 2015).

Na análise descritiva dos casos de TBMDR encontramos no ES as mesmas características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas observadas entre os casos de TBMDR notificados em outros estados brasileiros (DALCOLMO et al., 1999; BARROSO et al., 2003; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006; MARQUES et al., 2010; BRITO et al., 2010; GARRIDO et al., 2015; BRASIL, 2016). Os mesmos resultados podemos encontrar em outros países, como nos traz a literatura internacional (FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; DALTON et al., 2012; AHUJA et al., 2012; MOR et al., 2014; PHUONG et al., 2016).

A maioria dos casos compõe-se de homens, na faixa etária produtiva, entre 20 e 59 anos de idade, não brancos e com baixa escolaridade (menos que 8 anos de estudo). Hábitos como o etilismo e o tabagismo também mostram-se mais frequentes nessa população, o que também foi evidenciado por outros estudos (BARROSO et al., 2003; DALTON et al., 2012). A taxa de coinfeção TB/HIV encontrada foi de 9%, abaixo das médias nacional (12,9%) e mundial (16%) (BRASIL, 2016; WHO, 2015).

Achados como positividade à baciloscopia de escarro (87%), maior grau de extensão das lesões pulmonares e a presença de lesões cavitárias no exame radiológico do tórax, possivelmente pelo maior tempo de doença, também foram descritos por vários autores em diversos países, e também no Brasil (DALCOLMO et al., 1999; TEIXEIRA et al., 2001; SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; MARQUES et al., 2010; BRITO et al., 2010; DALTON et al., 2012; AHUJA et al., 2012; GARRIDO et al., 2015; BRASIL, 2016).

A maioria dos casos apresentou tratamento prévio para TB (82%), variando de 1 a 4 tratamentos; 46% dos casos tiveram 2 ou mais tratamentos prévios para TB, corroborando os dados da literatura de que tratamentos anteriores para TB são um forte fator preditor de resistência aos fármacos antituberculose (MITCHISON, 1998; ESPINAL et al., 2001; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; MOR et al., 2014).

Trinta e nove por cento (33 casos) tiveram apenas um tratamento anterior para TB. Considerando que o tempo para solicitação e obtenção do resultado do TS no ES é em média de 60 dias (BRASIL, 2008), acreditamos que parte desses indivíduos iniciou tratamento com fármacos de primeira linha até a conclusão do TS; por este motivo, foram classificados como TBMDR adquirida de acordo com o critério definido pela OMS, e também adotado neste estudo, o que pode ter levado a subestimação do número de casos de TBMDR primária (WHO, 2015).

Em 18% dos casos não havia registro de tratamento anterior para TB ou não foram localizados resultados de TS realizados nos primeiros 30 dias de tratamento. Esta informação é semelhante ao resultado apresentado por Vieira et al. (2007), também realizado no ES, em que 19% dos casos estudados foram classificados como resistentes primários. Garrido et al. (2014), em um estudo realizado em Manaus, encontraram um percentual semelhante: 17% dos pacientes tiveram diagnóstico de TBMDR durante o primeiro tratamento para TB, sugerindo transmissão ativa na população. Esta hipótese nos parece plausível, na medida em que 80% dos casos de TBMDR primária no ES residiam nos municípios mais populosos e de maior incidência de TB, por isso classificados como prioritários para o controle da doença pelo MS. Outros 13% (2 pacientes) eram moradores do interior do estado e irmãos.

Um estudo recente sobre a dinâmica de transmissão da TB, realizado na capital do estado, Vitória (considerada área de alta incidência de TB), por Ribeiro et al. (2015), verificou uma taxa de transmissão recente da TB de 34% (considerada alta comparada à de outros estudos internacionais). Outra descoberta foi que a transmissão recente dos isolados de *Mtb* ocorreu em áreas bem definidas do município; a uma distância média de 2 mil metros entre o caso índice e seu contato. Baseados nestes resultados os autores concluíram que a vigilância dos casos de TB deveria ser ampliada com base no território, e não apenas no ambiente domiciliar, como recomendado atualmente pelos manuais nacionais para o controle da TB (RIBEIRO et al., 2015; BRASIL, 2011).

Reforçando a hipótese de transmissão ativa, a história de contato com caso conhecido de TB foi relatada por 45% dos casos de TBMDR, demonstrando a

possibilidade de transmissão baseada nas relações sociais do indivíduo, como demonstrado por Ribeiro et al. (2015), ou no ambiente domiciliar, como evidenciado por Teixeira et al. (2001), em um estudo realizado no ES entre os anos de 1994 e 1999, o qual demonstrou não haver diferença na transmissão e no desenvolvimento de doença ativa entre contatos domiciliares de casos de TBMDR e contatos de casos de TB sensível aos fármacos antituberculose. O estudo ainda comprovou, através da análise de *fingerprinting* do DNA das cepas de *Mtb* dos casos índices e seus contatos, que a transmissão se deu de forma direta.

A transmissão ativa de casos de TBMDR também foi demonstrada em um estudo realizado no Peru. Esse estudo encontrou uma taxa de resistência primária de 6,3% em pacientes atendidos na rede básica de saúde sem fatores de risco para resistência, deixando clara a possibilidade de transmissão em locais de alta prevalência de casos de TBMDR (OTERO et al., 2011).

Quanto aos indicadores de resultado, as proporções de indivíduos com TBMDR que receberam alta por cura ou por completar o tratamento, abandono e falência foram respectivamente: 81%, 5% e 4%; a maioria dos casos (87%) foi tratada sob TDO. Apesar de o tempo de tratamento ser mais longo e de seu rendimento com fármacos de segunda linha ser menor comparado ao esquema convencional, nossos resultados foram muito superiores, tanto para as médias nacionais (63% de cura e 18,9% de abandono) quanto para as médias mundiais (50% de cura e 16% de abandono) para os casos de TBMDR diagnosticados e acompanhados em 2012 (BRASIL, 2014; WHO, 2015). Contudo, devemos ainda considerar que 13 casos (15%) foram tratados com fármacos de primeira linha e que o rendimento do tratamento em indivíduos com TBMDR pode variar de 5% a 60% (ESPINAL et al., 2000).

A taxa de cura observada (81%) foi semelhante à encontrada para indivíduos com TB notificados no SINAN-ES em 2012, que foi de 82,4% (BRASIL, 2014). Este resultado é condizente com o fato de que pacientes tratados por pelo menos 18 meses e sob TDO, simultaneamente, apresentam significativamente melhores resultados no desfecho do tratamento para TBMDR, como demonstrado por Orenstein et al. (2009) em estudo de revisão sistemática e metanálise. Phuong et al.

(2016), em um estudo consistente realizado no Vietnã, relataram que 73% dos indivíduos tratados com fármacos de segunda linha obtiveram resultados favoráveis no tratamento (1.008/1.380); no ano de 2010 esse percentual alcançou 78%. Resultados semelhantes foram descritos por Mor et al. (2014) e Rodriguez et al. (2013) em Israel (71%) e na República Dominicana (74%).

Acreditamos que outro fator relevante para o sucesso dos tratamentos foi o fato de 45% dos casos apresentarem resistência a apenas R e H; e outros 32% a R, H e mais um fármacos de primeira linha (totalizando 77% dos casos). Este perfil de resistência permitiu a utilização de fármacos potencialmente mais efetivos (em que se verificou sensibilidade ao fármaco testado no TS) nos esquemas terapêuticos, especialmente na fase intensiva do tratamento e, conseqüentemente, com melhores resultados comparados aos dos casos em que se verifica um perfil estendido de resistência (MITNICK et al., 2003; CAMINERO et al., 2010; FALZON et al., 2013; BASTOS et al., 2014; PHUONG et al., 2016).

Possivelmente, isso também influenciou na proporção de casos (85%) com negatificação da cultura até o 2º mês de tratamento. Yuen et al. (2015) analisaram dados individualizados de 1.137 pacientes com diagnóstico de TBMDR de 9 países e relataram a conversão da cultura de escarro em 79,9% dos casos avaliados, com mediana de 2 meses (intervalo interquartil 1-3 meses). Os autores demonstraram que, quanto maior o número de drogas potencialmente efetivas inclusas no regime de tratamento, menor foi o tempo para conversão da cultura de escarro, especialmente nos casos em que a Z foi utilizada, como recomenda a OMS.

Um estudo de metanálise conduzido com dados individualizados de 9.153 pacientes demonstrou associação positiva com o uso de fluoroquinolonas de última geração, ofloxacina, etionamida ou protionamida e canamicina; uso de pelo menos 4 fármacos efetivos na fase intensiva de tratamento por 8 meses, e pelo menos 3 na fase de manutenção, com uma média de duração total do tratamento de 18 a 20 meses com sucesso no tratamento de casos de TBMDR (AHUJA et al., 2012). Esta forma de tratamento é semelhante à que o MS recomenda no país e também é realizado no ES (BRASIL, 2011).

Kurbatova et al. (2012) conduziram um estudo com 1.416 indivíduos tratados para TBMDR sob *DOTS-Plus* e encontraram uma mediana de 2 e média de 3 meses para conversão da cultura em 78% dos participantes. Entretanto, nosso resultado foi superior ao observado por Kurbatova et al. (2012) e ao de outros autores, que demonstraram resultados de negatificação da cultura, até o 2º mês de tratamento, de 53,4% no Paquistão, 73% em Portugal, 50,4% na África do Sul e 77% na Latvia (BASIT et al., 2014; CAETANO MOTA et al., 2012; VISSER et al., 2012; HOLTZ et al., 2006).

Na análise por tipo de resistência (primária ou adquirida) a presença de maior número de etilistas e tabagistas entre os casos de retratamento reforça a influência desses comportamentos com desfechos desfavoráveis no tratamento da TB, contribuindo assim para a resistência adquirida (BARROSO et al., 2003; DALTON et al., 2012). Por outro lado, a maior frequência de contato com caso conhecido de TB entre os resistentes primários pode explicar o adoecimento entre indivíduos virgens de tratamento (TEIXEIRA et al., 2001). Para melhor elucidação dessa questão faz-se necessário realização de estudos mais específicos no ES, utilizando-se ferramentas da biologia molecular como técnica de análise de polimorfismo de fragmentos do DNA – RFLP IS6110 (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) em cepas de *Mtb*, entre os casos índices e seus contatos; outra possibilidade é aliar estas informações a técnicas de análise espacial como realizado por Ribeiro et al. (2015).

Conclusão:

As características sociodemográficas dos casos de TBMDR reproduzem o perfil geral da TB no ES e no Brasil. Para um controle efetivo dos casos de TBMDR é necessário que, além das intervenções de vigilância epidemiológica, baseadas em fatores de risco como casos de retratamento, a busca e realização do exame de contatos de casos de TBMDR seja ampliada e mais efetiva. Estratégias que facilitem o diagnóstico em áreas de maior concentração populacional com a realização de cultura e solicitação adequada de TS pelas equipes de saúde da atenção primária são imprescindíveis, assim como a manutenção de tratamento diretamente

observado nessa população.

Referências:

AHUJA, S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. **PLOS Medicine**, v. 9, n. 8, p. e-1001300, 2012.

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **J. Pneumol.**, v. 29, n. 2, p. 89-97, 2003.

BASIT, A. et al. Predictors of two months conversion in multidrug-resistant tuberculosis: findings from a retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e-93206, 2014.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III – principais resultados. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais** / MS/SVS/DVDT. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública**. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016.

BRITO, R. C. et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 14, n. 1, p. 24-33, 2010.

CAETANO MOTA, P. et al. Preditores de conversão tardia dos exames micobacteriológicos direto e cultural de expectoração numa população portuguesa com tuberculose pulmonar. **Rev. Port. Pneumol.**, v. 18, n. 2, p. 72-79, 2012.

CAMINERO, J. A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. **Lancet Infect. Dis.**, n. 10, v. 9, p. 621-629, 2010.

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. www.thelancet.com, 2012.

DALCOLMO, M. P.; FORTES, A.; FIUZA DE MELO, F. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 70-77, 1999.

ESPINAL, M. A.; KIM, S. J.; SUÁREZ, P. G. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. **JAMA**, v. 283, p. 2537-2545, 2000.

ESPINAL, M. A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n. 10, p. 887-893, 2001.

FALZON, D. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. **Eur. Respir. J.**, v. 42, n. 1, p. 156-168, 2013.

FAUSTINI, 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.

GANDHI, N. R. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p.1830-1843, 2010.

GARRIDO, M. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 19, n. 5, p. 531-536, 2015.

HOLTZ, T.H. et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 9, p. 650-660, 2006.

ICF. INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA. Coordenação 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.

KURBATOVA, E. V. et al. Predictors of sputum culture conversion among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 16, n. 10, p. 1335-1343, 2012.

MARQUES, M. et al. Perfil de resistência de Mycobacterium tuberculosis no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 2, p. 224-231, 2010.

MICHELETTI, V. C. D.; MOREIRA, J. S.; RIBEIRO, M. O.; KRITSKI, A. L.; BRAGA, J. U. 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.

MITCHISON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 2, n. 1, p. 10-15, 1998.

MITNICK, C. et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 119-128, 2003.

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

NHUNG, N. V. et al. The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Viet Nam. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 19, n. 6, p. 670-675, 2015.

ORENSTEIN, E. et al. Treatment outcome among patients with multidrug resistant tuberculosis: systematic review and meta analysis. **The Lancet infectious disease**, v. 9, n. 3, p. 153-161, 2009.

OTERO, L. High Prevalence of Primary Multidrug Resistant Tuberculosis in Persons with No Known Risk Factors. **PLoS One**, v. 6, n. 10, e-26276, 2011.

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

RODRIGUEZ, M. et al. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v.17, n.4, p.520-525, 2013.

RIBEIRO, F. K. C. et al. Genotypic and spacial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting. **Clin. Infect. Dis.**, v. 61, n. 5, p. 758-766, 2015.

SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infectocontagiosas de Minas Gerais. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 5, p. 430-437, 2006.

TEIXEIRA, L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n. 4, p. 321-328, 2001.

VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

VISSER, M. et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. **PLoS One**, v. 7, n. 1, 2012.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. **WHO**, 2015.

YUEN, C. M. et al. Association between regimen composition and treatment

response in Patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. **PLoS Medicine**, v. 12, n. 12, p. e-1001932, 2015.

ZHAO, Y. et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. **N. Engl. J. Med.**, v. 366, n. 23, p. 2161-2170, 2012.

4.3 ARTIGO 3

Fatores associados à tuberculose multidroga resistente no estado do Espírito Santo, Brasil

Risk factors associated with tuberculosis multidrug-resistant in the Espírito Santo State, Brazil

Resumo:

Introdução: Vários fatores estão relacionados à ocorrência de casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR). Dentre eles podemos destacar tratamentos prévios para TB, coinfeção TB/HIV, sexo masculino, idade entre 30 e 59 anos, desemprego, uso de álcool, tabagismo e presença de lesão cavitária. No entanto, nenhum estudo com esta finalidade foi realizado no Espírito Santo (ES). **Objetivos:** Identificar e analisar os fatores associados à ocorrência de TBMDR no ES. **Método:** Foi conduzido um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte de base populacional de forma retrospectiva. Foram considerados casos de indivíduos com diagnóstico de TBMDR notificados no ES entre os anos de 2002 e 2012, e como controles, casos de tuberculose (TB) virgens de tratamento, com exame direto de escarro positivo e que receberam alta por cura ao final do tratamento, notificados no ES. Para a definição das variáveis como fatores de risco foram realizadas análises bivariada e multivariada de regressão logística, ambas com nível de significância de 5%. **Resultados:** Nossos resultados demonstraram que, de forma independente, indivíduos brancos e com maior escolaridade têm mais chances de terem TBMDR no ES, respectivamente, OR 1,87 (IC 95% 1,08-3,26; $p = 0,026$) e OR 2,75 (IC 95% = 1,21-6,25; $p = 0,000$). Variáveis como etilismo, diabetes mellitus, doença mental, ser institucionalizado e infecção pelo HIV não estiveram associadas aos casos de TBMDR ($p > 0,005$). **Conclusão:** Estudos prospectivos devem ser realizados para melhor elucidação dos fatores associados à TBMDR no ES; é preciso também

ampliar o diagnóstico das formas resistentes de TB para a rede básica de saúde, além de melhorar a qualificação dos profissionais de atuação na área.

Palavras-chave: Tuberculose; Tuberculose/Epidemiologia; Tuberculose Multirresistente a drogas; Fatores de Risco.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença bacteriana contagiosa que frequentemente afeta os pulmões. É considerada, em todo o mundo, um importante problema de saúde pública. Em 2014 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 9,6 milhões de pessoas adoeceram por TB e 1,5 milhão foram vítimas fatais da doença (WHO, 2015).

Embora a cura possa ser alcançada em mais de 90% dos casos, com o uso de um esquema terapêutico diário composto por quatro drogas (rifampicina [R], isoniazida [H], pirazinamida [Z] e etambutol [E]) durante seis meses, a emergência de casos de TB que apresentam resistência a pelo menos dois dos fármacos mais potentes contra a doença, R e H, tem se tornado uma ameaça constante às ações destinadas ao seu controle. Esses casos foram definidos pela OMS como tuberculose multidroga resistente (TBMDR). Atualmente são estimados globalmente 480 mil casos e 190 mil óbitos por TBMDR (WHO, 2015).

Vários fatores têm sido apontados como determinantes no surgimento de casos de TBMDR, sendo o principal deles, e consenso na literatura mundial, a história de tratamento prévio para TB. Isso se dá porque, embora o fenômeno conhecido como resistência aos fármacos antituberculose seja natural, ligado às grandes populações bacterianas do *Mycobacterium tuberculosis*, o surgimento de casos de TBMDR é resultado da ação humana, em virtude de exposições sucessivas aos medicamentos utilizados no tratamento da TB, efeito de regimes terapêuticos inapropriados e baixa adesão ao tratamento recomendado ou interrupção dele (MITCHISON, 1998; DALCOLMO, ANDRADE, PICON et al., 2007).

Outros fatores, além desses, também são frequentemente citados na literatura, como a coinfeção TB/HIV, sexo masculino, idade entre 30 e 59 anos, migração, desemprego, uso de álcool, tabagismo, presença de lesão cavitária e maior tempo de doença (ESPINAL et al., 2001; BARROSO et al., 2003; FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; MICHELETTI et al., 2014; MOR et al., 2014; GUNTHER et al., 2015).

No estado do Espírito Santo a incidência de casos de TB vem decrescendo ao longo dos anos. Em 2003 a incidência da doença foi de 40,6/100 mil habitantes; em 2014 caiu para 29,3/100 mil habitantes, uma redução de 28%. O registro de casos de TBMDR no estado, ainda que em pequena escala, tem sido objeto de preocupação, uma vez que poucos estudos foram realizados sobre o assunto, e nenhum deles com a finalidade de identificar fatores associados à ocorrência destes casos (TEIXEIRA et al., 2001; VIEIRA et al., 2007).

Por esta razão conduzimos um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte de base populacional com os objetivos de identificar e de analisar os fatores associados à TBMDR no ES.

Metodologia:

Para a execução deste trabalho foi necessário o acesso aos principais sistemas de informação (SI) sobre TB do país e ao TB Notes. A notificação de casos de TB no Brasil é compulsória desde 1976. Em quase sua totalidade, o diagnóstico e todo o tratamento são disponibilizados pela rede pública de saúde (BRASIL, 2011; BARTHOLOMAY et al., 2014).

Os dados de realização de cultura e TS foram capturados através de um *software* que abriga dados laboratoriais, denominado TB Notes. Esse *software* está instalado nos dois laboratórios de referência do estado do ES para realização de cultura e TS: o laboratório de micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI-UFES) e

o Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (LACEN-ES). Ambos são certificados para realização desses procedimentos, e o LACEN-ES está sob a supervisão do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF-RJ), referência nacional para a realização de TS para fármacos antituberculose de primeira e de segunda linha.

O registro e o acompanhamento dos casos são realizados, basicamente, através de dois sistemas nacionais de informação. O primeiro, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), criado em 1990, tem como objetivo fornecer informações para análise do perfil da morbidade, sendo o principal instrumento no país para a coleta e análise de dados nacionais de TB. O segundo é o Sistema de Informação para Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB), um sistema *online*, complementar ao SINAN, implantado nas principais unidades de referência secundárias e terciárias do país, e tem como objetivo principal gerir tanto a distribuição e dispensação dos medicamentos quanto as informações sobre morbidade de casos especiais de TB, dentre eles os que apresentam qualquer tipo de resistência (monorresistência, polirresistência, multirresistência, ou resistência extensiva) aos fármacos antituberculose. Ambos são gerenciados pelo Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2011; BARTHOLOMAY et al., 2014).

Foram considerados casos os indivíduos com diagnóstico de TBMDR, ou seja, aqueles que possuíam cultura positiva, tipificação para *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) e resultado de teste de sensibilidade (TS) aos fármacos antituberculose resistentes a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H). Todos apresentavam localização pulmonar, notificação no SINAN ou no SITETB entre os anos de 2002 e 2012.

Para a seleção dos controles foi constituída, através de números gerados por computador, uma amostra sistemática de indivíduos portadores de TB pulmonar, notificados no SINAN e sensíveis aos fármacos antituberculose de primeira linha (R, H, pirazinamida [Z], etambutol [E] e estreptomicina [S]). Essa amostra abrangeu indivíduos que realizaram o primeiro tratamento para TB num período semelhante ao do primeiro tratamento do caso de TBMDR (1993-2012), sem história de tratamento prévio para TB, com exame direto de escarro positivo, tratados com drogas de

primeira linha durante seis meses e que apresentaram, como desfecho final, alta por cura ou por completar o tratamento.

Foram selecionados 5 controles para cada caso, totalizando 420 indivíduos, pareados por sexo, faixa etária e ano do primeiro tratamento do caso de TBMDR. Indivíduos com diagnóstico de doença causada por micobactéria não tuberculosa (MNT) e não residentes no estado foram excluídos.

O exame microscópico direto de escarro foi realizado pelo método de Ziehl-Neelsen, e as culturas em meio sólido, pelos métodos Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa-Kudoh. Após um período máximo de 60 dias, foram utilizados métodos bioquímicos para identificação da espécie: agentes inibidores de crescimento para outras espécies de *Mycobacterium sp* (ácido-p-nitrobenzóico [PNB] a 500 µg/ml e, hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico a 2 µg/ml), teste da niacina e teste de redução do nitrato (BRASIL, 2008).

Os TS foram realizados com o emprego do método das proporções de Canetti com meio sólido ou do método automatizado BACTEC MGIT 960/BD com meio líquido (7H9 Middlebrook modificado). Para os TS realizados pelo método das proporções foram utilizadas as seguintes concentrações críticas de cada fármaco: H (0,2 mg/ml), R (40 mg/ml), E (2 mg/ml), S (4mg/ml) e Z (100 mg/ml). Para os TS realizados pelo método automatizado BACTEC MGIT 960/BD utilizou-se o kit SIRE, nas seguintes concentrações: 1.0 µg/ml de S; 0.1 µg/ml de H; 1.0 µg/ml de R; e 5.0 µg/ml de E. Para testar resistência a Z foi utilizado o kit PZA na concentração de 100 µg/ml (BRASIL, 2008).

Para o estudo das variáveis sociodemográficas e clínicas foram capturadas informações do SINAN e do SITETB. As seguintes variáveis foram analisadas: raça/cor (branco/não branco); anos de estudo (analfabeto/1 a 4 anos/5 a 8 anos/9 a 12 anos/12 anos e mais); se institucionalizado (sim/não); uso de álcool (sim/não); diabetes mellitus (sim/não); doença mental (sim/não); infecção pelo HIV (sim/não); exame radiológico do tórax (suspeito/normal); teste tuberculínico (não reator/reator fraco/reator forte); e tratamento diretamente observado (TDO).

Os bancos de dados SINAN e SITETB foram disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), e o TB Notes, pelo NDI-UFES. O relacionamento entre eles foi realizado avaliando-se caso a caso através da busca sistemática de três variáveis, na seguinte ordem: nome, nome da mãe e data de nascimento. A remoção de duplicidades do SINAN foi realizada previamente ao estudo, seguindo-se recomendações do MS, por técnicos da SESA-ES (BRASIL, 2007).

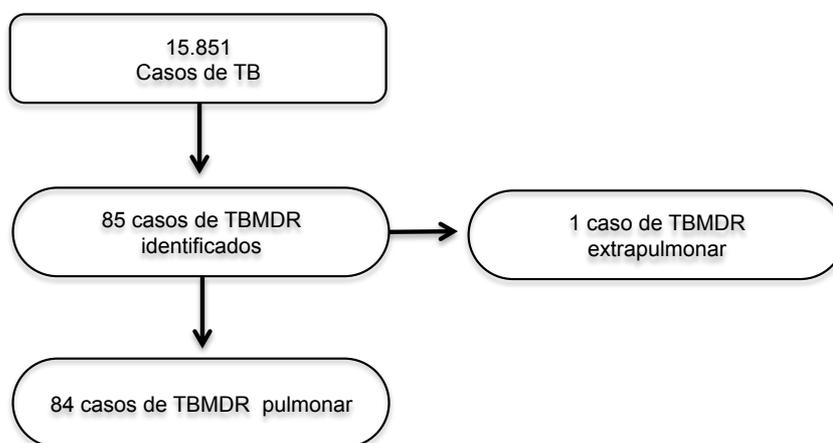
Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson; aquelas que se mostraram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na análise bivariada foram incluídas no modelo de regressão logística. A identificação de associações com a presença de TBMDR foi demonstrada através do cálculo do Odds Ratio (OR) ajustado, com intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 23.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo/UFES sob o número 201.111 e contou com o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Edital CNPq nº 014/2011/Universal / Processo 471890/20.

Resultados:

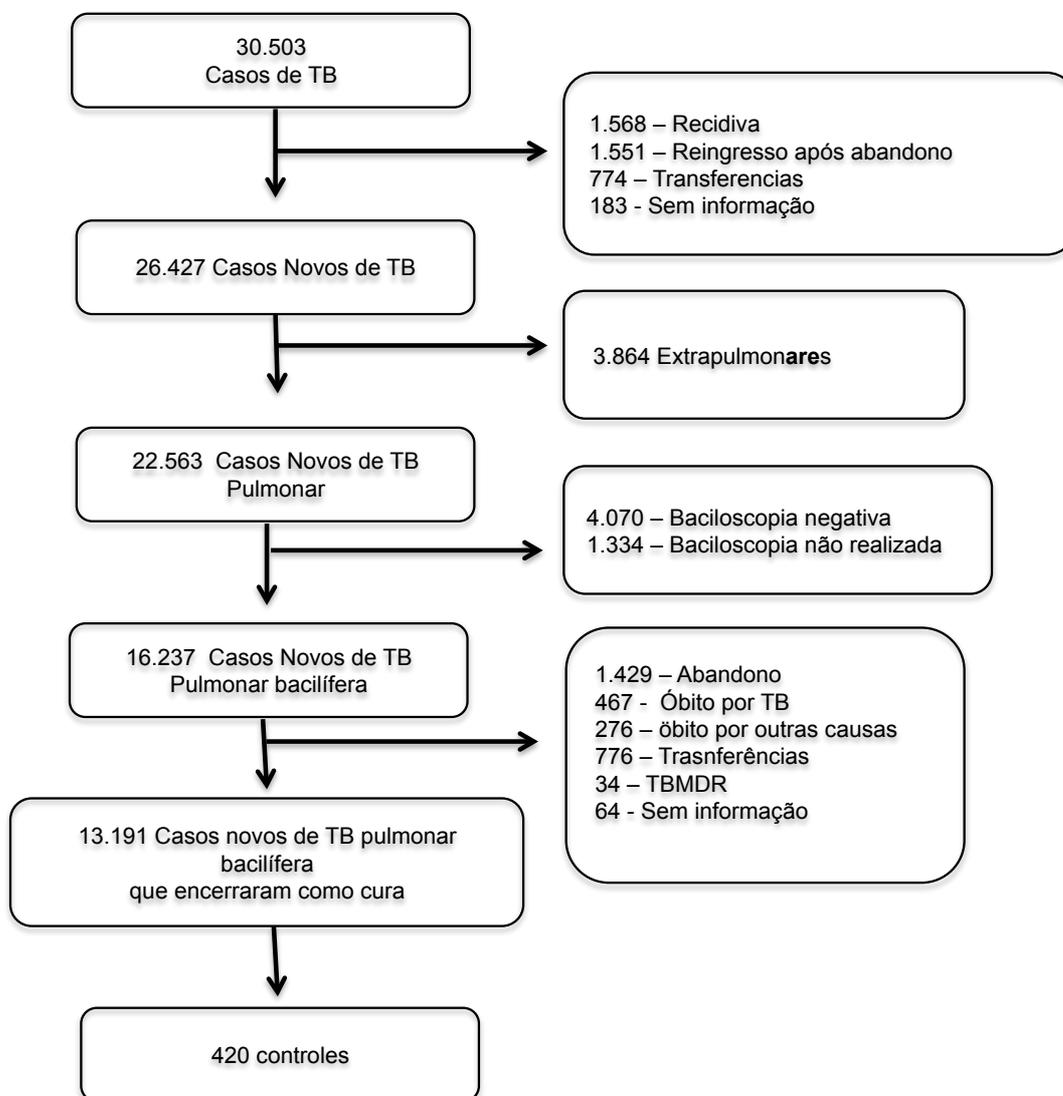
No período entre os anos de 2002 e 2012, 85 casos de TBMDR foram identificados a partir de dados laboratoriais. Um caso foi excluído por tratar-se de caso de TBMDR extrapulmonar. Oitenta e quatro (99%) eram casos de TBMDR pulmonar e foram incluídos na análise (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos casos de TBMDR notificados no SINAN e no SITETB-ES, 2002-2012



No período de 1993 a 2012 foram reportados no SINAN 30.503 casos de TB. Para seleção dos controles, seguindo os critérios pré-estabelecidos no estudo, foram identificados 13.191 indivíduos como possíveis casos de TB sensível aos fármacos de primeira linha, dos quais uma amostra de 420 indivíduos foi constituída para análise final (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma dos casos de TB sensíveis elegíveis como possíveis controles, ES, 1993-2012



O pareamento entre casos e controles garantiu homogeneidade entre os grupos de acordo com as seguintes variáveis: ano em que foi realizado o primeiro tratamento para TB entre os casos com TBMDR adquirida; sexo e faixa etária como demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição dos casos de TBMDR segundo o ano em que foi realizado o primeiro tratamento para TB, sexo e faixa etária; ES, 1993-2012

Ano do primeiro tratamento	Sexo												Total
	Masculino						Feminino						
	até 19 anos	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	≥ 60 anos	até 19 anos	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	≥ 60 anos	
1993		1											1
1994				1									1
1996							1						1
1998		1		1									2
1999					1								1
2000		1	1	1			1		1				5
2001	1	4	1					1					7
2002			3	4	2								9
2003	2	1	4					3				1	11
2004		2	2	3		1							8
2005	1		1	1								1	4
2006		2		2				1	1				6
2007	1		1	3	1				2	2			10
2008	1			2			1	1					5
2009	1		2		1	1							5
2010				1	1								2
2011		1	1	1									3
2012					1	1			1				3
Total	7	13	16	20	7	3	3	6	5	2	0	2	84

Fonte: SINAN, SITETB.

Na comparação entre os grupos foram observadas diferenças estatísticas para as variáveis raça/cor ($p = 0,009$); anos de estudo ($p = 0,000$); e tratamento diretamente observado (TDO) ($p = 0,000$). Quanto à presença das comorbidades etilismo, diabetes mellitus, doença mental e infecção pelo HIV, não foram observadas diferenças entre casos e controles. Também não se verificou diferença entre serem e não serem institucionalizados (Tabela 1).

Para análise multivariada foram incluídas no modelo de regressão logística as variáveis raça/cor e anos de estudo. Embora a distribuição da variável TDO tenha se mostrado estatisticamente diferente entre os grupos, o TDO ocorreu após o diagnóstico de TBMDR entre os casos.

Tabela 1 – Análise bivariada das características sociodemográficas e clínicas de indivíduos com TBMDR e sensíveis à drogas antituberculose, ES, 1993-2012

Características	Total	Casos		Controles		p-valor*
		N	%	N	%	
Raça-cor	394					
Branca		37	45	93	30	0,009
Não branca		45	55	219	70	
Anos de estudo	395					
até 7 anos		57	83	310	95	0,000
8 anos e mais		12	17	16	5	
Institucionalizado	225					
Sim		4	6	18	11	0,243
Não		61	94	142	89	
Uso de álcool	246					
Sim		34	45	64	37	0,244
Não		41	55	107	63	
Diabetes	210					
Sim		9	12	13	10	0,591
Não		66	88	122	90	
Doença mental	219					
Sim		3	4	9	6	0,488
Não		72	96	135	94	
HIV	332					
Sim		7	9	15	6	0,302
Não		69	91	241	94	
Raio X de tórax	439					
Suspeito		79	98	353	99	0,572
Normal		2	2	4	1	
Outra patologia		0	0	1	0	
Teste tuberculínico	95					
Não reator		0	0	9	12	0,157
Reator fraco		3	14	5	7	
Reator forte		19	86	59	81	
TDO	222					
Sim		62	87	84	56	0,000
Não		9	13	67	44	

RX - radiografia; TDO - Tratamento Diretamente Observado.

* Teste qui-quadrado de Pearson.

Na Tabela 2 estão os resultados da análise multivariada de regressão logística. Indivíduos brancos e com maior escolaridade têm mais chances de serem acometidos de TBMDR no ES que os não brancos e menos escolarizados; respectivamente, OR ajustado = 1,87 (IC 1,08-3,26; p = 0,026) e OR ajustado = 2,75 (IC = 1,21-6,25; P = 0,000).

Tabela 2 – Análise multivariada das características sociodemográficas associadas a TBMDR, ES 1993-2012

Características	p-valor	OR bruto			OR ajustado			
		OR	LI 95%	LS 95%	p-valor	OR	LI 95%	LS 95%
Raça-cor								
Branca	0,009	1,94	1,18	3,19	0,026	1,87	1,08	3,26
Não branca		1				1		
Anos de estudo								
até 7 anos		1				1		
8 anos e mais	0,001	4,08	1,83	9,08	0	2,75	1,21	6,25

OR – Odds Ratio (Razão de Chances); LI – Limite Inferior; LS – Limite Superior.

Discussão:

Este estudo foi conduzido para identificar fatores associados à TBMDR quando comparados a casos de TB sensível aos fármacos antituberculose de primeira linha. Nossos resultados demonstraram que, de forma independente, ser branco e apresentar maior grau de escolaridade está associado à ocorrência da doença no ES.

No entanto, os resultados aqui apresentados precisam ser vistos com cautela, dadas as limitações que o estudo apresentou. Dentre elas devemos destacar que cultura, tipificação e TS não são realizados para todos os casos novos de TB no país. Há recomendações formais definidas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), e o ES, como os demais estados brasileiros, segue tais recomendações, que incluem: casos de retratamento (recidiva e reingresso após abandono), falência, indivíduos infectados pelo HIV, população vulnerável (indígenas, indivíduos privados de liberdade e institucionalizados, população de rua e profissionais de saúde) e contatos conhecidos de casos de TB resistente (BRASIL, 2011).

Por esta razão, acreditamos que houve subnotificação de casos de TBMDR e que, pelo mesmo motivo, foram definidos critérios rígidos para a seleção dos indivíduos como controles, implicando menor número de variáveis disponíveis para análise. Outro fator limitante é que não tivemos subsídios suficientes para afirmar que todas as indicações para realização de TS foram de fato cumpridas. No entanto, devemos

considerar que, durante parte do período analisado, um esquema de resgate para os casos de falência operacional ao tratamento convencional da TB, denominado esquema III, foi utilizado sem a recomendação de realização de TS. Possivelmente o número de casos de TBMDR é maior (DALCOLMO, FORTES, FIUZA DE MELO, 1999; DALCOLMO, ANDRADE, PICON, 2007; SBPT, 2004).

Devemos ainda apontar a incompletude dos dados secundários, relatada com frequência nos estudos retrospectivos. Além disso, um aspecto que merece ser evidenciado é que os bancos de dados nacionais de controle da TB ainda abrigam um número limitado de possíveis variáveis explicativas tanto sociodemográficas quanto clínicas e epidemiológicas para análise nos estudos sobre resistência a múltiplos fármacos.

Como ponto positivo, devemos ressaltar o desenho de estudo proposto. Este permitiu eliminar o efeito “confundidor” do sexo e da idade nas análises realizadas, assim como conferir aos controles a mesma chance de se tornarem casos ao longo do tempo, uma vez que o pareamento também levou em conta um período semelhante de adoecimento entre casos e controles (ROTHMAN, GREENLAND, LASH, 2008).

A associação da cor branca com a TBMDR é contrastante com os resultados da maioria dos estudos realizados tanto no Brasil como em outras regiões do mundo; conforme tais resultados, a cor não branca é prevalente entre os casos de TB e também de TBMDR (FAUSTINI, HALL, PERUCCI, 2006; DALTON et al., 2012; AHUJA et al., 2012; MOR et al., 2014). Não encontramos na literatura dados que demonstrassem essa associação assim como com maior grau de escolaridade (mais de 8 anos de estudo). Situação semelhante foi descrita por Gomes et al. (2013), que encontraram as mesmas variáveis como fator de risco para a ocorrência de TB extrapulmonar no ES e também no Brasil. Este último estudo demonstrou que 45,2% dos casos notificados no SINAN com diagnóstico de TB extrapulmonar eram de indivíduos brancos, e 37,6% tinham mais de 8 anos de estudo (GOMES, 2013).

Ainda devemos considerar que a variável avaliada “Raça/cor” nos SI sobre TB (SINAN e SITETB) é um dado baseado no autorrelato dos pacientes e que sofre

interferência direta da percepção do indivíduo sobre sua cor, assim como sua posição na sociedade, entendendo que esta variável é uma *proxy* da condição socioeconômica do indivíduo.

Por outro lado, merecem adequada atenção os resultados de um estudo recente publicado por Smith et al. (2014) com dados de 67.547 pacientes na Inglaterra, País de Gales e Norte da Irlanda, que identificaram a cor branca, dentre outros, como importante fator de risco para intolerância aos fármacos antituberculose (OR 1,97 [IC 1,67-2,33]). A prevalência foi de 1,28% (868/67.547). Outro resultado apontado no estudo foi que a intolerância às drogas aumentava as chances de não completar o tratamento para TB em 5 vezes (OR 4,95; IC 4,05-6,05; $p < 0,001$). No entanto, estes achados não foram relacionados à ocorrência de TBMDR. Por sua vez, Zhang et al. (2016), em um estudo realizado na China, demonstraram essa associação. A presença de eventos adversos ocasionados pelos medicamentos antituberculose foi um importante fator associado para TBMDR (OR 2.39; IC 1,40-3,26; $p < 0,011$).

A intolerância aos fármacos antituberculose, via de regra, acaba por ocasionar irregularidades durante o tratamento, podendo até motivar a descontinuidade deste. Esses achados reforçam a abordagem teórica de que a seleção de mutantes resistentes é resultado de vários ciclos de morte (quando a população bacteriana é exposta aos medicamentos) e crescimento bacteriano (quando os medicamentos são interrompidos), aumentando a possibilidade de acúmulo de mutações individuais de diversos genes independentes, contribuindo para o surgimento de cepas multidroga resistentes (MITCHISON, 1998; BARROSO, 2003).

De qualquer forma, essas possibilidades devem ser mais bem investigadas em nossa casuística, não sendo possível nenhuma inferência a esse respeito com os dados aqui apresentados, o que indica a necessidade de estudos prospectivos que permitam a inclusão de maior número de variáveis, facultando, assim, melhor explicação desses achados.

Não encontramos diferenças estatísticas na distribuição das comorbidades uso de álcool, diabetes mellitus e doença mental entre casos e controles. Apesar de o uso do álcool entre os pacientes portadores de TB ser frequentemente mencionado na

literatura (REHM et al., 2009), associado tanto a desfechos desfavoráveis no tratamento (DURASAMY et al., 2014) quanto à ocorrência de TBMDR (BARROSO et al., 2003; LÖNNROTH et al., 2008), não encontramos essa associação. O mesmo ocorreu em relação a diabetes mellitus, doença mental e indivíduos institucionalizados, corroborando outros estudos em que essa associação também não foi verificada (BARROSO et al., 2003; SINGLA et al., 2006; DALTON et al., 2012).

A associação entre infecção pelo HIV e TBMDR também é controversa na literatura. Alguns estudos identificaram essa associação (WEYER et al., 2007; MOR et al., 2014), ao passo que outros trabalhos, resultados de revisões sistemáticas e metanálise, não encontraram a infecção pelo HIV como fator determinante para o adoecimento por TBMDR (SUCHINDRAN, BROUWER, VAN RIE, 2009; ZIGNOL et al., 2012). Em nossos resultados essa associação também não se confirmou. A taxa de coinfeção TB/HIV entre os casos de TBMDR no ES não difere da que se observa para os casos de TB, respectivamente 9% e 8,4% . De modo geral, a coinfeção no país é baixa se comparada à de outros países, como a da África do Sul (WHO, 2015). Para os casos com TBMDR, o país apresentou taxa de coinfeção de 12,9%, e o percentual de testagem para o HIV foi de 83%, muito superior ao que se observa nos casos de TB (68,9%) (BRASIL, 2016).

Quanto à realização do TDO, observou-se uma proporção significativamente maior entre os casos de TBMDR do que entre os controles sensíveis. Em princípio, o TDO deveria ser ofertado para todos os casos de TB positivos ao exame direto de escarro com a finalidade de interromper precocemente a cadeia de transmissão da doença, além de encorajar a adesão ao tratamento com vistas à cura (BRASIL, 2011). Neste caso, houve uma preocupação maior com os casos resistentes, seguramente pela possibilidade de transmissão entre a população e para evitar que possíveis descumprimentos ao longo do tratamento ocorressem, caso contrário, facilmente se traduziriam em insucesso.

Conclusão:

A identificação de fatores de risco nem sempre é uma tarefa fácil, especialmente quando a fonte de dados é secundária. No entanto, reconhecemos que qualquer esforço nesse sentido é de grande valor; de um lado porque permite nortear e alertar os profissionais de saúde sobre os fatores que podem indicar mau prognóstico, por outro porque é através dessas análises que se procura qualificar os bancos de dados já existentes.

Estudos prospectivos devem ser realizados para melhor elucidação dos fatores associados à TBMDR no ES. A ampliação do diagnóstico das formas resistentes de TB para a rede básica de saúde é salutar, além de contribuir para a qualificação dos profissionais de atuam na área.

Referências:

AHUJA, S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. **PLOS Medicine**, v. 9, n. 8, p. e-1001300, 2012.

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **J. Pneumol.**, v. 29, n. 2, p. 89-97, 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, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de informação de Agravos de Notificação – SinanNET: manual do sistema**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias / MS/SVS/DVE**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / MS/SVS/DVE**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim

- Epidemiológico. **Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública**. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016.
- DALCOLMO, M. P.; FORTES, A.; FIUZA DE MELO, F. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 70-77, 1999.
- DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K.N.; PICON, P. D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Rev. Saúde Pública**, 41 (Supl. 1), 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. www.thelancet.com, 2012.
- DURASAMY, K. et al. Does Alcohol Consumption during Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment Affect Outcome? A Population-based Study in Kerala, India. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 11, n. 5, p. 712-718, 2014.
- ESPINAL, M. A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n. 10, p. 887-893, 2001.
- FAUSTINI, 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.
- GOMES, T. et al. Extrapulmonary tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis strains and host risk factors in a large urban setting in Brazil. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e-74517, 2013.
- GOMES, T. **Tuberculose extrapulmonar: uma abordagem epidemiológica e molecular**. Dissertação de mestrado, Vitória, ES. Universidade Federal do Espírito Santo, 2013. 117p.
- GUNTHER, G. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. **Emerging Infectious Diseases**. v. 21, n. 3, p. 409-416, 2015.
- LÖNNROTH, K. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. **BMC Public Health**, 2008. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/147-2458/8/289>. Acesso em: 20/05/2016.
- 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.
- MITCHISON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.** v. 2, n. 1, p. 10-15, 1998.
- MOR, Z. et al. Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 18, n. 10, p. 1195-1201, 2014.

REHM, J. et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. **BMC Public Health**, v. 9, n. 450, 2009. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/450>.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S; LASH, T. L. **Modern Epidemiology**. 3. rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SBPT. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. Epidemiologia. **J. Bras. Pneumol.**, 30 (Supl. 1), 2004.

SINGLA, R. et al. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 10, n. 1, p. 74-79, 2006.

SMITH, C. et al. Incidence and risk factors for drug intolerance and association with incomplete treatment for tuberculosis: analysis of national case registers for England, Wales and Northern Ireland, 2001-2010. **Thorax**, v. 69, n. 10, p. 956-958, 2014.

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.

TEIXEIRA, L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n. 4, p. 321-328, 2001.

VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

WEYER, K. et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: results from a national survey. **SAMj**. v. 97, n. 11, p. 1120-1128, 2007.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. **WHO**, 2015.

ZHANG, C. et al. Determinantes of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. **BMC Public Health**, v. 16, n. 42, 2016.

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

4.4 ARTIGO 4

Análise das causas de óbito entre os casos de tuberculose multidroga resistente notificados no estado do Espírito Santo, Brasil

Analysis of the causes of death among cases of tuberculosis multidrug-resistant reported in Espírito Santo State, Brazil

Resumo:

Introdução: Vários fatores estão associados à ocorrência de morte entre indivíduos diagnosticados com tuberculose (TB); no entanto, poucos estudos têm demonstrado as causas mais comuns de morte entre os casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR). **Objetivos:** Descrever as causas de óbito entre os indivíduos notificados com TBMDR no ES. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo das principais causas de óbito entre os indivíduos notificados com TBMDR no ES entre os anos de 2002 e 2012. Os registros sobre TB foram extraídos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ou do Sistema de Informação sobre Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB). As informações sobre óbito foram buscadas no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). **Resultados:** Durante o período de estudo foram identificados 19 óbitos entre os casos notificados como TBMDR, sendo 6 por TB ou sequelas da TB e 13 por outras causas que não a TB ou suas sequelas. Entre os óbitos cuja causa básica foi a TB ou sequela da TB, a maior frequência de menções para causas associadas foi o registro de doenças do aparelho respiratório, (83,3%), seguido por sintomas, sinais e achados anormais (50%), e doenças do aparelho digestivo (33,3%). Na análise dos óbitos em que a TB ou sequelas da TB não apareciam como causa básica as doenças circulatórias apareceram em primeiro lugar (30,7%); seguidas pelas neoplasias (23,0%); e, em terceiro lugar, a infecção pelo vírus HIV e causas externas (15,3%). **Conclusão:** Os resultados apresentados reforçam os de outros estudos demonstrando a gravidade e

o alto grau de comprometimento pulmonar entre os casos diagnosticados com TBMDR.

Palavras-chave: Tuberculose; Mortalidade; Causas múltiplas; Análise de sobrevivência.

Introdução:

Dos 22 países que concentram 80% da carga global de TB, o Brasil ocupa a 18ª posição em número absoluto de casos. Em 2014 foram registrados no país 67.966 casos novos de TB, correspondendo à incidência de 33,5/100 mil habitantes e 4.374 óbitos, em que a TB apareceu como causa básica, registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2015; 2016; WHO, 2015). No *ranking* dos estados brasileiros com maior coeficiente de incidência de casos de TB, o Espírito Santo está em 12º lugar, com 28,6/100 mil habitantes, e em 9º lugar dentre os estados com o maior coeficiente de mortalidade por TB, com 2/100 mil habitantes (IBGE, 2015; BRASIL, 2015; 2016).

São vários os fatores associados à ocorrência de morte entre os indivíduos diagnosticados com TB. Em um estudo abrangente de revisão sistemática realizado por Waitt e Squire (2011), a infecção pelo HIV, a presença de comorbidades não infecciosas, o exame direto de escarro positivo, a desnutrição, o abuso de álcool, a doença cavitária no exame radiológico do tórax e a resistência aos fármacos antituberculose foram identificados como importantes fatores de risco. No Brasil alguns estudos têm apontado a idade avançada, o sexo masculino, a infecção pelo HIV, o baixo nível educacional, o abuso do álcool e as doenças mentais como fatores de risco para a morte entre os pacientes notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (DUARTE et al., 2008). No entanto, poucos estudos têm demonstrado as causas mais comuns de morte entre os casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR) (BLÖNDAL et al., 2013).

Este estudo teve como objetivos analisar as causas de morte entre os indivíduos notificados com TBMDR no ES.

Metodologia:

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo dos casos de TBMDR notificados no ES entre os anos de 2002 e 2012. Foram considerados casos indivíduos diagnosticados com TBMDR e que morreram por TB ou sequelas da doença. Os casos de TBMDR foram confirmados por cultura positiva de escarro para *Mtb* e teste de sensibilidade (TS) resistente a pelo menos rifampicina (R) e isoniazida (H), de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2015).

As culturas para *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) foram realizadas em meio sólido Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa-Kudoh. Para identificação da espécie foi utilizado um método bioquímico convencional, e os TS foram realizados pelo método das proporções de Canetti ou pelo método automatizado BACTEC MGIT 960/BD (BRASIL, 2008). As culturas foram realizadas pelos dois laboratórios de referência do estado: o Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (NDI-UFES) e o Laboratório Central do Estado do Espírito Santo (LACEN/ES). Os Testes de Sensibilidade (TS) foram realizados pelo LACEN-ES, que está sob a supervisão do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF-RJ), referência nacional para a realização deste procedimento. Todos os indivíduos foram notificados no SINAN ou no Sistema de Informação sobre Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) entre os anos de 2002 e 2012.

Os registros sobre TB oriundos do SINAN ou do SITETB foram relacionados com os do SIM do período de 2002 a 2014. Para o relacionamento entre os bancos de dados foi feita uma busca caso a caso, de forma sistemática, utilizando-se três variáveis na seguinte ordem: nome, nome da mãe e data de nascimento. Os bancos de dados secundários foram fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), e a remoção de duplicidades do SINAN foi realizada,

previamente ao estudo e seguindo recomendações do Ministério da Saúde, por técnicos da SESA-ES (BRASIL, 2007).

Foram considerados óbitos por TB os relacionados à doença e seus efeitos tardios (sequelas), ou seja, que tiveram como causa básica ou associada os seguintes códigos na Declaração de Óbito (DO) (linhas A, B, C, D e II) A15 a A19 e B90, de acordo com a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Foi considerada ainda como causa associada à TB a representada pelo código B20.0, doença pelo HIV resultando em TB (OMS, 1997). Os óbitos sem menção de TB foram aqueles em que a TB ou sequelas da doença não apareceram em nenhuma das linhas da DO.

Todas as causas de morte registradas na DO foram consideradas, mas apenas uma única causa associada por indivíduo foi contabilizada quando havia mais de uma menção à mesma categoria correspondendo ao mesmo capítulo da CID-10, evitando-se a repetição pela mesma classificação. Assim, depois de totalizado o número de menções para diferentes categorias ou subcategorias, foi dividido pelo total de óbitos, tanto para a causa básica quanto para a causa associada (ROCHA et al., 2015). Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 23.

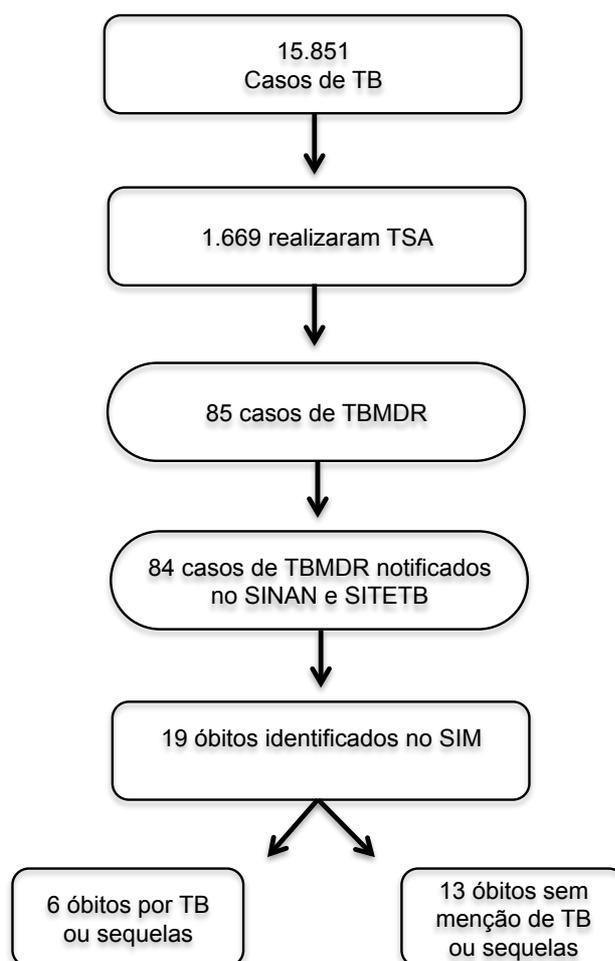
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo/UFES, sob o número 201.111, e contou com o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Edital CNPq nº 014/2011/Universal / Processo 471890/20.

Resultados:

Entre os anos de 2002 e 2012 foram notificados no SINAN do ES 15.851 casos de TB. Destes, 1.669 realizaram TS, e 85 indivíduos receberam diagnóstico de TBMDR, dos quais, 84 foram notificados nos sistemas de informação sobre TB (SINAN e SITETB). Dentre os indivíduos notificados com TBMDR verificou-se a ocorrência de

19 óbitos, sendo 6 por TB ou sequelas da TB e 13 por outras causas que não a TB ou suas sequelas (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos óbitos entre os casos de TBMDR notificados no SINAN e no SITETB, ES, 2002-2012



Entre os óbitos cuja causa básica foi a TB ou sequelas da TB, a maior frequência de menções para causas associadas foi o registro de doenças do aparelho respiratório, (83,3%) em especial broncopneumonia e insuficiência respiratória. O segundo maior número de menções entre os casos de TBMDR foi o de sintomas, sinais e achados anormais (50%), seguido pelo de doenças do aparelho digestivo (33,3%). Em quarto

lugar, as doenças infectoparasitárias, doenças endócrinas e doenças do aparelho circulatório (16,6%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Causas associadas quando a Tuberculose (TB) ou a sequela por TB era a causa básica na Declaração de Óbito (DO), Espírito Santo, 2002-2014

Causas associadas de óbito*	TBMDR N = 6	
	N	%
Doenças infectoparasitárias (A00-B99)	1	16,6
Septicemia (A419)	1	
Doenças Endócrinas (E00-E90)	1	16,6
Desnutrição (E40-E46)	1	
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	1	16,6
Arritmia cardíaca (I49)	1	
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	5	83,3
Broncopneumonia (J180)	1	
Insuficiência respiratória (J969)	4	
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	2	33,3
Apendicite aguda com peritonite generalizada (K350)	1	
Cirrose hepática alcoólica (K703)	1	
Sintomas, sinais e achados anormais (R00-R99)	3	50,0
Parada cardíaca (R092)	3	
Total de menções	13	NC

* De acordo com os capítulos da CID 10.

** Calculado com base no total de óbitos.

NC: não calculado.

Na análise dos óbitos em que a TB ou sequelas da TB não apareciam como causa básica, encontramos para os casos de TBMDR as doenças circulatórias em primeiro lugar, com 30,7%; seguidas pelas neoplasias, com 23,0%; em terceiro lugar, a infecção pelo vírus HIV e causas externas, com 15,3%; e em quarto lugar, as doenças dos aparelhos respiratório e digestivo, com 7,8% (Tabela 2).

Tabela 2 – Causas básicas quando não havia menção de Tuberculose (TB) ou sequela por TB na Declaração de Óbito (DO), Espírito Santo, 2002-2014

Causas básicas de óbito*	TBMDR N = 13	
	N	%
Doenças infectoparasitárias (A00-B99)	2	15,3
Doença pelo HIV resultando em doenças infecciosas e parasitárias (B20)	2	
Neoplasia e tumores (C00-D48)	3	23,0
Neoplasias malignas do lábio, cavidade oral e faringe (C00-C14)	1	
Neoplasias malignas dos órgãos digestivos (C15-C26)	1	
Neoplasia da laringe (C32)	1	
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	4	30,7
Doenças isquêmicas do coração (I21, I25)	2	
Doenças cérebro-vasculares (I60-I69)	1	
Varizes dos membros inferiores (I83)	1	
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	1	7,8
Doença pulmonar obstrutiva crônica (J44)	1	
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	1	7,8
Pancreatite crônica induzida por álcool (K86)	1	
Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)	2	15,3
Total	13	100

* De acordo com os capítulos da CID 10.

Não houve menção de óbito por causa associada à TB com o código B20.0. (Doença pelo HIV resultando em tuberculose).

Discussão:

O principal objetivo deste estudo foi analisar as causas de morte entre os indivíduos notificados com TBMDR no ES.

Antes de iniciarmos esta discussão, devemos comentar algumas limitações observadas durante a realização deste estudo. A primeira delas diz respeito à grande chance de subnotificação de casos de TBMDR, uma vez que a realização dos TS no Brasil não é uma rotina nos serviços de saúde para identificação de casos resistentes aos fármacos antituberculose. Em princípio, os TS são solicitados

mediante indicação estabelecida nas diretrizes para o tratamento da TB no país. Tais indicações incluem casos de retratamento (recidiva e reingresso após abandono), falência, indivíduos infectados pelo HIV, população vulnerável (indígenas, indivíduos privados de liberdade e institucionalizados, população de rua e profissionais de saúde) e contatos conhecidos de casos de TB resistente (BRASIL, 2011).

Outra dificuldade diz respeito à comparabilidade entre os estudos sobre mortalidade. Muitos são realizados apenas com dados secundários obtidos dos sistemas de informação que abrigam dados sobre TB, como o SINAN, por exemplo (DUARTE et al., 2008). Em geral, esses estudos registram apenas as mortes ocorridas durante o desenrolar do tratamento, não considerando as ocorridas após a perda de seguimento dos casos notificados; portanto, subestimam a mortalidade entre os pacientes diagnosticados com a doença. Ao passo que outros trabalhos são realizados a partir de um *linkage* ou relacionamento com outras bases de dados que registram eventos vitais, como o SIM, o que permite maior tempo de seguimento, retratando melhor o impacto da doença sobre a mortalidade (SELIG et al., 2010; BARTHOLOMAY, 2014; ROCHA et al., 2015).

Além disso, os estudos baseados nos registros sobre mortalidade podem diferir em seus resultados, dependendo da escolha do critério a ser considerado na pesquisa para a definição de óbito, podendo ser causas múltiplas de morte (causa básica + causa associada) ou apenas causa básica, definida como: doença ou afecção que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal (LAURENTI, BUCHALLA, 2000; ISHITANI, FRANÇA, 2001).

Essa diferença foi demonstrada por Santo (2006) na análise dos óbitos por TB no Rio de Janeiro entre 1999 e 2001. O resgate do número de mortes em que a TB apareceu como causa associada aumentou o valor do coeficiente de mortalidade, em média, em 40% em relação ao coeficiente calculado apenas com base na causa básica de morte.

Posto que os estudos baseados nas causas múltiplas de morte proporcionam maior entendimento do complexo causal no conjunto de eventos que contribuíram para o óbito (ISHITANI, FRANÇA, 2001; SANTO, 2006), devemos considerar que continuam restritos apenas ao fenômeno saúde–doença, deixando de lado outros fatores contribuintes de fundamental importância, como, por exemplo, questões socioculturais, ambientais, políticas e de acesso aos serviços de saúde, que certamente atuam em menor ou em maior escala na determinação sobre desfecho final, a morte (LAURENTI, BUCHALLA, 2000; ROCHA, 2013).

Como ponto forte devemos destacar a utilização de uma base de dados de registros vitais, na qual os óbitos são codificados de acordo com a CID-10, como tem sido recomendado pela OMS para o estudo de possíveis subnotificações possibilitando a comparabilidade entre os estudos internacionais. O SIM contribuiu para a qualificação das informações sobre o encerramento de casos nos sistemas de informação sobre tuberculose (WHO, 2015).

Outro ponto positivo foi a inclusão das mortes relacionadas aos efeitos tardios da TB. Muitas mortes ocorrem devido a complicações residuais da doença quando o processo infeccioso foi curado e não está mais ativo (SANTO, 2006). Isso nos permitiu identificar de forma mais abrangente e adequada a extensão da doença sobre a mortalidade, especialmente entre os casos de TBMDR, em que o tempo de doença possivelmente foi maior, visto que a maioria apresenta história de múltiplos tratamentos para a TB.

Nossos resultados demonstraram que, quando se verificou que a TB ou seus efeitos tardios (sequelas) eram a causa básica de morte, a maior frequência de menções para causas associadas foi o registro de doenças do aparelho respiratório entre os indivíduos com diagnóstico de TBMDR. Este resultado demonstra estreita relação com a doença e seu grau de comprometimento, possivelmente com maior gravidade. O segundo maior número de menções foi o de sintomas, sinais e achados anormais, seguido pelo de doenças do aparelho digestivo; possivelmente todos estes achados tenham contribuído para o agravamento do quadro clínico, culminando no desfecho fatal. Resultados semelhantes foram descritos por Rocha et

al. (2015) em um estudo recente que avaliou uma coorte de pacientes portadores de TB no município do Rio de Janeiro.

Quando a TB ou as sequelas da doença não eram a causa básica da morte entre os pacientes com TBMDR, observamos a maior frequência de óbitos relacionados às doenças do aparelho circulatório e às neoplasias. De modo geral, não diferem do padrão de mortalidade da população geral do estado do ES (DATASUS, 2016). Este mesmo resultado foi descrito por Bartholomay et al. (2014) para os casos de TB notificados no país entre 2008 e 2009 no SINAN quando a TB também não era a causa básica de morte. No entanto, chamam a atenção os tipos de neoplasias identificadas: neoplasia maligna do lábio, cavidade oral e faringe e neoplasia dos órgãos digestivos e da laringe, todas apresentando uma relação estreita com o consumo de álcool e fumo, assim como os casos de TBMDR adquiridos (BARROSO et al., 2003; WAITT, SQUIRE, 2011; DALTON et al., 2012). Sobre este aspecto, é possível que o diagnóstico de TB estivesse subnotificado.

Embora a infecção pelo HIV seja comumente citada como importante fator de risco, nos estudos de mortalidade entre os pacientes notificados por TB (WAITT, SQUIRE, 2011) ela não foi mencionada como causa associada de óbito para TB. Entre as causas básicas, quando não havia menção de TB ou sequela de TB, a doença pelo HIV foi citada em 2 dos 13 casos de TBMDR. Não foi a ocorrência mais prevalente, corroborando os dados de que a coinfeção TB/HIV no ES é baixa (8,4%) se compararmos a realidade do ES com a de outros estados brasileiros (BRASIL, 2016).

Este resultado suscita a possibilidade de recidiva entre os casos avaliados. Isto se deve em razão da extensão, maior gravidade da doença e menor efetividade do tratamento comparado aos casos sensíveis de TB. No entanto, para melhor elucidação dessa hipótese, estudos baseados em biologia molecular, como a análise do polimorfismo de fragmentos do DNA-RFLP IS6110 (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) podem ser úteis em demonstrar se os óbitos registrados após a cura foram casos de adoecimento por reativação de um foco endógeno ou por reinfeção exógena.

Conclusão:

Os resultados apresentados reforçam os de outros estudos demonstrando a gravidade e o alto grau de comprometimento pulmonar entre os casos diagnosticados com TBMDR.

A vinculação entre as bases de dados SINAN, SITETB e SIM foi de grande valia e deve ser realizada de forma rotineira nas atividades de vigilância da TB, como vem sendo demonstrado por vários autores brasileiros.

A utilização da classificação dos óbitos segundo causas múltiplas de morte melhorou a qualidade das informações sobre a mortalidade assim como a inclusão das sequelas de TB, especialmente no estudo dos casos de TBMDR.

Referências:

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J. Pneumol.*, v. 29, n. 2, p. 89-97, 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, 2014.

BLÖNDAL et al. Overall and cause-specific mortality among patients with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 17, n. 7, p. 961-968, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SinanNET: manual do sistema. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 46, n. 9, p. 1-19, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016.

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. *www.thelancet.com*, 2012.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <http://www.datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>, acessado em 18/jun/2016.

DUARTE, E. C. et al. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case-control study with secondary data. *J. Epidemiol. Community Health*, v. 63, p. 233-238, 2008.

ISHITANI, L.M.; FRANÇA, E. Uso das causas múltiplas de morte em Saúde Pública. *IESUS*, v. 10, n. 4, p. 163-175, 2001.

LAURENTI, R.; BUCHALLA, C. M. A elaboração de estatísticas de mortalidade segundo causas múltiplas. *Rev. Bras. Epidemiol.*, v. 3, n. 1-3, p. 21-28, 2000.

LEFEBVRE, N.; FALZON, D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur. Respir. J.*, v. 31, p. 1256-1260, 2008.

LOW et al. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 13, n. 3, p. 328-334, 2009.

OMS. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. CID-10. Tradução Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. v. 1, 5. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1997.

PINHEIRO, R. S.; ANDRADE, V. L.; OLIVEIRA, G. P. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. *Cad. Saúde Pública*, v. 28, n. 8, p. 1559-1568, 2012.

REIS-SANTOS, B. et al. Prevalence and patterns of multimorbidity among tuberculosis patients in Brazil: a cross-sectional study. *Int. J. Equity in Health*, v. 12, n. 61, 2013.

ROCHA, M. S. et al. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad. Saúde Pública*, v. 31, n. 4, p. 709-721, 2015.

ROCHA, M. S. Fatores associados à sobrevivência em uma coorte de casos diagnosticados com tuberculose em um município de alta incidência [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da UFRJ, 2013.

SANTO, A. H. et al. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro entre 1999 e 2001. *J. Bras. Pneumol.*, v. 32, n. 6, p. 544-552, 2006.

SELIG, L. et al., 2010. Proposta de vigilância de óbitos por tuberculose em sistemas de informação. *Rev. Saúde Pública*, v. 44, n. 6, p. 1072-1078, 2010.

SHAH, N. S. et al. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA*, v. 300, n. 18, p. 2153-2160, 2008.

WAITT, C. J.; SQUIRE, S. B. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 15, n. 7, p. 871-885, 2011.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. WHO, 2015.

Capítulo 5

5. CONCLUSÕES:

Este estudo retrata o panorama da TB resistente e multidroga resistente no estado do ES. Os resultados aqui apresentados, por meio de diferentes abordagens metodológicas, evidenciam características sociodemográficas que reproduzem o perfil da TB no ES e também no Brasil. Quanto aos achados clínicos e epidemiológicos, são semelhantes aos descritos em países com alta carga da doença, como também é o nosso. Os fatores associados à ocorrência de casos resistentes de TB, história de tratamentos prévios e tabagismo devem ser observados na rotina dos serviços de saúde, e medidas adequadas precisam ser tomadas para evitar ou reduzir seus efeitos. Quanto a uma maior escolaridade e à cor branca entre os casos de TBMDR, devem ser levados em consideração mediante suspeita clínica da doença, e melhor investigados futuramente.

É fundamental a ampliação da oferta de cultura e TS, proporcionando maior capacidade diagnóstica para as formas de TB resistente no ES. O diagnóstico e o tratamento precoce devem impedir a circulação de cepas do *Mtb*, reduzindo assim o número de casos primários, além de ter maior impacto sobre a taxa de mortalidade. Os resultados apresentados reforçam os de outros estudos demonstrando a gravidade e o alto grau de comprometimento pulmonar entre os casos diagnosticados com TBMDR.

Intervenções de vigilância epidemiológica baseadas nos fatores de risco como nos casos de retratamento, busca e investigação de doença ativa entre contatos de casos de TB resistente devem ser estendidas para todas as unidades de saúde da atenção primária, para que se tornem mais efetivas. Da mesma forma, as estratégias de facilitação diagnóstica em áreas de maior concentração populacional devem manter-se associadas ao tratamento diretamente observado.

REFERÊNCIAS GERAIS

AHUJA, S. D. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. **PLOS Medicine**, v. 9, n. 8, p. e-1001300, 2012.

ARBEX, M. A. et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, p. 641-656, 2010.

BANERJEE, R. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1992-2006. **Clinical Infectious Disease**, v. 47, p. 450-456, 2008.

BARROSO, E. C. et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **J. Pneumol.**, v. 29, n. 2, p. 89-97, 2003.

BASIT, A. et al. Predictors of two months conversion in multidrug-resistant tuberculosis: findings from a retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e-93206, 2012.

BASTOS et al., 2014. 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.

BASU, S.; GALVANI, A. P. The transmission and control of XDR TB in South Africa: an operations research and mathematical modeling approach. **Epidemiol. Infect.**, v. 136, p. 1585-1598, 2008.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte 3 – principais resultados. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / MS/SVS/DVE. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais** / MS/SVS/DVDT. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose**. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 46, n. 9, p.1-19, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública**. MS/SVS. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016.

BRITO, R. C. et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 14, n. 1, p. 24-33, 2010.

CAMINERO, J. A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. **Lancet Infect. Dis.**, n. 10, v. 9, p. 621-629, 2010.

CANETTI, G. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. **Bull WHO**, 29: 565-578, 1963.

CANETTI, G. Present Aspects of bacterial resistance in tuberculosis. **Am. Rev. Resp. Dis.**, v. 92, n. 5, 1965.

CHUCHOTTAWORN C. et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among patients with pulmonary tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p, e-0139986, 2015.

COELHO, A. G. V. et al. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 760-766, 2012.

CROFTON, J.; MITCHISON, D. A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. **British Medical Journal**, v. 11, p. 1009-1015, 1948.

DALCOLMO, M. P.; FORTES, A.; FIUZA DE MELO, F. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 70-77, 1999.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K.N.; PICON, P. D. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. **Rev. Saúde Pública**, 41 (Supl. 1), 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. www.thelancet.com, 2012.

EKER, B. et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1700-1706, 2008.

FAUSTINI, 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.

FIÚZA-de-MELO, A. F. (Coord.). Tuberculose. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, v. 1, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 936-981.

FRIEDEN, T. R. et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, n. 8, p. 521-526, 1993.

GANDHI, N. R. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. **Lancet**, v. 368, p.1575-1580, 2006.

GANDHI, N. R. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p.1830-1843, 2010.

GARRIDO, M. S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 19, n. 5, 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.

HARGREAVES, J. R. et al. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. **American Journal of Public Health**, v. 101, n. 4, p. 654-662, 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados populacionais. Disponível em: www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=es Acesso em: 09/12/14.

JOSHI, R. et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. **PLoS Medicine**. v. 3, n. 12, p. e494, 2006.

KIM, D. et al. Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 178, p. 1075-1082, 2008.

KIM, D. H. et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**, v. 182, p. 113-119, 2010.

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

MACIEL, E. L. N. et al. Prevalence and incidence of Mycobacterium tuberculosis infection in nursing students in Vitória, Espírito Santo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 6, p. 469-472. 2005.

MACIEL, E. L. N. et al. Nosocomial Mycobacterium tuberculosis transmission among healthcare students in a high incidence region, in Vitória, State of Espírito Santo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 40, n. 4, p. 397-399. 2007.

MACIEL, E. L. N. et al. Tuberculose em profissionais de saúde: um novo olhar sobre um antigo problema. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, p. 83-90, 2009.

- MACIEL, E. L. N.; FREGONA, G.; DETTONI, V. V.; BIERRENBACH, A. L. Tuberculose. In: DUNCAN, B. B. (Org.). **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 1433-1454.
- MADRIAGA, M. G.; LALLO, U. G.; SWINDELLS, S. Extensively Drug-resistant Tuberculosis. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 10, p. 835-844, 2008.
- MARQUES, M. et al. Perfil de resistência de Mycobacterium tuberculosis no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 2, p. 224-231, 2010.
- 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. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. **Euro Surveill**, v. 12, n. 5, p. E070517 070511, 2007.
- MITCHISON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 2, n. 1, p. 10-15, 1998.
- MOR, Z. et al. Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 18, n. 10, p. 1195-1201, 2014.
- NACHEGA, J. B.; CHAISSON, R. E. Tuberculosis Drug Resistance: A Goal Threat. **Clinical Infectious Disease**, v. 36, Suplemento 1, p. 25-30, 2003.
- NHUNG, N. V. et al. The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Viet Nam. **Int. J. Tuberc. Lung D.**, v. 19, n. 6, p. 670-675, 2015.
- OLIVEIRA S. M. V. L. et al. Prevalência da infecção tuberculosa entre profissionais de um hospital universitário. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 15, n. 6, p. 1120-1124. 2007.
- ORENSTEIN, E. et al. Treatment outcome among patients with multidrug resistant tuberculosis: systematic review and meta analysis. **The Lancet infectious disease**, v. 9, n. 3, p. 153-161, 2009.
- OTERO, L. High Prevalence of Primary Multidrug Resistant Tuberculosis in Persons with No Known Risk Factors. **PLoS One**. v. 6, n. 10, e-26276, 2011.
- 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.
- PRADO, T. N. et al. Perfil epidemiológico dos casos notificados de tuberculose entre os profissionais de saúde no Hospital Universitário em Vitória (ES), Brasil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 8, 2008.

- RAVIGLIONE, M. C.; SNIDER, E. J.; KOCHI, A. Global Epidemiology of Tuberculosis: Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. **JAMA**, v. 273, n. 3, p. 220-226, 1995.
- REHM, J. et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. **BMC Public Health**, v. 9, n. 450, 2009. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/450>.
- SHAH, N. S. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. **JAMA**, v. 300, n. 18, p. 2153-2160, 2008.
- SBPT. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. Epidemiologia. **J. Bras. Pneumol.**, 30 (Supl. 1), 2004.
- SBPT. III Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. Epidemiologia. **J. Bras. Pneumol.**, 35 (10), 2009.
- SCATENA, L. M. et al. Dificuldades de acesso a serviços de saúde para diagnóstico de tuberculose em municípios do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 389-397, 2009.
- SILVA V. M. C. et al. Medical students at risk of nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. **Int. J. tuberc. Lung Dis.**, v. 4, n. 5, p. 420-426. 2000.
- SILVA V. M. C., CUNHA A. J. L. A., KRITSKI A. L. Risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 5, 2004.
- SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infectocontagiosas de Minas Gerais. **J. Bras. Pneumol.**, v. 32, n. 5, p. 430-437, 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.
- TEIXEIRA, L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 5, n. 4, p. 321-328, 2001.
- VELAYATI, A. A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. **Chest**, v. 136, n. 2, p. 420-425. 2009.
- VIEIRA, R. C. A. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.
- WEYER, K. et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: results from a national survey. **SAMj**, v. 97, n. 11, p. 1120-1128, 2007.

WHO, World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. **WHO/HTM/TB/2010**.

WHO. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf
Acesso em: 10 de maio de 2016.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. **WHO**, 2012.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. **WHO**, 2014.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. **WHO**, 2015.

YUEN, C. M. et al. Association between regimen composition and treatment response in Patients with multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. **PLoS Medicine**, v. 12, n. 12, p. e1001932, 2015.

ZHAO, Y. et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. **N. Engl. J. Med.**, v. 366, n. 23, p. 2161-2170, 2012.

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. 111-119D, 2012.

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE E EXTENSIVAMENTE RESISTENTE NO ESPÍRITO SANTO, BRASIL

Pesquisador: Ethel Leonor Noia Maciel

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08227412.4.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde ((CCS-UFES))

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 201.111

Data da Relatoria: 20/02/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte histórica dos casos de tuberculose previamente definidos como resistentes a rifampicina e isoniazida no Espírito Santo, entre os anos de 2002 e 2010 e será desenvolvido em três etapas: (a) a primeira corresponde à busca dos casos de tuberculose que tiveram teste de sensibilidade a drogas (TSA) realizados entre 2002 e 2010 pelo método das proporções, (b) a segunda parte refere-se à realização de novo TSA com drogas de primeira e segunda linhas e a coleta e análise dos dados dos casos identificados como sensíveis às todas as drogas e casos de TBMR e possivelmente XDR, e (c) a terceira fase a análise de sobrevivência.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever o perfil de resistência das cepas de Mycobacterium tuberculosis e a distribuição dos casos no Espírito Santo.

Objetivo Secundário:

Atualmente são registrados cerca de 9 milhões de casos novos de tuberculose (TB) a cada ano e 1,5 milhão de mortes. Outro aspecto que envolve a ocorrência de casos de TB e que tem chamado à atenção das autoridades internacionais, diz

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

respeito a casos de TB multi-droga resistente (TBMDR).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Nenhum

Benefícios:

Permitir o planejamento de ações para melhoria da vigilância por parte dos serviços de saúde, como a elaboração de um fluxograma que facilite o diagnóstico precoce, mapeamento extensivo dos novos casos, adoção de medidas de contenção da transmissão, na comunidade e principalmente entre profissionais de saúde. E também poder prever os fatores associados à existência de casos TBMR e XDR, e aqueles relacionados ao sucesso ou insucesso do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências determinadas na versão 1 foram atendidas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não consta

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Os membros do CEP aprovaram o parecer do relator.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



VITORIA, 20 de Fevereiro de 2013

Assinador por:
DANIELLE CABRINI MATTOS
(Coordenador)

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

[Informações Gerais](#)[Busca](#)[Instruções aos Autores](#)[Corpo Editorial](#)[Fale Conosco](#)[Submissão de Artigos](#)[Sair](#)

Avaliações e Comentários do editor

Utilize esta tela para consultar os artigos avaliados e os comentários do editor.

Comentário do Editor:

Data do comentário: 14/01/2016

Manuscrito nº 6688

Prezada Colaboradora Geisa Fregona Carlesso

Temos a satisfação de comunicar-lhe, em nome da Editoria Científica, que ao término da etapa do processo de avaliação por pares externos, seu manuscrito intitulado 'Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil.', em sua versão final, foi aprovado quanto ao mérito.

Na seqüência, seu manuscrito será encaminhado para a Equipe de Redação para ser preparado para publicação. Nessa etapa, a RSP se reserva o direito de fazer alterações e sugestões na redação científica, incluindo revisão gramatical e de estilo, visando a uma perfeita comunicação aos leitores. O manuscrito, com as alterações introduzidas, será encaminhado para sua revisão, assim como a versão em inglês.

Para ser efetivada a publicação do artigo, será imprescindível o envio do documento de Transferência de Direitos Autorais assinado por todos os autores e escaneado, por e-mail, para rspline@fsp.usp.br.

Solicitamos que aguarde nosso próximo contato na fase de preparo do manuscrito para publicação.

Agradecemos pela sua valiosa contribuição a esta Revista e esperamos continuar contando com outras contribuições de sua autoria.

Cordialmente,
Maria Teresinha Dias de Andrade
Executiva

Editora

Data: 14/01/2016

Nenhuma avaliação foi efetuada.

Avaliação não disponível para visualização.

[Logout](#)[:: voltar ::](#)