

**NILMA MARIA PÔRTO DE FARIAS CORDEIRO DE
MEDEIROS**

**CARACTERIZAÇÃO DA TUBERCULOSE RESISTENTE
NO ESTADO DA PARAÍBA ENTRE 2003 E 2013**

RECIFE/PE

2015

NILMA MARIA PÔRTO DE FARIAS CORDEIRO DE MEDEIROS



**CARACTERIZAÇÃO DA TUBERCULOSE RESISTENTE NO
ESTADO DA PARAÍBA ENTRE 2003 E 2013**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORIENTADORA

Prof^a. Dra. Vera Magalhães da Silveira

RECIFE/PE

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

M488c Medeiros, Nilma Maria Pôrto de Farias Cordeiro de.
 Caracterização da tuberculose resistente no estado da Paraíba entre
 2003 e 2013 / Nilma Maria Pôrto de Farias Cordeiro de Medeiros. – Recife: O
 autor, 2015.
 109 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Tuberculose pulmonar. 2. Tuberculose resistente a drogas. 3.
 Epidemiologia. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2015-021)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

NILMA MARIA PÔRTO DE FARIAS CORDEIRO DE MEDEIROS

No dia 05 de fevereiro de 2015, às 08h30, na Sala de Aula do PPGMEDTROP - no Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE -, os Membros Doutores: **a Profa. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes (Presidente da Banca - UFPE), a Profa. Dra. Lenilde Duarte de Sá (UFPB) e a Profa. Dra. Anne Jaquelyne Roque Barrêto (UFCG)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda **Nilma Maria Pôrto de Farias Cordeiro de Medeiros** sobre a sua Dissertação intitulada **“CARACTERIZAÇÃO DA TUBERCULOSE RESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA ENTRE 2003 E 2013”**, a qual foi orientada pela **Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira (UFPE)**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profa. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes

Prof Lenilde Duarte de Sá

Profa. Dra. Anne Jaquelyne Roque Barrêto

Aprovada
Aprovada
Aprovada

Profa. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes

Profa. Dra. Lenilde Duarte de Sá

Profa. Dra. Anne Jaquelyne Roque Barrêto



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Profª. Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Profª. Dra. Vera Magalhães da Silveira

CORPO DOCENTE

Profª. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes

Profª. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profª. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Dr. Fábio André Brayner dos Santos

Profª. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profª. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel

Profª. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profª. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Profª. Dra. Marli Tenório Cordeiro

Profª. Dra. Rejane Pereira Neves

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profª. Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Profª. Dra. Vera Magalhães da Silveira

Profª. Dra. Vláudia Maria Assis Costa

À Ciência e pela busca do conhecimento.

À minha filha, Ana Clara, pelo amor, paciência e compreensão.

Aos meus pais, José e Nivani, porto seguro.

Aos meus irmãos, Sandro, Alexsandro e Nizelba, sempre incentivadores.

Ao meu marido, Filipe, amor que nasceu, cresceu e floresceu durante o desenvolvimento desse estudo, e ao nosso filho Lucas, que está a caminho.

Agradecimentos

Ao Pai, pela vida e toda energia fornecida para concluir essa travessia, mais um degrau em direção ao Conhecimento.

À minha querida família, pela paciência em suportar as ausências, as frustrações, os cansaços, as alegrias e todos os sentimentos envolvidos nessa travessia.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e seus funcionários, pela acolhida e ensinamentos.

À Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira, pela confiança e preciosa orientação.

Aos meus colegas de travessia: Bernardino, Marcela e Clarissa, fomos "loucos" na estrada do conhecimento, com dias bons e dias ruins.

Aos demais colegas do Mestrado e Doutorado pela amizade e incentivo.

Agradeço, especialmente, a pessoa maternal de Dra. Ana Maria Ferreira de Paiva pelo apoio irrestrito nesse caminhar.

Às Enfermeiras da Pneumologia Sanitária do CHCF, Lúcia e Alecsandra, pela ajuda.

À Dra. Gerlânia Simplício, pela amizade e explicações.

Ao pessoal do SAME/CHCF, pelo apoio, ajuda e paciência.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho: muito obrigada!

“Está entre as condições que causam ulcerações dos pulmões e comumente se segue a uma fraqueza generalizada do corpo. Não é infreqüente que o pus coletado na cavidade do tórax forme um empiema, cujo humor acre ataca os pulmões, produzindo a Ptise. Nós não entendemos pelo nome Ptise todo tipo de consumpção, mas apenas àquela que se segue à úlcera do pulmão”.

François de le Boe (1679)

RESUMO

A tuberculose (TB) é a doença mais comum da humanidade. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde estimou nove milhões de novos casos e um milhão e meio de mortes decorrentes da doença. A rápida expansão da resistência aos fármacos antituberculose tem prejudicado o controle global da TB, constituindo um grave problema de Saúde Pública. No Brasil, a semelhança de outros países endêmicos, tem-se observado uma variabilidade na prevalência de resistência e no estado da Paraíba (PB) não há dados recentes e concisos. Dessarte, esse estudo objetivou verificar a prevalência de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos do esquema de primeira linha do tratamento da TB utilizados no Brasil e a frequência de fatores de risco - sexo, idade, tratamento prévio e ingesta alcóolica - em pacientes adultos com diagnóstico de TB pulmonar resistente (TBP), atendidos em serviço de referência na PB durante o período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013. Para obtenção dos dados, utilizou-se formulário padronizado, preenchido, retrospectivamente, a partir das informações contidas nos prontuários dos pacientes atendidos no período do estudo. Foram notificados 69 casos, com prevalência de 0,5%. Evidenciou-se 17,4% de mono, 14,5% de poli e 68,1% de multirresistência. A resistência à isoniazida (INH) mostrou-se importante, tanto isolada, quanto em associações; bem como e, principalmente, a TB multirresistente (TBMR). Perante os fatores de risco, o sexo masculino (73,9%), a faixa etária de 40 a 49 anos (46,4%), a realização de tratamento prévio (98,5%) e a ingesta alcóolica (57,4%) foram os de maior ocorrência. Todavia, não expressaram significância estatística no estudo realizado tendo a PB como cenário. O desfecho foi a cura para 44,9% dos casos; no entanto, o abandono ao tratamento foi considerável, principalmente para a TBP monorresistente (33,3%). As características sociodemográficas compreenderam: a cor da pele parda (68,5%), o estado civil casado (50,9%), o nível de instrução até o fundamental (67,3%) e a procedência do interior da PB (78,2%). Quanto à coinfeção com HIV/AIDS, ocorreu em 14,5%; no entanto, nesse grupo a TBMR, também, foi mais frequente. Desta feita, mais estudos são imprescindíveis no intuito de investigar genotipicamente a resistência da TB no estado da PB, visto que alguns estudos genéticos têm reportado mutações em cepas resistentes à rifampicina (RMP), estando associada a maior transmissibilidade e a resistência à INH tem sido associada com mutações de vários genes. Assim, correlacionando com outros estados e países a fim de colaborar com o enfrentamento da doença na busca do controle e cura extensiva a todos. Por outro lado, há necessidade de fortalecimento das ações do programa de controle da TB, tanto em nível estadual, quanto nos municípios.

Palavras chaves: Tuberculose pulmonar. Tuberculose resistente a drogas. Epidemiologia.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the most common disease of humanity. Currently, the World Health Organization estimated nine million new cases and a million and a half deaths from the disease. The rapid spread of resistance to antituberculosis drugs has undermined the global TB control, constituting a serious public health problem. In Brazil, as other endemic countries, it has been observed variability in the prevalence of resistance and the state of Paraíba (PB) no recent and accurate data. Thus, this study aimed to determine the prevalence of resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* to first-line drugs in TB treatment regimen used in the Brazil and frequency of risk factors - gender, age, prior treatment and alcoholic intake - in adults patients diagnosed with resistant pulmonary TB (PTB), treated on reference service in PB during the January 1, 2003 to December 31, 2013. To obtain the data, it used standardized form filled out retrospectively from the information contained in the medical records of patients seen during the study period. Were reported 69 cases, with a prevalence of 0.5%. Revealed a 17.4% to mono, 14.5% to poly and 68.1% to multidrug resistance. The isoniazid (INH) resistance was found to be important, both isolated, as in associations; as well as, and especially multidrug resistant TB (MDR-TB). In view of the risk factors, males (73.9%), the age group 40 -49 years (46.4%), the realization of previous treatment (98.5%) and alcoholic intake (57.4%) were the most frequent. However, did not express statistical significance in the study with the PB as a scenario. The outcome was the cure for 44.9% of cases; however, abandon to treatment was significant, particularly for mono resistant PTB (33.3%). The sociodemographic characteristics included: dark brown skin (68.5%), married status (50.9%), level of education up to primary (67.3%) and the origin from the interior of PB (78.2%). The co-infection with HIV/AIDS occurred in 14.5%; however, this group the MDR-TB also was more frequent. This time, more studies are essential in order to investigate genotypically the TB resistance in the state of PB, as some genetic studies have reported mutations in strains resistant to rifampicin (RMP) and are associated with increased transmissibility and INH resistance has been associated with mutations multiple genes. Thus, correlating with other states and countries to collaborate with coping with the disease in the search of control and extensive cure to all. On the other hand, there is need to strengthen the actions of the TB control program at the state level and in the municipalities.

Key words: Tuberculosis, pulmonary. Drug-resistant tuberculosis. Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Estimativa do número de casos de TBMR entre os casos de TBP oficialmente notificados em 2013	22
Figura 02 - Representação esquemática da parede celular micobacteriana	24
Figura 03 - Novos FATB em desenvolvimento	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Frequência de mutações de resistência aos FATB	26
Tabela 02 - Definição e categorização das variáveis	45
Tabela 03 - Casos notificados de TBP e os confirmados de TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013	50
Tabela 04 - Perfil de resistência aos FATB dos casos identificados de TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013	51
Tabela 05 - Distribuição da resistência aos FATB no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo os fatores de risco	52
Tabela 06 - Perfil sociodemográfico dos pacientes com TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo o gênero (n = 55)	55
Tabela 07 - Distribuição da resistência aos FATB no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo a coinfeção HIV/AIDS	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

antiTB	Anti-tuberculose
CHCF	Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga
CIMs	Concentrações inibitórias mínimas
CLS	Cicloserina
EM	Etambutol
ETH	Etionamida
EUA	Estados Unidos da América
FATB	Fármaco(s) antituberculose (s)
HIV	<i>Human immunodeficiency acquired</i> (vírus da imunodeficiência adquirida)
INH	Isoniazida
LACEN/PB	Laboratório Central do Estado da Paraíba
LFL	Levofloxacina
MS	Ministério da Saúde
OFL	Ofloxacina
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde / <i>World Health Organization</i>

OPAS/PAHO Organização Panamericana de Saúde / *Pan American Health Organization*

PB Paraíba

PZA Pirazinamida

RMP Rifampicina

SM Estreptomicina

SS Serviço (s) de saúde (s)

SUS Sistema Único de Saúde

TAA Tratamento autoadministrado

TB Tuberculose

TBP Tuberculose pulmonar

TBR Tuberculose resistente

TBMR Tuberculose multirresistente

TBXDR Tuberculose extensivamente resistente

TDO/DOTS Tratamento diretamente observado / *Directly observed treatment*

TZ Teridizone

SUMÁRIO

1	Introdução	16
2	Revisão da Literatura	19
	2.1 Epidemiologia	20
	2.2 Etiologia	23
	2.3 Resistência aos FATB	26
	2.4 Aspectos clínicos e sociais	32
	2.5 Diagnóstico	35
	2.6 Tratamento	37
	2.7 Prognóstico	40
3	Objetivos	41
	3.1 Objetivo geral	42
	3.2 Objetivos específicos	42
4	Metodologia	43
	4.1 Desenho do Estudo	44
	4.2 Local do estudo	44
	4.3 População da pesquisa	45
	4.4 Definição das variáveis e coleta de dados	45
	4.5 Limitações metodológicas	48
	4.6 Aspectos éticos	48
5	Resultados	49
6	Discussão	58
7	Conclusões	68

Referências	71
Apêndices	85
Termo de confidencialidade	86
Formulário para a coleta dos dados	87
Instruções aos autores	89
Artigo	92
Anexos	107

1. Introdução

1. Introdução

A tuberculose (TB) foi introduzida no Brasil pelos portugueses e missionários jesuítas, a partir de 1500 (RUFFINO-NETTO, 2002). Ao longo dos anos se perpetua no país, encontrando situações favorecedoras, tais como: desigualdades sociais, más condições de vida, dificuldade de acesso às ações dos serviços de saúde (SS) e aos bens públicos, dentre outros, configurando uma das principais doenças a ser enfrentada (MS, 2014). Nesse contexto e com o advento do tratamento, surgem os casos de resistência aos fármacos antituberculose (FATB).

A rápida expansão da resistência aos FATB tem prejudicado o controle global da TB (LIANG *et al.*, 2012), com aumento da morbidade e da mortalidade e favorecendo a transmissão da TB resistente na comunidade (GLER *et al.*, 2012). Ballesterio *et al.* (2014) reforçam essa assertiva ao relatarem que um dos desafios envolvendo a TB é o desenvolvimento de resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento (esquema inicial para o tratamento da TB), considerando-se uma ameaça aos avanços realizados para o controle da doença no mundo, uma vez que dificulta a prevenção e o tratamento, além de contribuir para o aumento da mortalidade. Patel *et al.* (2012) corroboram ao observarem na Índia que de todos os pacientes com TB, 14,1% tiveram mono ou multidroga resistência. Lomtadze *et al.* (2009) verificaram na República da Geórgia a ocorrência de 56% de resistência a pelo menos um FATB e 15% foram TB multirresistente (TBMR). Esses estudos evidenciam uma variabilidade na prevalência de resistência aos FATB no mundo, entendendo-se por prevalência o número total de casos existentes numa determinada população e num momento temporal.

Outrossim, a taxa de abandono ao tratamento da TB no Brasil é elevada (BRAGA *et al.*, 2012), o que resulta em risco de ocorrência de formas resistentes da doença e persistência da cadeia de transmissão. Diversas pesquisas descrevem fatores que podem contribuir para esse abandono e o consequente desenvolvimento de resistência aos FATB. Estudos de base populacional realizados em alguns países, a exemplo da República da Geórgia, Canadá e Espanha, identificaram os seguintes fatores de risco: retratamento, abuso do álcool, idade e o status de imigrante (LOMTADZE *et al.*, 2009; MONIRUZZAMAN *et al.*,

2006; SUAREZ-GARCIA *et al.*, 2009). Sen *et al.* (2012), em estudo tipo caso controle na Região Sudeste da Turquia, identificaram o nível socioeconômico baixo, tratamento prévio e diabetes como fatores predisponentes para TBMR. Ribeiro *et al.* (2012) observaram em serviço de referência no Recife/PE a ocorrência de abuso do álcool, tabagismo e retratamento nos pacientes com diagnóstico de TBMR.

No Brasil, também, tem se observado uma variabilidade na prevalência da TB resistente. Coelho *et al.* (2012), em estudo realizado em Santos/SP, encontraram uma prevalência de 15% de TBMR. Por outro lado, Aguiar *et al.* (2009) encontraram uma prevalência de 04,3% de TBMR em serviço de referência no Rio de Janeiro. Esses dados apontam uma diversificação na prevalência da mesma região - Sudeste. Quanto ao Nordeste do país, Barroso *et al.* (2001), em estudo realizado no Estado do Ceará, encontraram 27% de resistência a pelo menos uma droga e 17,7% de TBMR. Em estudo mais recente, realizado em Fortaleza/CE, Luiz *et al.* (2013) verificaram a ocorrência de 44,3% de resistência a pelo menos um FATB em amostras clínicas de pacientes com diagnóstico de TB pulmonar (TBP). Por outro lado, no Estado da Paraíba não há dados recentes e concisos acerca da resistência aos FATB. Nogueira *et al.* (2008) realizaram uma caracterização clínico-epidemiológico em João Pessoa/PB; contudo, esse estudo não evidenciou a prevalência, ou seja não quantificou a resistência aos FATB, e ficou restrito à capital do estado. Ademais, vários estudos foram desenvolvidos no estado contemplando a temática da TB, especialmente as vulnerabilidades sociais, o abandono, a estruturação dos SS, a gestão do cuidado da TB; entretanto, nenhum voltado especificamente ao levantamento dos tipos de resistência aos FATB (SÁ *et al.*, 2011; TRIGUEIRO *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2010).

Fundamentados nos dados quanto à diversidade na prevalência de TB resistente, a existência de fatores de risco conhecidos e a carência de dados até o momento no Estado da Paraíba, motivaram o desenvolvimento deste trabalho, objetivando verificar a prevalência de resistência aos FATB e a frequência de fatores de risco em serviço de referência para atendimento de TB resistente na PB, ou seja, no Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas Dr. Clementino Fraga (CHCF), no município de João Pessoa (capital do estado).

2. Revisão da literatura

2. Revisão da literatura

Seguem algumas considerações ao tema do estudo.

2.1 Epidemiologia

A TB é a doença mais comum da humanidade e foi descrita por Robert Koch em 1882, rendendo-lhe o Prêmio Nobel em 1905, com a seguinte declaração à época: “No futuro, a luta contra essa terrível praga da humanidade já não vai lidar com circunstâncias indeterminadas, mas com um parasita tangível, cujas condições de vida são na maior parte conhecida e pode ser investigada” (KOCH, 1932).

Keshavjee & Farmer (2012) citam que só 60 anos depois da descoberta da doença, em 1943, o primeiro agente antiTB eficaz foi isolado - a estreptomicina (SM). Embora muitos pacientes fossem curados, uma proporção substancial apresentava recaída, configurando resistência à SM (CROFTON & MITCHISON, 1948). Nesse mesmo ano, dois novos FATB foram introduzidos no mercado: tiacetazona e ácido paraminosalicílico, melhorando as taxas de cura. Outros FATB foram desenvolvidos: isoniazida (INH) - 1951, pirazinamida (PZA) - 1952, cicloserina (CLS) - 1952, etionamida (ETH) - 1956, rifampicina (RMP) - 1957 e etambutol (EM) - 1962 (KESHAVJEE & FARMER, 2012).

A RMP revolucionou o tratamento da TB. No entanto, o aparecimento de resistência foi rapidamente observado (MANTEN & VAN WIJNGAARDEN, 1969). A combinação de fármacos, principalmente RMP e INH, favoreceu a redução da resistência e, então, nasceu a poliquimioterapia como utilizada de forma efetiva.

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) estima que 1/3 da humanidade esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com mais de oito milhões de casos novos e três milhões de mortes decorrentes da doença por ano (WHO, 2012; MELO *et al.*, 2009). Diferente do que se imaginou nas décadas de 1960 e 1970, de que com a conquista de uma potente quimioterapia a doença tenderia a um efetivo controle, a TB recrudescceu em todo o mundo. Este recrudescimento foi facilitado por suas relações com a pandemia do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) a partir da década de 1980, pela ampliação da miséria das populações desfavorecidas em contraste com o aumento da longevidade nas mais desenvolvidas - todos rebaixadores de imunidade; contribuem,

também, para isso os movimentos migratórios, a progressiva diminuição dos investimentos no setor de saúde e a deterioração dos serviços de assistência pública (MELO *et al.*, 2009).

Apesar da disponibilidade de um tratamento barato e eficaz, a TB, ainda, é responsável por milhões de novos casos e mortes no mundo. A doença afeta desproporcionalmente as pessoas mais pobres, tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento (MS, 2014; WHO, 2014; ZUMLA *et al.*, 2013).

Em 2011, havia 8,7 milhões de novos casos de TB ativa no mundo (13% dos quais envolvendo a coinfeção com o HIV e 1,4 milhão de mortes, incluindo 430 mil mortes entre os infectados pelo HIV). Estima-se que havia 310 mil casos novos de TBMR entre os pacientes que foram relatados com TB em 2011. Mais de 60% desses pacientes estavam na China, Índia, Rússia, Paquistão e África do Sul (ZUMLA *et al.*, 2013; WHO, 2012; ZIGNOL *et al.*, 2012). Em 2013, foram estimados nove milhões de casos novos de TB e 1,5 milhão de mortes, incluindo 360 mil coinfectados pelo HIV (WHO, 2014). Esse contraponto evidencia aumento do número de casos novos e dos óbitos, com redução no número de óbitos em coinfectados pelo HIV. Todavia, a OMS (2014) estimou que 37 milhões de vidas foram salvas entre 2000 a 2013 por meio de diagnóstico e tratamento efetivos.

A TBMR, por convenção, uma doença causada por cepas de *M. tuberculosis* que são resistentes a RMP e INH simultaneamente, a espinha dorsal do tratamento de primeira linha, aflige cerca de 500 mil novos pacientes por ano (KESHAVJEE & FARMER, 2012). A resistência aos FATB tem sido estudada desde a década de 1940, no entanto apenas 0,5% das pessoas recém-diagnosticadas com TBMR recebem tratamento adequado e os que não o recebem continuam a alimentar a pandemia global de resistência, incluindo a maioria e, em algumas situações, todas das classes de medicamentos (UDWADIA *et al.*, 2012).

Dados sobre a TB resistente variam bastante entre as regiões do mundo, como evidencia a **Figura 01**. O Leste Europeu apresenta taxas elevadas de resistência do *M. tuberculosis*. No estudo de Lomtadze *et al.* (2009), realizado na República da Geórgia, contabilizando 1314 pacientes com TB, 56% apresentaram resistência a pelo menos um FATB e 15% foram TBMR. Em estudo realizado em Mumbai, Índia, Mistry *et al.* (2012) verificaram aumento nas taxas de TBMR, variando entre 24-30% para novos casos e 11-67% para retratamento. A China, também, possui número elevado de casos de TB. Liang *et al.*

(2012) observaram no Nordeste da China - Província de Heilongjiang - uma proporção de 12,1% de TBMR, revelando-se uma das três mais elevadas nesse País. Nas Américas, Becerril-Montes *et al.* (2013), em estudo de base populacional na fronteira do México/EUA, evidenciaram 25,18% de TBMR entre os previamente tratados e 0,72% entre os casos novos.

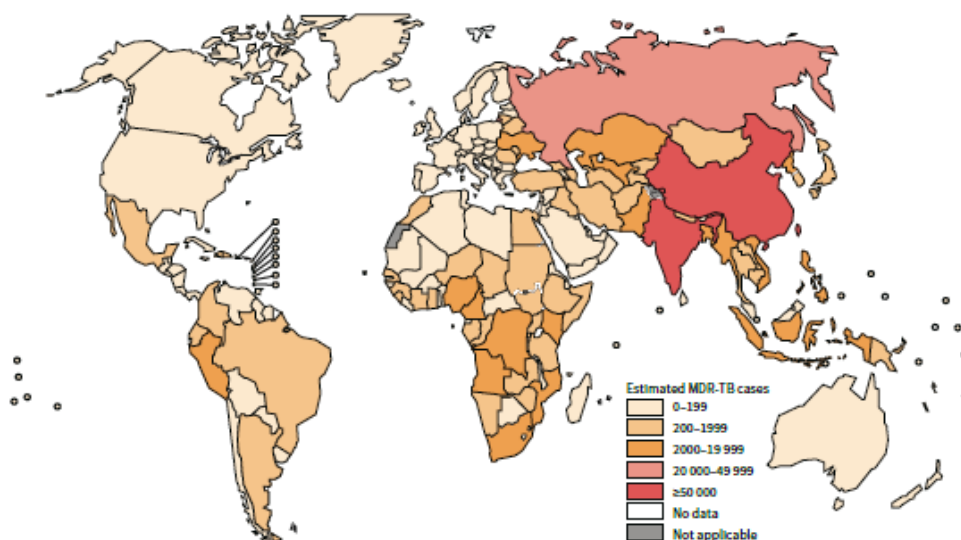


Figura 01 - Estimativa do número de casos de TBMR entre os casos de TBP oficialmente notificados em 2013. Fonte: WHO, 2014

Recentemente, a WHO (2014) divulgou que, em 2013, aproximadamente 480 mil pessoas desenvolveram TBMR em todo o mundo e que mais da metade concentra-se em três países: Índia, China e Federação Russa. Em análise inicial, reporta que a proporção estimada de novos casos de TBMR, durante o período de 2008 a 2013, não mudou e permanece em cerca de 03,5%. Em acréscimo, o relatório da Organização Panamericana de Saúde - OPAS (PAHO, 2013) estimou seis mil novos casos de TBMR entre as notificações de TBP em 2011 nas Américas, com proporção de 02,1% (01,4%-03%) entre casos novos e 11% (08%-15%) entre os que estavam em retratamento. Sete países: Peru, Brasil, México, Equador, Argentina, República Dominicana e Haiti, concentram mais de 80% de todos os casos estimados de TBMR na região.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) dispõe do Programa Nacional de Controle da TB (PNCT) que se destina ao combate efetivo da doença, bem como o surgimento de resistência, quer mono, ou multirresistência, quiçá resistência extensiva (MS/SVS/PNCT, 2010). Há que se destacar que a resistência a PZA (fármaco de primeira linha do tratamento) não é rotineiramente avaliada em muitos laboratórios (RIBEIRO *et al.*, 2012). Todavia, há uma variabilidade na prevalência de TBMR entre e intrarregiões. Em Santos/SP, Coelho *et al.* (2012) encontraram uma prevalência de 15% de TBMR. Aguiar *et al.* (2009), em estudo no Rio de Janeiro, verificaram uma prevalência de 04,3%. Quanto ao Nordeste do País, Barroso *et al.* (2001), em estudo realizado no Estado do Ceará, encontraram 27% de resistência a pelo menos um fármaco e 17,7% de TBMR e, no Estado da PB, não há dados recentes e concisos acerca da resistência aos FATB, evidenciando um hiato no dimensionamento da problemática dessa resistência no Estado, que pode mascarar a necessidade de melhorias nas ações de combate à doença.

2.2 Etiologia

A TB é uma das doenças infecciosas mais comuns no planeta, afligindo os seres humanos há milênios. Além de ser uma preocupação atual, também é antiga: restos de esqueletos humanos pré-históricos (4.000 a.C.) e múmias egípcias (3.000-2.400 a.C.) evidenciaram vestígios da doença (SANDLE, 2014). Para Bos *et al.* (2014), por meio de estudos filogenéticos, a origem da doença na América do Sul é atribuível a transmissão de focas e leões marinhos ao invés de humanos. Esses achados abrem espaço para discussões da real origem da TB no mundo.

O agente etiológico da TB é uma micobactéria do gênero *Mycobacterium*. Esse gênero, atualmente, é composto por 169 espécies e 13 subespécies (EUZÉBY, 2014), compreendendo o complexo *M. tuberculosis* (*M. bovis*, *M. bovis*-BCG, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii* e *M. pinnipedii*), *M. leprae* e outras espécies denominadas micobactérias não tuberculosas ou atípicas (EUZÉBY, 2014; ZAMARIOLI *et al.*, 2008). Contudo, para o diagnóstico de TBP nesse estudo consideramos, apenas, a espécie *M. tuberculosis*.

Os *M. tuberculosis*, morfologicamente, são bacilos retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam de 0,2-0,6 μ por 01-10 μ , imóveis e não formadores de esporos. Aeróbios, duplicam sua população em 18-48h a depender da disponibilidade de O₂, pH do meio e oferta de nutrientes. Apresentam um tempo de geração longo e são resistentes à descoloração por solução contendo álcool e ácido (MELO *et al.*, 2009). Possuem um alto teor de guanina-citosina (61-71%) e elevado conteúdo lipídico na parede celular, constituindo mais da metade do peso seco das micobactérias (SANTOS, 2010).

A parede celular contém um glicopeptídeo unido por meio de ligação fosfodiéster a um polissacarídeo de cadeia ramificada denominada arabinogalactana. As terminações distais da arabinogalactana estão esterificadas com o ácido micólico (**Figura 02**). Os ácidos micólicos são longas cadeias de ácidos graxos complexos, beta-hidroxilados e alfa-substituídos, que ocorrem como ésteres, dispostas em uma estrutura de envelope, e constituem, principalmente, o conteúdo lipídico da parede celular. O complexo glicopeptídeo - ácido micólico - arabinogalactana forma o esqueleto da parede celular micobacteriana (WINN JUNIOR *et al.*, 2008), distinguindo as micobactérias das demais bactérias.

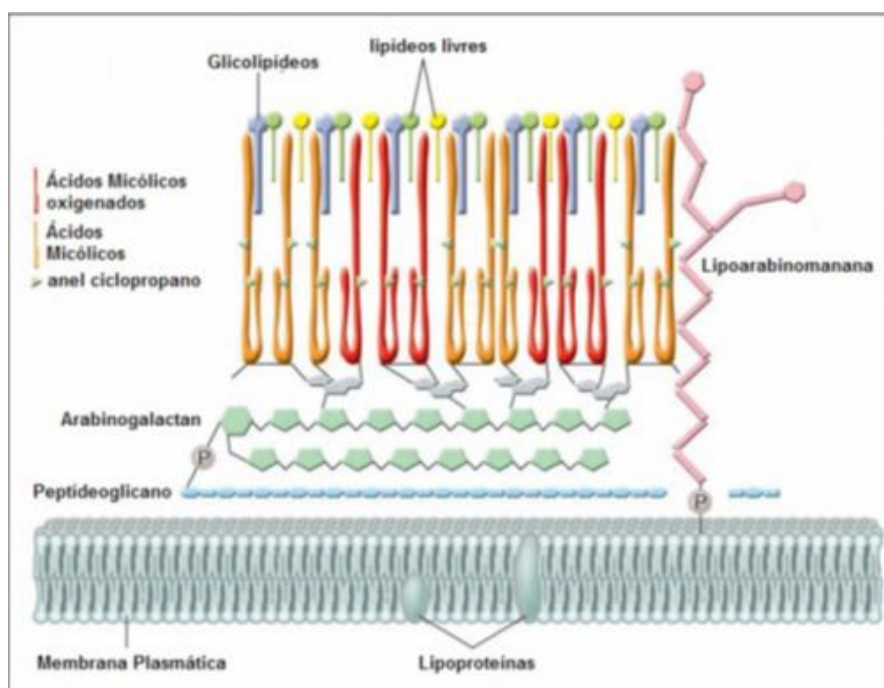


Figura 02 - Representação esquemática da parede celular micobacteriana. Adaptado de RILEY, 2006.

Este revestimento lipídico confere algumas características peculiares ao gênero: álcool-ácido resistência, extrema hidrofobicidade, contribuição para a lenta taxa de crescimento, resistência a diversos fatores, incluindo vários antibióticos e distintivas propriedades imunológicas. Contudo, a composição lipídica pode variar durante o ciclo na cultura, dependendo da disponibilidade de nutrientes (SANTOS, 2010; RILEY, 2006).

O *M. tuberculosis* penetra no hospedeiro pelos pulmões, após inalação de gotículas e/ou aerossóis contaminados, ou seja, a transmissão do bacilo ocorre por via aérea, na dependência de um eliminador de bacilos (foco competente), de um contato susceptível, do ambiente e do tipo de relacionamento entre o foco e o contato (ADLER & ROSE, 1996). Para Zumla *et al.* (2013) pacientes com TBP ativa são fonte de *M. tuberculosis*.

O bacilo da TB é um patógeno intracelular que infecta células fagocíticas apresentadoras de antígenos, incluindo macrófagos pulmonares e alveolares e células dendríticas. Pode sobreviver nessas células usando múltiplos mecanismos para evadir do sistema imune inato e adaptativo. A partir daí, se não imediatamente inativado, pode invadir o hospedeiro gerando infecção e/ou doença (SANTOS, 2010). Em adição, segundo Dalcolmo (2012), nessa localização (intracelular), possuem crescimento lento em pH ácido. A autora expõe que o bacilo, também, encontra-se em lesão caseosa (fechada), de crescimento intermitente em pH ácido ou neutro, e na parede da cavidade pulmonar, de crescimento rápido em pH neutro. Essas informações são significativas para compor o esquema terapêutico adequado.

Para Andrews *et al.* (2012), o risco de doença ativa é estimado em cerca de 05% nos 18 meses após a infecção inicial e, em seguida, 05% pelo resto da vida. Em mais de 90% das pessoas infectadas, o bacilo fica retido como infecção latente assintomática. Estima-se que dois (02) bilhões de pessoas em todo o mundo tem infecção latente e estão em risco de reativação (WHO, 2012). Em adição, Lahey *et al.* (2013) e Andrews *et al.* (2012) concordaram que a infecção latente contida reduz o risco de reinfecção por exposição repetida, considerando que a TB ativa está associada com risco aumentado de segundo episódio por reexposição.

Por outro lado, Guimarães *et al.* (2012) citam que a possibilidade de um indivíduo imunocompetente infectado pelo bacilo da TB desenvolver a doença é de

aproximadamente 10% ao longo da vida. Em acréscimo, esses autores ressaltam a importância do HIV nesse panorama e afirmam que esse risco em indivíduo portador de HIV e sem intervenção terapêutica é de aproximadamente 10% ao ano. Assim, a infecção pelo HIV é atualmente um importante fator de risco para o desenvolvimento da TB (MUNIZ *et al.*, 2006).

2.3 Resistência aos FATB

O problema da resistência aos FATB não é novo. Em 1948 o Conselho de Pesquisa Médica Britânica (British Medical Research Council) relatou que a taxa de mortalidade de pacientes com TBP tratados ou não com SM foram semelhantes e que, no grupo tratado, o óbito ocorreu por cepas resistentes à SM (AHMAD & MOKADDAS, 2009). A partir daí, surgiram os conceitos de quimioterapia com múltiplos fármacos, melhorando a sobrevida e condicionando o sucesso terapêutico a combinação dos FATB e a duração do tratamento.

A resistência aos FATB surge por mutações cromossômicas espontâneas, com baixa frequência e previsíveis para cada droga (**Tabela 01**). Essas mutações ocorrem de forma independente para cada um dos fármacos (LEMOS & MATOS, 2013).

Tabela 01 - Frequência de mutação de resistência aos FATB

FATB	Frequência de mutação
RMP	01 mutação de resistência para cada 10^{7-8} bacilos
INH	01 mutação de resistência para cada 10^{5-6} bacilos
EM	01 mutação de resistência para cada 10^{5-6} bacilos
PZA	01 mutação de resistência para cada 10^{2-4} bacilos
SM	01 mutação de resistência para cada 10^{5-6} bacilos

*Adaptado de CANETTI *et al.* (1969)

A pressão seletiva causada pelo uso indevido dos FATB, como a monoterapia e a adição de uma única droga ao esquema de falência, resulta no surgimento de mutantes resistentes (resistência adquirida). A transmissão dessas cepas resistentes pode resultar em infecção e, eventualmente, doença (resistência primária) (LEMOS & MATOS, 2013; ZUMLA *et al.*, 2013; FRIEDEN *et al.*, 2007). Os tipos de resistência do *M. tuberculosis* podem ser resumidos em:

- Natural: resultante de mutação natural, ou seja, alterações cromossômicas espontâneas, independente de exposição a fármaco anterior e diretamente proporcional ao número de bacilos mutantes;
- Primária: ocorre em indivíduos que não foram previamente expostos aos FATB, ou seja, contaminaram-se com bacilos que já possuíam genes de resistência;
- Adquirida: ocorre em indivíduos que foram previamente submetidos ao tratamento da TB, geralmente de forma inadequada. Isto quer dizer, a forma inadequada do tratamento fez pressão seletiva sobre os bacilos e esses evoluíram com o desenvolvimento de genes de resistência.

A falha na detecção de resistência e a prescrição de esquemas inadequados conduzem ao fracasso do tratamento, com aumento da mortalidade e o favorecimento da transmissão de TB resistente (LEMOS & MATOS, 2013; ZUMLA *et al.*, 2013). Uma simples mutação genética pode induzir resistência aos FATB (WANG *et al.*, 2013). Uma revisão dos mecanismos de ação e resistência dos FATB que compõem o esquema de tratamento de primeira linha da TB, ou seja, os fármacos preconizados pela OMS para iniciar o tratamento da doença, é feita a seguir:

- RMP

A RMP é um derivado da rifamicina introduzida em 1972 como FATB. É eficaz e, junto com a INH, constituem a base do regime de tratamento da TB. Bactericida e ativa contra bacilos de crescimento normal, como também os de metabolização lenta (PALOMINO & MARTIN, 2014; ANDO *et al.*, 2011; ARBEX *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação é através da ligação a β -subunidade da RNA-polimerase, inibindo a transcrição gênica da micobactéria por bloqueio da RNA polimerase DNA dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro e de proteína, produzindo morte celular (ARBEX *et al.*, 2010). A maioria das amostras clínicas de *M. tuberculosis* possuem mutações no gene *rpoB* que codifica a citada subunidade. Como resultado disto, mudanças conformacionais ocorrem e reduz a afinidade pela RMP, resultando em resistência (PALOMINO & MARTIN, 2014; KESHAVJEE & FARMER, 2012).

Em aproximadamente 96% dos isolados resistentes à RMP, segundo Palomino & Martin (2014), há mutações na chamada região “*hot-spot*” da 81-bp abrangendo os códons 507-533 do gene *rpoB* (região determinante de resistência à RMP). Wang *et al.* (2013) reforçam ao pontuarem a *rpoB* como região determinante de tolerância à RMP e ser um ponto de mutação prevalente. Embora menos frequente, alguns estudos apontam a ocorrência fora da citada região (SIU *et al.*, 2011).

A resistência cruzada pode ocorrer com outras rifamicinas. Mutações em alguns códons (por exemplo, 518 ou 529) têm sido associadas com baixo nível de resistência, mas mantendo a susceptibilidade de algumas, como a rifabutina (CAVUSOGLU *et al.*, 2004). É especificamente importante para os coinfectados com o HIV em uso de terapia antirretroviral, pois a rifabutina induz menos a citocromo P450 e favorece a concomitância com antirretrovirais, principalmente os inibidores de protease. Por outro lado, a monorresistência à RMP não é comum e quase todas as cepas resistentes também o são a outros fármacos, especialmente a INH. Esta é a razão pela qual a resistência à RMP é considerada como um marcador substituto para TMBR (PALOMINO & MARTIN, 2014).

Estudos de sequenciamento genético tem descoberto a aquisição de mutações compensatórias em *rpoA* e *rpoC*, que codificam α e β' -subunidades, em cepas resistentes à RMP com mutação *rpoB* (COMAS *et al.*, 2012). Essas mutações compensatórias seriam responsáveis por restaurar o “*fitness*” dessas cepas *in vivo* e, também, tem sido associado com uma maior transmissibilidade em alguns cenários (BRANDIS & HUGHES, 2013; DE VOS *et al.*, 2013).

- INH

A INH foi introduzida em 1952 como FATB e mantém-se, junto com a RMP, como a base para o tratamento da doença. Tem estrutura simples, constituída de um anel piridina e um grupo hidrazida. Ao contrário da RMP, a INH é ativa contra bacilos metabolicamente ativos, de multiplicação rápida, e possui ação restrita sobre os de crescimento lento e intermitente (PALOMINO & MARTIN, 2014; ANDO *et al.*, 2011; ARBEX *et al.*, 2010).

A INH é uma pré-droga que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase (*KatG*) do *M. tuberculosis*, consequentemente produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e, subsequente, morte do bacilo (ARBEX *et al.*, 2010). Esses autores pontuam que o mecanismo mais comum de resistência à INH consiste em mutação na *KatG*, que diminui sua atividade, impedindo a conversão do pró-fármaco em seu metabólito ativo. Embora seja simples na sua estrutura, a resistência a esse fármaco tem sido associada com mutações em vários genes, tais como: *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA* e NDH (PALOMINO & MARTIN, 2014; ANDO *et al.*, 2011).

Os dois principais mecanismos moleculares de resistência estão associados com mutações nos genes *katG* e *inhA* ou na região promotora (HAZBÓN *et al.*, 2006). A mutação mais prevalente foi identificado como S315T no gen *katG*, resultando em um produto deficiente da INH e comprometendo a atividade antimicrobiana (VILCHÈZE & JACOBS, 2007). Essa mutação tem sido consistentemente associada com resistência de alto nível e ocorre com frequência em cepas de TBMR. A segunda mutação mais frequente ocorre na região promotora de *inhA*, causando uma expressão excessiva de *inhA*, ou menos frequentemente, uma mutação no seu sítio ativo (HAZBÓN *et al.*, 2006). Um estudo recente verificou que uma mutação na região reguladora do *inhA*, juntamente com mutação na região codificadora do *inhA*, produz alto nível de resistência à INH, como também, resistência cruzada para ETH (MACHADO *et al.*, 2013).

- EM

O EM foi sintetizado em 1961 e inserido pela primeira vez no tratamento da TB em 1966. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, mormente os de multiplicação rápida (ARBEX *et al.*, 2010). Palomino & Martin (2014) descrevem que o EM é bacteriostático contra bacilos multiplicadores, interferindo na biossíntese de arabinogalactana, principal polissacarídeo da parede celular. No *M. tuberculosis*, atua inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embCAB*, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano, produzindo acúmulo de D-arabinofuranosil-P-decaprenol (PALOMINO & MARTIN; ARBEX *et al.*, 2010).

Zhang & Yew (2009) referem que a resistência ao EM *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta e, provavelmente, acontece por mutação do gene *embB*. Palomino & Martin (2014) reforçam ao referirem que o mecanismo de resistência tem sido associado a mutações no gene *embB*, com mutações na posição *embB306*. Estudos de mudanças alélicas tem mostrado que mutações individuais promovem determinadas substituições de aminoácidos que produzem resistência ao EM, enquanto que outras substituições de aminoácidos tiveram pouco ou nenhum efeito na produção de resistência (SAFI *et al.*, 2008).

Safi *et al.* (2013), em outro estudo, reportaram que mutações na decaprenilfosforil- β -D-arabinose (DPA) biossintética e a via de utilização de genes, Rv3806c e Rv3792, em conjunto com mutações cumulativas em *embB* e *embC*, originam uma gama de concentrações inibitórias mínimas (CIMs) do EM na dependência de tipo e do número de mutações. Para Palomino & Martin (2014), esses achados podem interferir na correta detecção de resistência ao EM pelos métodos moleculares. Descrevem, ainda, que mutações em *embB306* causam graus variáveis de resistência ao EM e são requeridas, mas não são suficientes para causar alto nível de resistência. Em adição, reforçam que cerca de 30% de cepas resistentes não apresentam qualquer mutação *embB*, destacando a necessidade de identificar outros possíveis mecanismos.

- PZA

A PZA foi sintetizada em 1936 e introduzida no tratamento da TB em 1952. É um análogo da nicotinamida, derivado do ácido nicotínico, com estrutura similar a da INH,

mas sem resistência cruzada. É uma pró-droga que precisa ser convertida para forma ativa, o ácido pirazinóico, pela enzima nicotinamidase/pirazinamidase codificada pelo gene *pncA* (PALOMINO & MARTIN, 2014; ARBEX *et al.*, 2010).

É bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente em meio ácido no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda. Na lesão pulmonar por TB, os bacilos fagocitados pelos macrófagos apresentam seu crescimento inibido pelo ambiente ácido do interior do fagolisossoma; bem como, nas zonas inflamatórias da parede cavitária. Esses bacilos persistentes, em multiplicação esporádica, são os responsáveis por recaída bacteriológica da TB. Nesse cenário, a PZA é o fármaco mais eficaz para eliminar essa população de bacilos, recebendo a denominação de esterilizante e permitindo a redução do esquema de tratamento para seis meses (PALOMINO & MARTIN, 2014; ZHANG & YEW, 2009).

Palomino & Martin (2014) e Zhang & Yew (2009) explicam que o mecanismo de ação proposto envolve a conversão da PZA em ácido pirazinóico, que quebra a energia da membrana bacteriana e inibe o transporte de membrana. A PZA entraria na célula bacteriana por difusão passiva e, depois da conversão para ácido pirazinóico, seria excretada por uma bomba de efluxo fraca. Sob condições ácidas, esse ácido pirazinóico protonado poderia ser reabsorvido pela célula e acumulado em seu interior, devido a uma bomba de efluxo ineficiente, resultando em redução do pH intracelular a níveis que causam inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase I, fundamental à síntese dos ácidos graxos e, consequente, prejuízo a biossíntese do ácido micólico. Zimhony *et al.* (2007) corroboram ao declararem que o ácido pirazinóico e seu éster n-propil podem inibir a síntese de ácido graxos tipo I nos bacilos em replicação.

Esses autores descreveram, ainda, que o mecanismo de resistência à PZA não está tão bem esclarecido, permanecendo limitado, e que mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima nicotinamidase/pirazinamidase e impede a conversão da PZA à forma ativa, permanecem como o achado mais comum. Por outro lado, relataram a ocorrência de cepas resistentes sem quaisquer mutações no citado gene.

- SM

Originalmente isolada de microrganismo do solo, o *Streptomyces griseus*. Foi o primeiro antibiótico a ser utilizado com êxito contra a TB. Infelizmente, a resistência surgiu tão logo começou a ser prescrita, em virtude de monoterapia. É um glicosídeo aminociclitol, ativo contra bacilos em atividade e utilizado como alternativa entre os FATB de primeira linha. Bactericida para bacilos de crescimento rápido, mas inativa contra os de multiplicação lenta ou intracelulares (PALOMINO & MARTIN, 2014; TUDÓ *et al.*, 2010; AHMAD & MOKADDAS, 2009).

Para Tudó et al. (2010), a estreptomicina atua sobre o ribossomo, inibindo a tradução do RNA mensageiro e a síntese de proteínas. Palomino & Martin (2014) reforçam e citam que o mecanismo de ação é devido à inibição da transdução na síntese protéica. Ou seja, atua ao nível da subunidade 30S do ribossomo pela proteína ribossomal S12 e 16S, codificadas pelos genes *rpsL* e *rrs*, respectivamente, induzindo mudanças ribossomais e resultando em uma leitura errada do RNA mensageiro e inibição da síntese protéica.

Mutações associadas com resistência à SM em *M. tuberculosis* tem sido identificadas nos genes *rpsL* e *rrs*. Mais da metade dos isolados clínicos resistentes à SM apresentam mutações associadas a esses genes. As mutações mais comuns tem sido detectadas nos códons 43 e 88 no gene *rpsL* e em duas regiões específicas, a 530 (sítio de ligação aminoacil-RNAt, envolvida no processo de decodificação protéica) e a 912, no gene *rrs*. Há uma forte correlação entre o nível de resistência e o tipo e a posição da mutação (PALOMINO & MARTIN, 2014; TUDÓ *et al.*, 2010; AHMAD & MOKADDAS, 2009).

2.4 Aspectos Clínicos e Sociais

Os aspectos clínicos clássicos da TBP, resistente ou não, são: tosse crônica, febre, perda de apetite e de peso, sudorese noturna e hemoptise. A presença de qualquer um dos citados sintomas tem mostrado sensibilidade em torno de 80% para a identificação inicial de pacientes, principalmente em regiões com recursos limitados (ZUMLA *et al.*, 2013). A coinfeção com o HIV representa um desafio no manejo clínico da doença; pois, na

dependência do comprometimento imunitário poderá não ocorrer sinais e sintomas específicos, dificultando o diagnóstico. Assim como, a desnutrição, devido à má nutrição e associada à pobreza. Para Guimarães *et al.* (2012), a TB e a pobreza assumem uma relação bidirecional, pois tanto a pobreza pode estar relacionada às condições precárias de saúde, como essas podem produzir a pobreza, limitando as oportunidades de trabalho e subsistência. Forma-se, então, um círculo vicioso que tende a piorar e há um expressivo aumento no risco de desenvolvimento da doença.

Liang *et al.* (2012) observaram que o tratamento prévio estava fortemente relacionando a ocorrência de TBMR na China, bem como a idade - mais jovens (<45 anos). Na região Sudeste da Turquia, Sen *et al.* (2012) relataram os seguintes fatores de risco: poder socioeconômico baixo, histórico de TB, tratamento prévio para TB, tratamento inadequado para TB e diabetes. Lomtadze *et al.* (2009), em estudo de base populacional da República da Geórgia, encontraram o retratamento como significativamente relacionado à TBMR. Retratamento reporta, em certo aspecto, ao abandono e as suas várias causas, evidenciando as fragilidades associadas ao tratamento da TB, tanto do ponto de vista dos SS, quanto do próprio paciente e sua individualidade não considerada durante a jornada terapêutica, principalmente para TB resistente. Para Brás (2014), na prática, os SS não atuam precisamente nos momentos em que os pacientes mais necessitam.

Os trabalhos citados evidenciam a ocorrência de fatores de risco relacionado ao desenvolvimento de TB resistente. No Brasil, a semelhança dos demais países onde a TB é endêmica, diversos estudos apontam as seguintes situações: retratamento, coinfeção com HIV, lesão pulmonar cavitária, sexo masculino, idade >37 anos, tabagismo, alcoolismo, e uso de drogas ilícitas (AUGUSTO *et al.*, 2013; LUIZ *et al.*, 2013; BRAGA *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2012; AGUIAR *et al.*, 2009; VIEIRA *et al.*, 2007; BARROSO *et al.*, 2001).

A TB é conhecida como calamidade negligenciada (RUFFINO-NETTO, 2002) e ainda não solucionada no século XXI (HIJJAR *et al.*, 2007). Considerada um problema de saúde pública mundial, é mais frequente em populações com iniquidade no acesso e uso dos SS (YAMAMURA *et al.*, 2014), entendendo-se por iniquidade a distribuição desigual de poder, prestígio e recurso entre grupos sociais. Diversos trabalhos apontam o abandono ao tratamento como favorecedor de resistência (BALLESTERO *et al.*, 2014; YAMAMURA *et al.*,

2014; BRAGA *et al.*, 2012; SOUZA *et al.*, 2010; MENDES & FENSTERSEIFER, 2004), fenômeno cuja causas são de difícil manejo.

Para Mendes & Fensterseifer (2004) estudar essas causas contribuirá para a adequação dos planos terapêuticos, tanto médico, quanto não médico. Esses autores, em trabalho realizado em Porto Alegre/RS, elencaram justificativas associadas ao aspecto econômico e os agravos associados: tabagismo, AIDS e alcoolismo. Outros aspectos citados envolvem a influência familiar, o diagnóstico, o tratamento e a doença, reportando a falta de entendimento por parte dos pacientes sobre a gravidade da patologia e a importância do seu tratamento, cabendo ressaltar o papel esclarecedor e educativo da equipe de saúde, principalmente, da enfermagem.

O passar dos anos não parece ter modificado esse cenário. No ano de 2013, a taxa de abandono ao tratamento foi de 10,5% (MS, 2014). Braga *et al.* (2012), em estudo desenvolvido nas Capitais Manaus e Fortaleza, demonstraram que o sexo masculino, o uso de drogas ilícitas e pertencer a baixas classes econômicas, com ênfase ao grupo de pessoas excluídas das condições mínimas de vida digna, representam um maior risco de abandono ao tratamento da TB.

Selig *et al.* (2012) fazem o seguinte questionamento: quem abandona quem? Esses investigadores chamaram a atenção para o efeito bumerangue do abandono, apontando as sucessivas relações e sentimentos de abandono que acontecem no processo. Por um lado, os profissionais de saúde sentem-se abandonados pelos pacientes que não seguem as prescrições e recusam o tratamento e, também, pelas autoridades que negligenciam o sistema público de saúde. Por outro lado, os pacientes sentem-se abandonados pelos SS e, frequentemente, vivem situações de abandono no seu contexto social e/ou familiar.

Na PB numerosos estudos tem contemplado os diversos aspectos da TB (SÁ *et al.*, 2011; TRIGUEIRO *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2010), inclusive a temática do abandono ao tratamento, com taxa de 13% em 2013 (MS, 2014). Souza *et al.* (2010), em estudo instituído em dois municípios da região metropolitana de João Pessoa/PB, concluíram que o vínculo estabelecido entre a equipe de saúde da família e o doente de TB favorece a continuidade do cuidado e que o conhecimento do entorno sócio-econômico-cultural do usuário e sua

família fortalece a relação terapêutica, destacando-se a figura do agente comunitário de saúde nesse contexto. Brás (2014) corrobora, pontuando que os pacientes, os SS, os serviços sociais e os agentes comunitários podem agir em diversas dimensões das condições de vida, no intuito de reforçar a sua interação na direção da cura.

Ademais, outras condições de vulnerabilidade avolumam as estatísticas: os indígenas, as pessoas privadas de liberdade, as pessoas em situação de rua e os que vivem com HIV/AIDS. Esses, em 2013, corresponderam a 09,8% dos casos no Brasil e 07,3% na PB. Nesse sentido e considerando a discriminação sofrida por esses grupos, o PCNT reconhece a necessidade de respostas mais complexas e efetivas (MS, 2014).

2.5 Diagnóstico

A radiografia do tórax, a baciloscopia do escarro (pelo menos três amostras e uma deve ser coletada antes do desjejum) e a cultura em meio líquido, com posterior teste de sensibilidade aos fármacos são recomendadas como métodos padrão para o diagnóstico de TB ativa (MS, 2014; NICE, 2011). A baciloscopia (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente) é um método de baixo custo e relativamente simples; contudo, apresenta baixa sensibilidade - em torno de 65% e necessita de recursos humanos habilitados e experientes.

A metodologia para o diagnóstico laboratorial de TB resistente pode ser classificada em: fenotípica (baseada na cultura de crescimento na presença de fármacos) ou genotípica (identificação de presença de mutação de resistência) (LEMOS & MATOS, 2013).

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

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

O padrão para teste de susceptibilidade aos fármacos de primeira linha é um sistema automatizado de cultura líquida, que requer de quatro a 13 dias para o resultado (LEMO & MATOS, 2013; ZUMLA *et al.*, 2013). Em contrapartida, há os ensaios moleculares comerciais que podem fornecer resultados em 24 horas. O ensaio Xpert®MTB/RIF dentro de duas horas fornece o resultado para resistência à RMP, importante principalmente em áreas de elevada prevalência de resistência aos FATB (MS, 2014; FIND, 2011). Tendo em vista a rapidez no diagnóstico, essa metodologia está sendo implantada nos serviços públicos do Brasil. No entanto, há que se ressaltarem as limitações quanto à sensibilidade, custo, necessidade de estruturação de serviços, treinamento de pessoal, dentre outros. No tocante à sensibilidade, modificações nesse ensaio foram introduzidas no intuito de reduzir resultados falsos positivos para resistência à RMP e é de cerca de 90%; quanto à especificidade, é de 99% (MS, 2014; FIND, 2011). Outros testes para avaliar resistência incluem: MODS (observação microscópica de susceptibilidade às drogas), nitrato-redutase e redutase colorimétrica (O'GRADY *et al.*, 2011).

Tendo em vista que a maioria desses testes não está disponível nos países onde a TB é endêmica, estima-se que apenas 10% dos casos de TBMR sejam diagnosticados adequadamente e, apenas, metade desses recebam o tratamento adequado (ZUMLA *et al.*, 2013; AHMAD & MOKADDAS, 2009).

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

2.6 Tratamento

A associação medicamentosa adequada, as doses corretas e o uso por tempo suficiente são os princípios básicos para o tratamento, evitando a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos e, assim, assegurando a cura do paciente. A esses princípios soma-se o TDO (tratamento diretamente observado) como estratégia fundamental para o sucesso da terapêutica (MS, 2011).

Dalcolmo (2012) pontua que o tratamento da TB tem como base duas premissas bacteriológicas: o comportamento do metabolismo do bacilo e sua localização na lesão tuberculosa. É o que justifica utilizar fármacos com capacidade bactericida precoce, objetivando reduzir a população bacilar e, conseqüentemente, o surgimento de resistência.

A WHO (2014) relatou que em 2013 a taxa de sucesso no tratamento entre os casos novos de TB não resistente continua se elevando, com 86%, mas são grandes os esforços necessários para garantir que todos os casos sejam detectados, notificados e tratados. Por outro lado, destaca que a taxa de sucesso do tratamento na Europa tem melhorado, mas ainda está abaixo da média. Para Dalcolmo (2012), os indicadores para determinar a efetividade do tratamento são a cura, o abandono, a falência e o óbito, e se considera que um bom programa de controle da TB alcance pelo menos 85% de cura. Segundo dados do MS (2014), o Brasil em 2012 conseguiu 70,6% de cura para os casos de TBP bacilífera, revelando necessidade de melhorias nas ações de controle da TB.

De outro modo, o tratamento para TB resistente, baseado em opiniões de especialistas, é complexo, extenso, envolvendo esquemas de tratamento combinados entre primeira e segunda linhas, com fármacos tóxicos e menos efetivos (WHO, 2104; GLER *et al.*, 2012). A falta de uniformidade aos fármacos e esquemas utilizados (duração do tratamento, tratamento supervisionado X autoadministração) representa um obstáculo importante ao se comparar diferentes estudos. Todavia, publicações apontam a organização dos SS e tratamento supervisionado como fatores de sucesso ao tratamento (BALLESTERO *et al.*, 2014; LEMOS & MATOS, 2013; SOUZA *et al.*, 2010; MUNSIFF *et al.*, 2006). Na PB, Sá *et al.* (2011) ao avaliarem a implantação da estratégia DOTS (*directly observed treatment*) no controle da TB (1999-2004), concluíram que a implantação e a garantia da sustentabilidade

dependem da forma como se encontra organizado o SS e o compromisso político do gestor no apoio à estratégia.

Os esquemas podem ser padronizados ou com base empírica e ajustados após o resultado do teste de sensibilidade. A OMS recomenda que a fase intensiva seja administrada por pelo menos oito meses. Uma fluorquinolona e um antimicrobiano injetável devem rotineiramente ser incluídos para proporcionar um regime com pelo menos quatro fármacos de segunda linha, que será mais efetivo, assim como a PZA. Esse esquema deve ser administrado durante pelo menos 20 meses aos pacientes sem tratamento prévio e 30 meses para os que já receberam tratamento anterior (WHO, 2012).

Há alguns anos atrás, Van Deun *et al.* (2004) descreveram um estudo observacional com um regime mais curto (nove a 12 meses), o chamado esquema de Bangladesh, apresentando aceitável eficácia, com baixos efeitos adversos em indivíduos não experimentados com a segunda linha de tratamento. Na atualidade, Warner & Mizrahi (2014) citam alguns estudo clínicos em andamento, com resultados promissores. A WHO (2014) destacou, em relatório mais recente, o panorama atual de novos FATB (**Figura 03**).

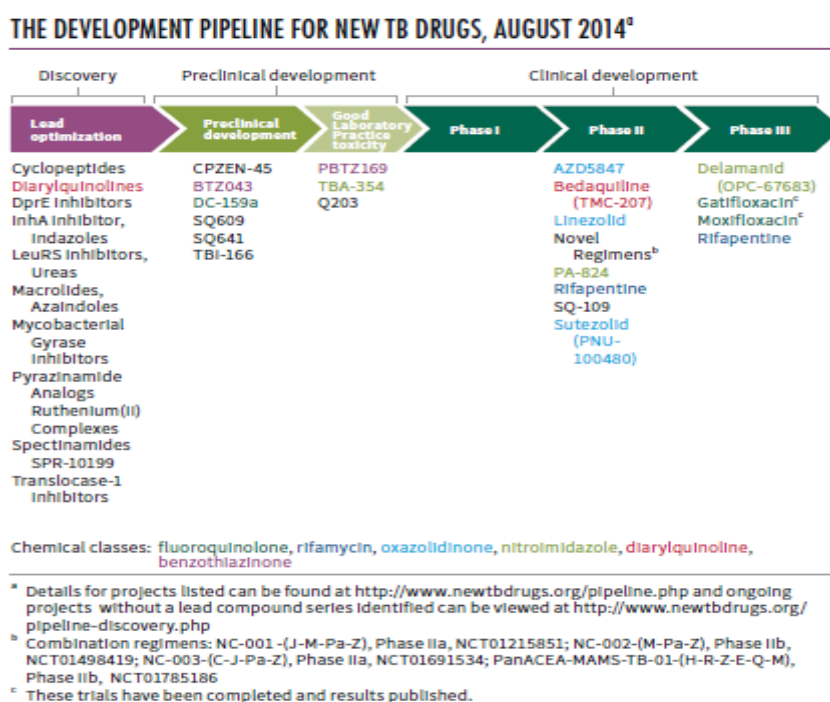


Figura 03 - Novos FATB em desenvolvimento. Fonte: WHO, 2014

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS), por meio do Programa Nacional de Controle da TB (PNCTB), preconiza os seguintes esquemas para tratamento da TB resistente (MS, 2011):

- INH: 02 meses de RMP + PZA + EM / 04 meses de RMP + EM;
- RMP: 02 meses de INH + PZA + EM + SM / 10 meses de INH + EM;
- INH e PZA: 02 meses de RMP + EM + SM + OFL / 07 meses de RMP + EM + OFL;
- INH e EM: 02 meses de RMP + PZA + SM + OFL / 07 meses de RMP + OFL;
- RMP e PZA: 03 meses de INH + EM + SM + OFL / 09 meses de INH + EM + OFL;
- RMP e EM: 03 meses de INH + PZA + SM + OFL / 12 meses de INH + OFL;
- INH, PZA e EM: 03 meses de RMP + SM + OFL + TZ / 12 meses de RMP + OFL + TZ;
- TMBR: 02 meses de SM (cinco vezes por semana) + EM + LFL + PZA + TZ / 04 meses de SM (três vezes por semana) + EM + LFL + PZA + TZ / 12 meses de EM + LFL + TZ.

Para a TBMR, a duração do tratamento é de 18 a 24 meses, na dependência da curva de negativação bacteriológica, considerando-se, também, as evoluções clínica e radiológica. A administração do tratamento deve ser supervisionada em Serviços de Referência (LEMOS & MATOS, 2013; MS, 2011; MS/PNCTB, 2010). Por outro lado, o custo envolvido nesse tipo de tratamento é elevado. Gomes (2013), em estudo para avaliar custo X efetividade do tratamento supervisionado e autoadministrado da TB em Ribeirão Preto/SP, fez as seguintes estimativas: a) para dados de entrevistas: os custos diretos e indiretos não médicos foram de R\$ 02.001,38 para a estratégia TDO e R\$ 974,53 para TAA (tratamento autoadministrado); b) para dados de prontuários: os custos diretos médicos foram de R\$ 01.282,65 para a estratégia TDO e R\$ 806,98 para TAA; e c) a estratégia TDO gera um custo mais alto ao SUS (Sistema Único de Saúde) e sua efetividade é semelhante ao TAA.

Em associação a terapêutica efetiva, propriamente dita, há que se considerar todo o enredo no que concerne por um lado o entorno sócio-econômico-cultural do doente e sua família e por outro a equipe de saúde. A formação e manutenção desse vínculo, segundo Souza *et al.* (2010), favorece a adesão ao tratamento e a consequente cura.

2.7 Prognóstico

A TB continua sendo uma das principais causas de morte em todo o mundo. O surgimento e a propagação de resistência aos medicamentos e a interação sinérgica com a epidemia do HIV colocam desafios difíceis, ameaçando os esforços globais de controle da TB e favorecendo milhões de mortes desnecessárias (ZUMLA *et al.*, 2013).

Em contrapartida, a história de divergências em políticas de saúde pública mostra que décadas de programas de pesquisa e tratamentos clínicos eficazes em países desenvolvidos não conduziram à implantação de abordagens similares em países pobres. Em vez disso, os cuidados de saúde primários seletivos e custo-efetivos moldaram uma resposta anêmica à pandemia global de resistência em curso (KESHAVJEE & FARMER, 2012). A WHO (2014) aponta que 144 países possuem 95% dos casos de TB no mundo, com melhora na notificação dos casos; contudo, houve incremento na proporção de TBMR para os previamente tratados, com 20,5%; e, ainda, no final de 2013, 100 países notificaram pelo menos um caso de TB extensivamente resistente (TBXDR).

Novas metodologias diagnósticas e esquemas terapêuticos são urgentemente necessários. Para combater a TB é imprescindível um plano de igualdade e seriedade quanto à complexidade biossocial dessa infecção. Caso contrário, permanecerá como uma causa principal de morte em pessoas que vivem em situação de vulnerabilidade, tais como os indígenas, as pessoas privadas de liberdade, as pessoas em situação de rua e os portadores de HIV/AIDS.

Nessa ótica, a iniquidade social protagoniza um cenário de sustentação da doença, uma vez que exclui parte da população das condições de dignidade e cidadania. Yamamura *et al.* (2014) evidenciam que a redução das desigualdades sociais na área da saúde representa importante meta traçada pelo governo brasileiro. O MS (2014) frente à complexidade dos determinantes das doenças relacionadas à pobreza, bem como a vulnerabilidade e acesso às ações dos SS, verifica a crescente necessidade de intervenções intersetoriais que enfrentem de forma mais abrangente os problemas de saúde da população.

3. Objetivos

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

- Verificar a prevalência de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos do esquema de primeira linha do tratamento da TB e a frequência de fatores de risco - sexo, idade, tratamento prévio e ingesta alcóolica - em pacientes com diagnóstico de TBP resistente atendidos em Serviço de Referência no Estado da Paraíba durante o período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a prevalência de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos do esquema de primeira linha do tratamento da TB - rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina;
- Verificar a frequência de fatores de risco: sexo, idade, tratamento prévio e ingesta alcóolica;
- Descrever as características biológicas e sociodemográficas;
- Verificar a ocorrência de coinfeção com o HIV;
- Analisar o desfecho.

4. Metodología

4. Metodologia

4.1 Desenho do estudo

O estudo compôs-se de duas etapas: a primeira compreendeu uma coorte retrospectiva, no intuito de verificar a prevalência de TB resistente, e a segunda foi um estudo com características de série de casos que incluiu os dados coletados em prontuários de pacientes com diagnóstico de TBP resistente no Serviço de Tisiologia do Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas Dr. Clementino Fraga (CHCF), durante o período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no CHCF. Instituição que compreende a referência no Estado da PB para Hanseníase, AIDS e TB - principalmente para os casos de resistência, compondo o único serviço para o atendimento inicial. A Instituição é mantida com recursos oriundos do Ministério da Saúde e Secretarias Estadual e Municipal de Saúde. Possui 150 leitos cadastrados, assim distribuídos: dois (02) para cirurgia torácica, 23 para clínica geral (dengue, hepatites virais e leptospirose), dois (02) para hansenologia, 52 para HIV/AIDS, seis (06) de UTI adulto (em processo de cadastramento pelo SUS), oito (08) para pediatria clínica HIV/AIDS, 55 para pneumologia sanitária, incluindo TB resistente, e oito (08) leitos-dia para HIV/AIDS. Dispõe, ainda, de ambulatorios em diversas especialidades médicas (Cardiologia, Cirurgias Torácica e Vascular, Dermatologia, Endocrinologia, Gastroenterologia, Ginecologia, Hematologia, Hepatologia, Infectologia, Nefrologia, Neurologia, Neurocirurgia, Pneumologia, Proctologia, Psiquiatria, Reumatologia, dentre outros) e não médicas (Fisioterapia, Nutrição, Psicologia/Psicoterapia). Ainda, é referência para acidentes ocupacionais com material biológico, exposição sexual, imunodeficiência primária. Em acréscimo, é pioneiro em acompanhamento de transgenerismo.

4.3 População da pesquisa

A população da pesquisa foi composta por adultos acompanhados no Serviço de Tisiologia do CHCF, com diagnóstico de TBP resistente, no período descrito. Para o diagnóstico, considerou-se a cultura do escarro positiva para *Mycobacterium tuberculosis* e o teste de sensibilidade em meio sólido (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh), com resistência comprovada ao esquema de primeira linha dos FATB, realizados no LACEB/PB (Laboratório Central do Estado da PB). Todos os testes seguem rigorosamente as recomendações do MS, de acordo com o Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da TB e outras Micobactérias (MS, 2008) e baseados nas orientações da OMS (WHO, 2014).

4.4 Definição das variáveis e coleta de dados

6.3.1 Variáveis estudadas:

- Resistência ao(s) fármaco(s) do esquema de primeira linha do tratamento de TB;
- Sexo;
- Idade;
- Tratamento prévio;
- Ingestão de álcool.

Tabela 02 - Definição e categorização das variáveis

Bloco das Variáveis		
Variáveis	Definição	Categorização
	Cultura de escarro, com teste de sensibilidade evidenciando: <ul style="list-style-type: none"> • Monorresistência: 	

Resistência ao(s) fármaco(s) do esquema de primeira linha do tratamento da TB (MS/SVS/PNCT, 2010)	<p>resistência a um fármaco antiTB;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto a associação RMP e INH; • Multirresistência: resistência a pelo menos RMP e INH 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monorresistência 2. Polirresistência 3. Multirresistência 4. Outro
Sexo	Referente ao sexo biológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Feminino
Idade	Anos de vida completos desde o nascimento até o dia do diagnóstico de TBP resistente	—
Tratamento prévio	Uso anterior por mais de 30 (trinta) dias de tratamento específico para TB	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 3. Não informado
Ingestão de álcool	Registro de qualquer referência ao consumo de bebida alcoólica, independente de frequência e quantidade	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 3. Não informado

4.4.1 Método de coleta e processamento dos dados

Para obtenção dos dados, utilizou-se formulário padronizado (**Apêndice 9.2**), preenchido a partir das informações contidas nos arquivos clínicos de TB e prontuários médicos dos pacientes atendidos no período do estudo. Contudo, há que se ressaltar a dificuldade nessa coleta em virtude da falta de anotações de dados de um modo geral, especialmente as de ordem social, tais como alcoolismo, uso de drogas ilícitas, dentre outros, por parte dos profissionais.

Para esse estudo, os testes utilizados e descritos nos prontuários foram os padronizados para a rede pública - LACEN/PB (Laboratório Central do Estado da Paraíba), ou seja, teste de susceptibilidade em meio sólido (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh), com verificação de resistência aos FATB de primeira linha do tratamento da TB. Todavia, essa metodologia oferece como desvantagem a demora no resultado, requerendo cerca de dois meses para ser liberado.

O software Excel 2007 foi utilizado na construção do banco de dados. As informações contidas no banco de dados foram transferidas para o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) – versão 13.0. As variáveis estudadas foram mensuradas nos níveis das escalas: nominal e ordinal (variáveis qualitativas) e intervalar ou da razão (variáveis quantitativas). Inicialmente, efetuou-se a codificação das variáveis pertinentes e procedeu-se a consistência dos dados. A seguir, para o levantamento da caracterização demográfica dos pacientes em relação às variáveis inerentes ao objeto de estudo, procedeu-se à análise estatística através da construção de tabelas de frequências simples, medidas descritivas, cruzamentos de variáveis (tabelas de frequências conjuntas), gráficos estatísticos pertinentes e os testes de Kolmogorov-Smirnov e χ^2 . Na sequência, de acordo com objetivos específicos propostos, foram utilizadas técnicas da estatística descritiva, inferencial bivariada, com uso do citado pacote estatístico ao nível de 05% de significância:

- Distribuições de frequências simples e conjunta para as variáveis categóricas e quantitativas. Medidas descritivas resumo para as variáveis quantitativas (média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo);
- Distribuição da variável resistência aos fármacos (resposta ou desfecho);
- Associação dos fatores de risco com a resistência aos fármacos;
- Descrição do perfil sociodemográfico dos pacientes.

4.5 Limitações metodológicas do estudo

Como se trata de um estudo misto (coorte retrospectiva e com características de série de casos), as limitações metodológicas são aquelas inerentes aos estudos descritivos:

- Não é possível estabelecer associações;
- Os dados foram coletados por conveniência;
- Sem grupo controle, não pode ser usado para testar hipóteses;
- Perdas.

Todos os cuidados foram tomados para reduzir tais limitações.

4.6 Aspecto éticos

O projeto foi enviado para apreciação do Comitê de Ética da Secretaria Estadual de Saúde/PB, sob CAAE 27374914.3.0000.5186, em 27 de março de 2014. O parecer foi emitido em 27 de maio de 2014, sob número 665.303, e considerado aprovado pelo colegiado, conforme as resoluções vigentes (**Anexo 10.1**).

5. Resultados

5. Resultados

Foram notificados 69 casos de TBP resistente. Vale salientar que esses casos foram identificados em 55 indivíduos, uma vez que ocorreram 14 repetições; ou seja, indivíduos que foram notificados mais de uma vez tendo em vista alguns fatores, tais como: evolução da resistência (monorresistente para polirresistente e/ou multirresistente), abandono ou falência de tratamento. De acordo com o número de casos notificados de TBP resistente e não resistente (**Tabela 03**), verificou-se a prevalência da resistência, para o período descrito, de cinco casos de resistência para cada mil notificações de TBP, ou seja, 0,5%. Em adição, para verificar a uniformidade da distribuição dos casos de TBP resistente nesse período, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov, evidenciando que a distribuição é uniforme; todavia, não foi estatisticamente significativo para o nível de significância adotado ($>0,05$).

Tabela 03. Casos notificados de TBP e os confirmados de TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013

ANO	TB Pulmonar	TBP Resistente	Teste Kolmogorov-Smirnov
2003	1303	06	K-S = 0,724 p-valor = 0,672
2004	1304	06	
2005	1282	06	
2006	1010	04	
2007	1087	05	
2008	1224	07	
2009	1207	04	
2010	1113	07	
2011	1240	08	
2012	1187	09	
2013	1250	07	
Total	13207	69	

Fonte: MS/SVS/SINAN Net (2014)

5.1 Prevalência de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos de primeira linha do tratamento da TB

No Brasil, os esquemas de tratamento da TB são padronizados desde 1979 pelo MS. Em nota técnica, publicada em outubro de 2009, o esquema de tratamento de primeira linha, composto por rifampicina (RMP), isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA), recebeu reforço do etambutol (EM) - MS/SVS, 2009. No Estado da Paraíba, por questões de ordem técnica e operacional, esse incremento só foi possível a partir de 2011. A **Tabela 04** evidencia a prevalência de resistência para o período do estudo.

Tabela 04 - Perfil de resistência aos FATB dos casos identificados de TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013

TIPO DE RESISTÊNCIA	N	%
Monorresistência	12	17,4
INH	10	14,5
RMP	01	01,5
EM	01	01,5
Polirresistência	10	14,5
INH + SM	03	04,2
INH + PZA	02	02,8
INH + EM	01	01,5
RMP + PZA	01	01,5
INH + EM + ETH	01	01,5
INH + PZA + ETH	01	01,5
INH + PZA + SM	01	01,5
Multirresistência	47	68,1
INH + RMP	09	13,2
INH + RMP + EM	02	02,8
INH + RMP + ETH	02	02,8
INH + RMP + OFL	01	01,5

INH + RMP + PZA	02	02,8
INH + RMP + SM	11	16,0
INH + RMP + EM + ETH	02	02,8
INH + RMP + EM + PZA	03	04,2
INH + RMP + EM + SM	09	13,2
INH + RMP + PZA + ETH	02	02,8
INH + RMP + PZA + SM	01	01,5
INH + RMP + SM + CLF	01	01,5
INH + RMP + PZA + EM + SM	01	01,5
INH + RMP + PZA + EM + SM + ETH	01	01,5
TOTAL	69	100

Para o número de casos estudados, a TBMR destaca-se dentre as demais, com elevada percentagem (68,1%). Ao aplicar-se o teste de homogeneidade de Qui-quadrado, para comparação das proporções de resistência aos fármacos (Mono, Poli e Multirresistência) da TBP, verificou-se resultado significativo: estatística $\chi^2 = 37,652$ com graus de liberdade (gl) = 02 e significância p-valor = 0,000 < 0,001. Portanto, ao nível de 05% de significância, evidenciou-se um percentual significativo de casos de TBP resistente classificado como “Multirresistência” em relação às outras duas classificações.

5.2 Frequência de fatores de risco

Tabela 05 - Distribuição da resistência aos FATB no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo os fatores de risco.

FATORES DE RISCO	Total	Resistência aos fármacos do tratamento de TB			Teste de χ^2
		Monorresistência	Polirresistência	Multirresistência	Sig. p-

	N	%	N	%	N	%	N	%	valor
Sexo									p=0,708
Masculino	51	73,9	10	83,3	07	70,0	34	72,3	
Feminino	18	26,1	02	16,7	03	30,0	13	27,7	
Faixa etária									p=0,605
18 ---- 29	12	17,4	02	16,7	03	30,0	07	14,9	
30 ---- 39	13	18,8	01	08,3	02	20,0	10	21,3	
40 ---- 49	32	46,4	08	66,7	04	40,0	20	42,6	
50 ou mais	12	17,4	01	08,3	01	10,0	10	21,3	
Tratamento prévio									p=0,072
Sim	67	98,5	10	90,9	10	100	47	100	
Não	01	01,5	01	09,1	00	00	00	00	
Ingestão de álcool									p=0,672
Sim	35	57,4	07	70,0	04	57,1	24	54,5	
Não	26	42,6	03	30,0	03	42,9	20	45,5	
Desfecho									p=0,360
Cura	31	44,9	02	16,7	07	70,0	22	46,8	
Abandono	10	14,5	04	33,3	01	10,0	05	10,6	
Óbito	10	14,5	00	00	01	10,0	09	19,1	
Transferência	02	02,9	01	08,3	00	00	01	02,1	

Em tratamento	11	15,9	01	08,3	01	10,0	09	19,1
Falência	05	07,2	04	33,3	00	00	01	02,1
Total Geral	69	100	12	100	10	100	47	100

Fonte: Prontuários de pacientes com TBP resistente, atendidos no CHCF, 2003-2013

Para o fator de risco sexo dos pacientes, a aplicação do teste de associação de Qui-Quadrado verificou uma associação não significativa, conforme os resultados do teste: estatística $\chi^2 = 0,692$ com graus de liberdade (gl) = 02 e apresentando a significância p-valor = 0,708. Conclui-se, portanto, ao nível de 05% de significância, que não se evidenciou associação significativa (p-valor >0,05) entre a TBP resistente e o sexo dos pacientes. O teste t aplicado para comparação das idades entre os dois grupos, masculino e feminino (satisfeitas às premissas de normalidade e homocedasticidade dos dados ou igualdade de variâncias), não apresentou diferença estatisticamente significativa, resultando: estatística t = 1,537 com (gl) = 53 e significância p-valor = 0,085 > 0,05, sendo não significativo ao nível de significância de 05%.

Em se tratando da faixa etária, confrontando com a classificação de resistência, não houve diferença significativa ou associação a partir da aplicação do teste de Qui-Quadrado, que forneceu os seguintes resultados: estatística $\chi^2 = 2,679$ com graus de liberdade (gl) = 04 e significância p-valor = 0,605 >0,05. Ou seja, não se verificou associação significativa entre a TBP resistente e a idade dos pacientes. No entanto, demonstra-se a nítida prevalência entre os 40 a 49 anos, com 32% dos casos e estratificando-se pelo tipo de resistência: 66,7%, 40% e 42,6% para mono, poli e multirresistência, respectivamente.

O teste de associação de Qui-quadrado usado para a comparação da resistência às drogas (Mono, Poli e Multirresistência), segundo tratamento prévio para TBP, não forneceu resultado significativo: estatística $\chi^2 = 5,259$ com graus de liberdade (gl) = 02 e significância p-valor = 0,072 >0,05. No entanto, dos 69 casos identificados: 67 foram retratamentos, com 97,1% de resistência a pelo menos uma droga do esquema proposto;

um (01,5%) foi caso novo, configurando resistência primária - especificamente a RMP e um (01,5%) foi “missing”.

A seguir, segundo a ingesta alcóolica, o mesmo teste foi aplicado e, da mesma forma, não forneceu associação significativa: estatística $\chi^2 = 0,796$ com graus de liberdade (gl) = 02 e significância p-valor = 0,672 >0,05. Apesar da maioria dos casos estudados terem relato de associação ao álcool, não se verificou associação entre nível de resistência às drogas e a ingestão de álcool pelos pacientes com TBP resistente.

5.3 Perfil sociodemográfico dos pacientes com TBP resistente

Tabela 06 - Perfil sociodemográfico dos pacientes com TBP resistente no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo o gênero (n = 55)

Variáveis	Total		Sexo dos pacientes com TB			
			Masculino		Feminino	
	N	%	N	%	N	%
Sociodemográficas						
Faixa etária (anos)						
18 ---- 29	09	16,4	05	12,2	04	28,6
30 ---- 39	11	20,0	08	19,5	03	21,4
40 ---- 49	23	41,8	17	41,5	06	42,9
50 ou mais	12	21,8	11	26,8	01	07,1
Informações adicionais						
Média	43 anos		45 anos		38 anos	
Desvio Padrão	±14,3 anos		±14,7 anos		±12,1 anos	

Cor da Pele ^(a)						
Branca	13	24,1	09	22,5	04	28,6
Preta	03	05,6	01	02,5	02	14,3
Parda	37	68,5	29	72,5	08	57,1
Indígena	01	01,9	01	02,5	00	00
Estado civil						
Solteiro(a)	23	41,8	19	46,3	04	28,6
Casado(a)	28	50,9	18	43,9	10	71,4
União estável	01	01,8	01	02,4	00	00
Divorciado(a)	01	01,8	01	02,4	00	00
Viúvo(a)	02	03,6	02	04,9	00	00
Nível de instrução						
Não alfabetizado	09	16,4	07	17,1	02	14,3
Até Ens. Fund. Completo	37	67,3	28	68,3	09	64,3
Ens. Médio Completo	06	10,9	04	09,8	02	14,3
Ignorado	03	05,5	02	04,9	01	07,1
Região de procedência						
Interior da PB	43	78,2	32	78,0	11	78,6
Capital da PB	10	18,2	08	19,5	02	14,3
Outro estado	02	03,6	01	02,4	01	07,1
Total	55	100	41	100	14	100

Fonte: Prontuários de pacientes com TB resistente, atendidos no CHCF, 2003-2013

^(a) Cor da pele, *missing* = 01 (não informado)

5.4 Ocorrência de coinfeção com HIV/AIDS

Tabela 07 - Distribuição da resistência aos FATB no Estado da PB, 2003 a 2013, segundo a coinfeção HIV/AIDS

Resistência às drogas	Total		HIV/AIDS				Teste de Qui-quadrado
			Não		Sim		
	N	%	N	%	N	%	Sig. <i>p</i> -valor
Monorresistência	12	100	09	15,3	03	30,0	$\chi^2=1,345$
Polirresistência	10	100	09	15,3	01	10,0	gl=02
Multirresistência	47	100	41	69,5	06	60,0	p=0,510
Total	69	100	59	100	10	100	

A ocorrência da TBP resistente segundo a coinfeção com HIV/AIDS foi de 14,5% (10/59) dos casos. De acordo com a **Tabela 07**, em relação à resistência aos fármacos (Mono, Poli e Multirresistência), não apresentou diferença significativa. Por conseguinte, ao nível de 05% de significância, não ocorreu associação significativa da TBP resistente segundo esse fator de risco.

6. Discussão

6. Discussão

A resistência a pelo menos uma droga do esquema padrão foi de 0,5%. Esse valor encontra-se abaixo aos descritos em literatura. Migliori *et al.* (2010) desenvolveram um relatório com dados mundiais, destacando os países com as taxas mais elevadas de resistência aos FATB. Na Europa, o Azerbaijão e o Uzbequistão evidenciaram os maiores valores para pacientes previamente tratados, 84,4 e 85,9%, respectivamente. Na República da Geórgia, Lomtadze *et al.* (2009) apontaram 55,9% de resistência a pelo menos uma droga, que foi estatisticamente significativo. No Sudoeste da Nigéria, Daniel & Osman (2011), verificaram a ocorrência de 62,5% e Becerril-Montes *et al.* (2013), em estudo desenvolvido na fronteira entre México e Estados Unidos, encontraram 47,48%.

No Brasil, Coelho *et al.* (2012), em estudo realizado em Santos/SP, relataram 26,29% de resistência a pelo menos uma droga. Aguiar *et al.* (2009) evidenciaram 20% em serviço de referência no Rio de Janeiro. Augusto *et al.* (2013) encontraram 0,2% de TBMR no Estado de Minas Gerais. Já na região Nordeste, especificamente Fortaleza/CE, Luiz *et al.* (2013) demonstraram 44,3% de resistência a pelo menos um fármaco. Essa variação entre os estados permite questionar a realização dessas notificações no país: são efetivas? Há subnotificação?

A baixa prevalência no Estado da PB permite elencar algumas hipóteses que a justifiquem, tais como: baixo nível de suspeição, falta de responsabilização profissional, fragilidade nas ações de combate à doença, desestruturação dos SS, diagnóstico inadequado, dificuldade de acesso aos SS, centralização laboratorial, retardo no diagnóstico, subnotificação de casos, dentre outros. Na PB, diante de uma suspeita de TB resistente ou não, o paciente é encaminhado ao CHCF (serviço de referência/atenção terciária) para avaliação clínica e laboratorial. Esse fluxo, em se tratando de TB não resistente, não obedece às diretrizes organizacionais do SUS, uma vez que essa responsabilidade compete à atenção primária de saúde. De acordo com o MS (2014), a atenção básica tem papel fundamental para o diagnóstico oportuno e o acompanhamento do paciente com TB até a cura. Esse ponto requer atenção e necessita de reordenamento, no intuito de descongestionar a referência (CHCF) e permitir melhor atenção à TB resistente. Conforme Barrêto *et al.* (2012),

a efetivação da gestão do cuidado à TB ainda permanece como um dos desafios à administração em saúde.

Para o diagnóstico de TB resistente é necessário exames que detectem a resistências aos FATB. No atual serviço de referência da PB - CHCF, esses exames compreendem a cultura do escarro em meio sólido e o teste de sensibilidade, mas são realizados no LACEN/PB de modo convencional, retardando o diagnóstico e a condução terapêutica adequada. Lemos & Matos (2013) reforçam a necessidade de métodos diagnósticos mais rápidos e o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Em acréscimo, o MS implantará o Xpert® MTB/RIF, teste molecular de diagnóstico rápido para TBMR, por todo o País, visando reduzir o tempo entre diagnóstico e tratamento adequado (MS, 2014). Todavia, existem outras opções diagnósticas. Wang *et al.* (2013) comprovaram na Província de Henan, China, que o teste de PCR - Múltiplos Alelos Específicos (MAS-PCR) permite a detecção simultânea dos genes de resistência para INH e RMP, o que reduz custo e a dependência de habilidades técnicas, com boa aplicabilidade aos países em desenvolvimento.

Para o período do estudo, o teste de Kolmogorov-Smirnov evidenciou uniformização no número de casos. Portanto, a partir de 2011, mesmo com o reforço do EM no tratamento, a ocorrência de resistência manteve-se uniforme. Contudo, o período de observação após o acréscimo da quarta droga na PB foi curto, apenas três anos, necessitando monitorização posterior e reavaliação.

Ao classificar-se o tipo de resistência, a INH foi monorresistente para 14,5% (10/69) dos casos. Essa cifra se destaca, enaltecendo o aumento da resistência à INH na PB e a necessidade de melhoria no tratamento, uma vez que a WHO (2014) reporta, globalmente, 09,5%. Essa observação é relevante, dado que o esquema de primeira linha do tratamento para TB recebeu incremento de uma quarta droga (EM) no país a partir de 2009 em virtude do aumento desse tipo de resistência (MS/SVS, 2009). De acordo com Dalcolmo (2012), a principal justificativa para a modificação do tratamento foi a constatação do aumento, na última década, da resistência primária à INH, de 04,4 para 06% e da resistência à RMP, de 0,2 para 01,5%. Seu longo e ininterrupto tempo de uso, mais de seis décadas, revela uma curva histórica e esperada de aumento de resistência. Pontua, ainda, que a escolha do EM tem

como racional a evidência de que os fármacos RMP, SM e EM, quando associados à INH, mostram maior capacidade de reduzir a falência de tratamento por seleção de cepas resistentes.

Estudos no mundo revelam uma variabilidade significativa quanto à resistência isolada a INH. Migliori *et al.* (2010) reportaram o Uzbequistão (42,4%) e o Azerbaijão (40,8%) para resistência primária e o Uzbequistão (81,2%), o Azerbaijão (79,7%), a Armênia (63,2%), a Moldávia (61,3%), a Estônia (60,6%) e a Ucrânia (60,3%) para pacientes com tratamento prévio como os países europeus com taxas significativas. Esses países fazem parte do Leste Europeu e convivem em situação de pobreza. Hassan *et al.* (2012) verificaram 01% em estudo realizado no Nordeste do Sudão. Lomtadze *et al.* (2009) apontaram 32,7% na República da Geórgia. Daniel & Osman (2011) verificaram 03,6% no Sudoeste da Nigéria e Becerril-Montes *et al.* (2013) encontraram 10,79% na fronteira México/EUA. Por outro lado, no Brasil dados semelhantes foram verificados por Coelho *et al.* (2012) com 09,4% em Santos/SP e Aguiar *et al.* (2009) com 10,9% no Rio de Janeiro. Essa acareação de dados evidencia que os países do Leste Europeu apresentam as taxas mais elevadas. Qual (is) situação (ões) poderia (m) estar favorecendo essas cifras? A respeito dos fatores que favorecem o grave cenário da TB naquela região, sugerem-se situações de iniquidade social.

Diante dos casos de polirresistência, evidenciou-se a ocorrência de resistência em associação com a INH em 90% (09/10) dos casos. Essa comprovação corrobora com o aumento de resistência à INH na PB, confirmando a necessidade de reforço no tratamento. Becerril-Montes *et al.* (2013), também, descreveram essa associação, ressaltando a concomitância de resistência em todas as amostras. Sobressai-se a associação INH + SM com 30% (03/10) dos casos. Para os citados autores, essa resistência combinada não foi encontrada no grupo de pacientes com tratamento prévio, mas surgiu entre os casos novos, com 03,6%, comprovando-se resistência primária.

A multirresistência aos FATB tornou-se e mantém-se um problema mundial, elevando a morbimortalidade. De acordo com a WHO (2014), globalmente, estima-se que 03,5 (casos novos) e 20,5% (previamente tratados) dos casos são TBMR. Todavia, o Leste Europeu e os países da Ásia Central, compreendendo Bielorrússia, Cazaquistão, Quirguistão, República da Moldávia, Federação Russa e Uzbequistão para os casos novos e Bielorrússia,

Cazaquistão, Quirguistão, República da Moldávia, Tajiquistão e Uzbequistão para os casos previamente tratados, têm os mais altos níveis de TBMR. Em 2013, três países centralizaram mais de 50% dos casos de TBMR: Índia, China e Federação da Rússia. Acosta *et al.* (2014) ressaltaram essas informações e reportaram a Índia, a China e as Filipinas como países com altos índices de TBMR.

Mistry *et al.* (2012), em Mumbai (Índia), relataram uma ocorrência variável de TBMR, ou seja 24-30% para casos novos e 11-67% para retratamento, valores elevados quando confrontados com outras partes do país, 01-13% e 12-40%, respectivamente. Liang *et al.* (2011), observaram na Província de Heilongjiang, Nordeste da China, 12,1% de TBMR. Daniel & Osman (2011) evidenciaram 76,4% no Sudoeste da Nigéria. Esse dado corrobora com o fato da Nigéria estar entre os 22 (vinte e dois) países que concentram mais de 80% dos casos de TB no mundo.

Nas Américas, Becerril-Montes *et al.* (2013) obtiveram uma prevalência de 17,27% de TBMR na fronteira México/EUA. Por outro lado, em 2006, Migliori *et al.* (2010) expuseram o Peru e o Equador com as taxas mais elevadas de TBMR na América do Sul, com 07,7 e 07,6%, respectivamente. A OPAS aponta que sete países concentram mais de 80% de todos os casos estimados de TBMR, são eles: Peru, Brasil, México, Equador, Argentina, República Dominicana e Haiti (PAHO, 2013). Quanto ao Brasil, no atual relatório da WHO (2014), o País não está entre os 27 (vinte e sete) com as maiores taxas de TBMR. No entanto, estudos nacionais apontam variabilidade na prevalência desse tipo de resistência. Coelho *et al.* (2012) descreveram as seguintes cifras para TBMR: 11,65% para caso novo e 17,3% aos que fizeram tratamento anterior em Santos/SP e Aguiar *et al.* (2009) - 0,3% e 22,6%, respectivamente, no Rio de Janeiro.

Para a PB, em relação à TBMR, o estudo mostrou uma frequência de 68,1%. Este índice foi estatisticamente significativo e coloca o estado entre os que apresentam os maiores percentuais no país e no mundo, realçando a TBMR como importante problema de Saúde Pública. Esse dado é alarmante e sobrepõe um olhar diferenciado para essa parcela da população, que necessita de tratamento e acompanhamento adequados, a fim de evitar-se desfecho desfavorável. Nogueira *et al.* (2008) elaboraram uma caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de TBR em João Pessoa/PB, com a

identificação de 22 (vinte e dois) casos entre 2002 e 2006. Destes, 77% (15/22) foram TBMR. Ao equipararem-se os valores, a assertiva dos autores reforça a problemática da TBMR no estado, o que demanda a necessidade de reformulações das ações do Programa Estadual de Controle da TB.

A combinação de maior ocorrência foi INH + RMP + SM com 16% (11/69) dos casos, seguidos por INH + RMP e INH + RMP + EM + SM com 13,2% (09/69) dos casos cada. Essas combinações diferem do estudo de Becerril-Montes *et al.* (2013), com 0,72, 0 e 02,16%, respectivamente. Contudo, aproximam-se dos dados de Daniel & Osman (2011), que apontaram 18,2, 0 e 56,4%, respectivamente. Essas observações corroboram o alerta de níveis elevados de TBMR no Estado da PB, assemelhando-se aos valores da Nigéria.

Chama atenção, também, a ocorrência de resistência à SM. A monorresistência não se observou entre os casos, contudo em associação com os outros FATB foram 39,13% (27/69) dos casos. Nogueira *et al.* (2008) evidenciaram 31,82% e, da mesma forma, não citaram resistência isolada. Ao colacionar esses dados, evidenciam-se um discreto aumento da resistência à SM no decorrer dos anos. Apesar da SM não fazer parte do esquema inicial de tratamento da TB, há que se considerarem essas observações.

Afinando com essas colocações, Warner & Mizrahi (2014) lançam olhares críticos quanto ao tratamento da TB e reforçam a necessidade de melhorias. A redução no tempo de tratamento é um ponto chave para melhorar a adesão e reduzir custos. Atualmente, alguns estudos clínicos estão em andamento com esse intuito, demonstrando resultados promissores, conforme citam esses autores. Por outro lado, outros elementos configuram esse cenário, exigindo melhorias, tais como: vínculo organizacional dos SS, melhoria na adesão, responsabilização profissional, dentre outros. Brás (2014) pontua que os limites dos SS agravam a vulnerabilidade das condições de vida, tornando o tratamento difícil.

De acordo com descrições em literatura, o sexo masculino está amplamente relacionado aos casos de TB. A WHO (2014) relatou que, em 2013, cerca de 60% dos casos de TB ocorreram entre os homens. Apesar de o estudo ter evidenciado essas afirmações, com 73,9% dos casos, não houve significância estatística. Do mesmo modo, Gler *et al.* (2012), com dados das Filipinas, relataram 60%, com p-valor = 0,24; Liang *et al.* (2012) citam

71% para TBMR e 69,2% para não TBMR, com p-valor = 0,582 e Daniel & Osman (2011) não obtiveram resultado significativo ao confrontar o sexo e a idade dos pacientes. Em adição, Becerril-Montes *et al.* (2013) ratificam a maior ocorrência de TB resistente no sexo masculino (59%) e Lomtadze *et al.* (2009) reportaram 82% para o sexo masculino; contudo, não foram avaliados estatisticamente.

Dados nacionais divergem entre as regiões e a significância. Maruza *et al.* (2011), ao analisarem os fatores de risco para falha no tratamento da TB em pacientes soropositivos no Estado de Pernambuco, indicaram significância estatística para o sexo masculino, 82,3% dos casos e p-valor = 0,030 e Aguiar *et al.* (2009) apresentaram o sexo masculino para 63,7% dos casos, com p-valor = 0,03 no Rio de Janeiro. Por outro lado, Coelho *et al.* (2012) citam sexo masculino em 70,2%, com p-valor = 0,23, ou seja, não significativo, em Santos/SP. Augusto *et al.* (2013), no Estado de MG, e Nogueira *et al.* (2008), em João Pessoa/PB, reforçam a predominância entre o sexo masculino, com 67 e 72,5%, respectivamente; porém, não estimados estatisticamente.

Ao se destacar a idade, a faixa etária de 40 a 49 anos foi a mais acometida, com 46,4% dos casos, não demonstrando relevância estatística. Contudo, esse perfil de paciente confronta com o provedor do lar, atingindo direta e economicamente não um indivíduo, mas um núcleo familiar. Outros estudos corroboram com essa observação, inclusive revelaram não ser significativo: Coelho *et al.* (2012) apontaram a faixa etária de 20 a 49 anos, com 79,7% e p-valor de 0,76; Gler *et al.* (2012) revelaram a faixa etária de 25 a 44 anos, com 56% e p-valor de 0,76 e Liang *et al.* (2012) reforçaram, mesmo sem significância, com indivíduos <45 anos, com 58,1 e 51,8% para TBMR e TB não MR, respectivamente. Resultado divergente foi descrito por Maruza *et al.* (2011) ao determinarem o p-valor de 0,001 para a faixa etária de 30 a 49 anos.

O tratamento prévio favorece a ocorrência de resistência aos antimicrobianos de um modo geral e, especificamente, aos FATB, uma vez que a exposição é prolongada. Luiz *et al.* (2013) encontraram uma alta frequência de resistência nos casos previamente tratados (84%). A grande maioria dos casos estudados foi submetida aos FATB (67/69), mas não demonstraram significância. Coelho *et al.* (2012) e Maruza *et al.* (2011) avigoraram esse comentário. Não obstante, Liang *et al.* (2012) comprovaram estatisticamente que o

tratamento prévio foi fator de risco independente para o desenvolvimento de TBMR. Daniel & Osman (2011) e Lomtadze *et al.* (2009) reforçaram.

Por fim, nesse estudo os resultados mostram que a ingestão de álcool não foi significativa, a semelhança dos anteriores. Becerril-Montes (2013), Coelho *et al.* (2012) e Gler *et al.* (2012) confirmaram que o uso de álcool não apresenta relação estatística com o desenvolvimento de resistência. Em contrapartida, Braga *et al.* (2012) e Maruza *et al.* (2011) evidenciaram estatisticamente essa relação. Contudo, em mais da metade dos casos (57,4%) houve associação com o álcool. Sabe-se que o uso do álcool é um elemento que favorece a não adesão ao tratamento e, por conseguinte, o abandono. Sá *et al.* (2007) destacam que o abandono ao tratamento é considerado como um dos principais fatores para a resistência aos fármacos de primeira linha.

A despeito das dificuldades elencadas, o desfecho foi à cura para 44,9% dos casos. Para Ferreira *et al.* (2013), o índice foi de 67,5% em duas unidades básicas de saúde da região metropolitana de Goiânia. Essas medidas sinalizam que o diagnóstico realizado de forma adequada e o tratamento em tempo hábil favorecem a contenção da doença. Por conseguinte, propiciar diagnóstico rápido, tratamento efetivo e acompanhamento clínico formam o tripé de luta contra a TB e está intrinsecamente relacionado com a gestão de cuidado à TB. Barrêto *et al.* (2012) destacam que essa gestão, considerando o compromisso político dos gestores, além de assegurar a atenção de qualidade nos SS e de qualificar apoiador matricial, deve criar e/ou implementar ações que ampliem a participação do usuário nas rodas de discussão que envolvam planejamento e ações voltadas ao controle da TB.

Outro ponto relevante foi a ocorrência de 14,5% de abandono ao tratamento. Esse valor encontra-se acima do nacional, estimado em 10,5% para o ano de 2013 (MS, 2014). Destaca-se, ainda, a ocorrência de 33,3% de abandono para os pacientes que apresentaram TBP monorresistente. Vários fatores corroboram para esse desfecho. Segundo Braga *et al.* (2012) ser do sexo masculino, usar drogas ilícitas e pertencer a baixas classes econômicas representam um maior risco de abandonar o tratamento da TB. De outro modo, Sá *et al.* (2007) apontam problemas operacionais dos SS, principalmente os relacionados

com a organização das equipes de saúde, com ênfase à atuação do profissional perante o doente, como favorecedores do abandono.

Quanto às características sociodemográficas, destacaram-se: cor da pele parda (68,5%), estado civil casado (50,9%), nível de instrução até o fundamental (67,3%) e procedência do interior da PB (78,2%). Essa caracterização evidencia pouco conhecimento da doença e suas implicações e certifica a dificuldade de acesso aos SS que ofereçam condições adequadas à condução de casos de TB, requerendo melhor estruturação desses serviços, especialmente no interior do Estado. Percebe-se, com os valores descritos, uma fragilidade na condução do Programa de Controle da TB, tanto ao nível Estadual, quanto nos municípios.

A cor da pele apresenta variações de acordo com o local do estudo. No Brasil, não há predominância de raças, mas miscigenações. Lomtadze *et al.* (2009) observaram 100% de indivíduos caucasianos na República da Geórgia. Maruza *et al.* (2011) classificaram em brancos e não brancos, obtendo predomínio da última, mas sem relevância estatística, no Estado do Pernambuco.

O estado civil compõe um item social elementar no panorama da TB, uma vez que envolve outros indivíduos. Estar casado foi mais frequente no Estado da PB. Sen *et al.* (2012), em trabalho desenvolvido na região Sudeste da Turquia, descreveram que estar casado foi mais frequente, tanto para TBMR, quanto para não MR. Gler *et al.* (2012) reiteraram esse entendimento. Em contrapartida, Nogueira *et al.* (2008) documentaram que estar solteiro/separado foi mais comum para a ocorrência de TB resistente em João Pessoa/PB. Maruza *et al.* (2011) corroboram ao relatar que estar desacompanhado (solteiro, separado ou viúvo) é significativo para falha no tratamento da TB em soropositivos.

O grau de instrução destoa na dependência do local da pesquisa, ou seja, Becerril-Montes *et al.* (2013), na Fronteira México/EUA, informaram que 61,2% possuíam ensino médio e Gler *et al.* (2012) referiram 54% para os indivíduos com mais de oito anos de estudo e universitários nas Filipinas. No Brasil, Augusto *et al.* (2013) demonstraram 42,5% com menos de nove anos de estudo. Descrição equivalente fizeram Maruza *et al.* (2011) e evidenciaram ser significativo. O que reforçam os achados de baixo grau de instrução na PB e dispara questionamentos quanto às condições econômicas, isto é, menores rendimentos

geram condições de vida ruins e, portanto, vulnerabilidade. No entanto, Coelho *et al.* (2012), em Santos/SP, reportaram 58,6% com mais de oito anos de estudo.

A coinfeção com HIV/AIDS tem contribuído para a disseminação e a manutenção da TB no mundo, bem como favorecendo a resistência. Essa associação apresentou-se em 14,5% dos casos, não se constatando relevância estatística. Aguiar *et al.* (2009) descreveram resultado semelhante. Augusto *et al.* (2013) observaram a coinfeção em 08,3% dos casos. Por outro lado, Becerril-Montes *et al.* (2013) não relataram essa associação e Coelho *et al.* (2012) referiram 50,8% e p-valor $<0,0003$ em Santos/SP, possivelmente por tratar-se de cidade portuária e ter um número elevado de soropositivos. Guimarães *et al.* (2012) ressaltaram, em se tratando de TB e AIDS, que a vulnerabilidade dos indivíduos se dá em não se perceberem em risco, diminuindo a prática do autocuidado, além de terem uma maior dificuldade de acesso aos SS. Assim, esses autores sugerem uma abordagem integrada que busque reduzir as desigualdades sociais.

7. Conclusões

7. Conclusões

O estudo desempenhou papel decisivo na caracterização da TB resistente no Estado da PB, desenhando o panorama da resistência. Essa ocorrência é baixa (0,5%) e uniforme. Porém, a resistência à INH mostrou-se importante, tanto isolada, quanto em associações. A TBMR destacou-se, com índices elevados, requerendo atenção especial dos gestores no intuito de melhorar a qualidade da assistência prestada em todo o Estado. Bem como, a maioria da resistência aos FATB foi adquirida.

Perante os fatores de risco, o sexo masculino, a faixa etária de 40 a 49 anos, a realização de tratamento prévio e a ingesta alcóolica foram os de maior ocorrência. Esses achados corroboram com os descritos em literatura como favorecedores de resistência. Todavia, não expressaram significância estatística no estudo realizado tendo a PB como cenário. Em adição, o estudo apontou várias fragilidades na gestão do cuidado à TB na atenção básica, o que beneficiaria o desenvolvimento de resistência.

O desfecho foi a cura para 44,9% dos casos; no entanto, o abandono ao tratamento foi considerável, principalmente para a TBP monorresistente, e alerta para as questões de vulnerabilidade e necessidade de fortalecimento das ações no intuito de melhorar a adesão.

Para as características sociodemográficas evidenciou-se a cor da pele parda, o estado civil casado, o nível de instrução até o fundamental e a procedência do interior da PB. Nessa esfera, sugere-se reorganização do Programa de Controle da TB, tanto ao nível Estadual, quanto para os municípios, buscando fortalecimento das ações de combate à doença. Nesse ínterim, há que se destacar a importância das notificações, o adequado acompanhamento dos casos e, por fim e não menos relevante, levar em consideração a individualidade dos envolvidos.

Para a coinfeção com HIV/AIDS não se evidenciou números elevados, no entanto a TBMR, também, foi mais frequente.

Diante dessas ponderações, mais estudos são imprescindíveis no intuito de investigar genotipicamente a resistência do *M. tuberculosis* no Estado da PB, visto que alguns estudos genéticos têm reportado mutações em cepas resistentes à RMP, estando associada a maior transmissibilidade, e a resistência à INH tem sido associada com mutações de vários genes. Assim, correlacionando com outros Estados e países a fim de colaborar com o enfrentamento da doença na busca do controle e cura extensiva a todos.

Referências

Referências

ACOSTA, C. D.; DADU, A.; RAMSAY, A., DARA, M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. **Public Health Action**, v. 4, n. 2, p. S3-S12, 2014.

ADLER, J. J.; ROSE, D. N. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. In: ROM, W. N.; GARAY, S. M. **Tuberculosis**. New York: Littler Brown and Co. 1996. p. 120-41.

AGUIAR, F.; VIEIRA, M. A.; STAVIACK, A.; BUARQUE C.; MARSICO, A.; FONSECA, L.; CHAISSON, R.; KRISTSKI, A.; WERNECK, G.; MELLO, F. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in na HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, v. 13, n. 1, p. 54-61, 2009.

AHMAD, S.; MOKADDAS, E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 103, n. 12, p. 1777-90, 2009.

ANDO, H.; KITAO, T.; MIYOSHI-AKIYAMA, T.; KATO, S.; MORI, T.; KIRIKAE, T. Downregulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Mol Microbiol**, v. 79, n. 6, p. 1615-28, 2011.

ANDREWS, J.R.; NOUBARY, F.; WALENSKY, R. P.; CERDA, R.; LOSINA, E.; HORSBURGH, C. R. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 6, p. 784-91, 2012.

ARBEX, M. A.; VARELLA, M. C. L.; SIQUEIRA, H. R.; MELLO, F. A. F. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. **J Bras Pneumol** v. 36, n. 5, p. 626-40, 2010.

AUGUSTO, C. J.; CARVALHO, W. S.; GONÇALVES, A. D.; CECCATO, M. G. B.; MIRANDA, S. S. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 3, p. 357-64, 2013.

BALLESTERO, J. G. A.; MONCAIO, A. C. S.; SILVA, L. M. C.; SURNICHE, C. A.; LIMA, M. C. R. A. D.; Palha PF. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. **Esc Anna Nery**, v. 18, n. 3, p. 515-21, 2014.

BARRÊTO, A. J. R.; SÁ, L. D.; NOGUEIRA, J. A.; PALHA, P. F.; PINHEIRO, P. G. O. D.; FARIAS, N. M. P.; RODRIGUES, D. C. S.; VILLA, T. C. S. Organização dos serviços de saúde e a gestão do cuidado à tuberculose. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 7, p. 1875-84, 2012.

BARROSO, E. C.; RODRIGUES, J. L. N.; PINHEIRO, V. G. F.; CAMPELO, C. L. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. **J Bras Pneumol**, v. 27, n. 6, p. 310-4, 2001.

BECERRIL-MONTES, P.; SAID-FERNÁNDEZ, S.; LUNA-HERRERA, J.; CABALLERO-OLÍN, G.; ENCISO-MORENO, J. A.; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, H. G.; PADILLA-RIVAS, G.; NANCY-GARZA-TREVIÑO, E.; MOLINA-SALINAS, G. M. A population-based study of first and second-line drug-resistant tuberculosis in a high-burden área of the Mexico/United States border. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 2, p. 160-6, 2013.

BOS, K. I.; HARKINS, K. M.; HERBIG, A.; COSCOLLA, M.; WEBER, N.; COMAS, I.; FORREST, S. A.; BRYANT, J. M.; HARRIS, S. R.; SCHUENEMANN, V. J.; CAMPBELL, T. J. *et al.* Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. **Nature**, v. 514, p. 494-7, 2014.

BRAGA, J. U.; PINHEIRO, J. S.; MATSUDA, J. S.; BARRETO, J. A. P.; FEIJÃO, A. M. M. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose nos serviços de atenção básica em dois municípios brasileiros, Manaus e Fortaleza, 2006 a 2008. **Cad Saúde Colet**, v. 20, n. 2, p. 225-33, 2012.

BRANDIS, G.; HUGHES, D. Genetic characterization of compensatory evolution in strains carrying *rpoB* Ser531Leu, the rifampicin resistance mutation most frequently found in clinical isolates. **J Antimicrob Chemother**, v. 68, n. 11, p. 2493-7, 2013.

BRÁS, O. C. R. Vulnerabilidade e tuberculose no Rio de Janeiro. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 1, p. 67-76, 2014.

CANETTI, G.; FOX, W.; KHOMENKO, A.; MAHLER, H. T.; MENON, N. K.; MITCHISON, D. A.; RIST, N.; SMELEY, N. A. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. **Bull World Health Organ**, v. 41, n. 1, p. 21-43, 1969.

CAVUSOGLU, C.; KARACA-DERICI, Y.; BILGIC, A. *In-vitro* activity of rifabutin against rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known *rpoB* mutations. **Clin Microbiol Infect**, v. 10, n. 7, p. 662-5, 2004.

COELHO, A. G. V.; ZAMARIOLI, L. A.; TELLES, M. A.; FERRAZOLI, L.; WALDMAN, E. A. 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. 760-6, 2012.

COMAS, I.; BORRELL, S.; ROETZER, A.; ROSE, G.; MALLA, B.; KATO-MAEDA, M.; GALAGAN, J.; NIEMANN, S.; GAGNEUX S. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. **Nat Genet**, v. 44, p. 106-10, 2012.

CROFTON, J.; MITCHISON, D. A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. **Br Med J**, v. 2, n. 4588, p. 1009-15, 1948.

DALCOLMO, M. P. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. **Pulmão RJ**. v. 21, n. 1, p. 55-9, 2012.

DANIEL, O.; OSMAN, E. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n. 2, p. 148-151, 2011.

DE VOS, M.; MULLER, B.; BORRELL, S.; BLACK, P. A.; VAN HELDEN, P. D.; WARREN, R. M.; GAGNEUX, S.; VICTOR, T. C. Putative compensatory mutations in the *rpoC* gene of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* are associated with ongoing transmission. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 57, n. 2, p. 827-32, 2013.

EUZÉBY, J. P. **List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet**. França, 2014. Disponível em: <<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>>. Acesso em: 07 fev. 2015.

FERREIRA, A. C. G.; SILVA JÚNIOR, J. L. R.; CONDE, M. B.; RABAHI, M. F. Desfechos clínicos do tratamento de tuberculose utilizando o esquema básico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil com comprimidos em dose fixa combinada na região metropolitana de Goiânia. **J Bras Pneumol**, v. 39, n. 1, p. 76-83, 2013.

FIND - Foundation for Innovative New Diagnostics. **Performance of Xpert MTB/RIF version G4 assay**. Geneva: 2011. Disponível em: <<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/map/findg4cartridge.pdf>>. Acesso em: 31 mar. 2013.

FRIEDEN, T. R.; MUNSIFF, S. S.; AHUJA, S. D. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment in HIV-positive patients in New York city, 1990-1997. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11, n. 1, p. 116, 2007.

GLER, M. T.; PODEWILS, L. J.; MUNEZ, N.; GALIPOT, M.; QUELAPIO, M. I. D.; TUPASI, T. E. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 16, n. 7. p. 955-60, 2012.

GOMES, M. P. **Análise de custo-efetividade do tratamento supervisionado e autoadministrado da tuberculose**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

GUIMARÃES, R. M.; LOBO, A. P.; SIQUEIRA, E. A.; BORGES, T. F. F.; MELO, S. C. C. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 4, p. 511-7, 2012.

HASSAN, S. O.; MUSA, M. T.; ELSHEIKH, H. M.; ELERAGI, A. M. S.; SAEED, N. S. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Northeastern Sudan. **British Journal of Medicine & Medical Research**, v. 2, n. 3, p. 424-33, 2012.

HAZBÓN, M. H.; BRIMACOMBE, M.; BOBADILLA DEL VALLE, M.; CAVATORE, M.; GUERRERO, M. I.; VARMA-BASIL, M.; BILLMAN-JACOB, H.; LAVANDER, C.; FYFE, J.; GARCÍA-GARCÍA, L. LEÓN, C. I.; BOSE, M.; CHAVES, F.; MURRAY, M.; EISENACH, K. D.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; CAVE, M. D.; PONCE DE LEÓN, A.; ALLAND, D. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 50, n. 8, p. 2640-9, 2006.

HIJJAR, M. A.; GERHARDT, G.; TEIXEIRA, G. M.; PROCÓPIO, M. J. Retrospect of tuberculosis control in Brazil. **Rev Saúde Pública**, v. 41, suppl. 1, p. 50-8, 2007.

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

KOCH, R. **The aetiology of tuberculosis**. New York: Tuberculosis Association, 1932.

LAHEY, T.; MACKENZIE, T.; ARBEIT, R. D.; BAKARI, M.; MTEI, L.; MATEE, M.; MARO, I.; HORSBURGH, C. R.; PALLANGYO, K.; VON REYN, C. F. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. **Clin Infect Dis**, v. 56, n.1, p. 151-8, 2013.

LEMOS, A. C. M.; MATOS, E. D. Multidrug-resistant tuberculosis. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 2, p. 239-46, 2013.

LIANG, L.; WU, Q.; GAO, L.; HAO, Y.; LIU, C.; XIE, Y.; SUN, H.; YAN, X.; LI, F.; LI, H.; FANG, H.; NING, N.; CUI, Y.; HAN, L. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. **Thorax**, v. 67, n. 7, p. 632-8, 2012.

LOMTADZE, N.; ASPINDZELASHVILI, R.; JANJGAVA, M.; MIRTSKHULAVA, V.; WRIGHT, A.; BLUMBERG, H. M.; SALAKAIA, A. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Republic of Georgia: A population based study. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 13, n. 1, p. 68-73, 2009.

LUIZ, R.S.; SUFFYS, P.; BARROSO, E. C.; KERR, L. R.; DUARTE, C. R.; FREITAS, M. V.; MOTA, R. M.; FROTA, C. C. Genotyping and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains observed in a tuberculosis high-burden municipality in Northeast, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 3, p. 338-45, 2013.

MACHADO, D.; PERDIGÃO, J.; RAMOS, J.; COUTO, I.; PORTUGAL, I.; RITTER, C.; BOETTGER, E. C.; VIVEIROS, M. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with inhA double mutations. **J Antimicrob Chemother**, v. 68, n. 8, p. 1728-32, 2013.

MANTEN, A.; VAN WIJNGAARDEN, L. J. Development of drug resistance to rifampicin. **Chemotherapy**, v. 14, n. 2, p. 93-100, 1969.

MARUZA, M.; ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; COIMBRA, I.; MOURA, L. V.; MONTARROYOS, U. R.; MIRANDA FILHO, D. B.; LACERDA, H. R.; RODRIGUES, L. C.; XIMENES, R. A. A. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, p. 351, 2011.

MELO, F. A. F.; AFIUNE, J. B.; HIJJAR, M. A.; GOMES, M.; RODRIGUES, D. S. S.; KLAUTAU, G. B.; KRITSKI, A. L.; ROSEMBERG, J. Tuberculose. In: FOCACCIA, R.; DIAMENT, D.; FERREIRA, M. S.; SICILIANO, R. F. **Veronesi - Tratado de Infectologia**. 4ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2009. p. 1263-333.

MENDES, A. M.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Bol Pneumol Sanit**, v. 12, n. 1, p. 25-36, 2004.

MIGLIORI, G. B.; CENTIS, R.; LANGE, C.; RICHARDSON, M. D.; SOTGIU, G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 3, p. 171-9, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, v. 44, n. 2, p. 1-13, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Casos confirmados segundo ano diagnóstico**. Brasília, 2014. Disponível em <<http://www.dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em 03 out. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 186p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Nota técnica sobre as**

mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2.

Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

MISTRY, N.; TOLANI, M.; OSRIN, D. Drug-resistant tuberculosis in Mumbai, India: an agenda for operations research. **Operations Research for Health Care**, v. 1, p. 45-53, 2012.

MONIRUZZAMAN, A.; ELWOOD, R. K.; SCHULZER, M.; FITZGERALD, J. M. A population-based study of risk factors for drug-resistant TB in British Columbia. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 6, p. 631-8, 2006.

MUNIZ, J. N.; RUFFINO-NETTO, A.; VILLA, T. C. S.; YAMAMURA, M.; ARCÊNCIO, R.; CARDOZO-GONZALES, R. I. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil, from 1998 to 2003. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 6, p. 529-34, 2006.

MUNSIFF, S. S.; AHUJA, S. D.; LI, J.; DRIVER, C. R. Public-private collaboration for multidrug-resistant tuberculosis control in New York City. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 6, p. 639-48, 2006.

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. **Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control**. Londres, 2011. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53642/53642.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2013.

NOGUEIRA, J. A.; MARQUES, R. R. C.; SILVA, T. R.; FRANÇA, U. M.; VILLA, T. C. S.; PALHA, P. F. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. **Rev Eletr Enf**, v. 10, n. 4, p. 979-89, 2008.

O'GRADY, J.; MAEURER, M.; MWABA, P.; KAPATA, N.; BATES, M.; HOELSCHER, M.; ZUMLA, A. New and improved diagnostics for detection of drug-resistant pulmonar tuberculosis. **Curr Opin Pulm Med**, v. 17, n. 3, p. 134-41, 2011.

PALOMINO, J.C.; MARTIN, A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antibiotics**, v. 3, n. 3, p. 317-40, 2014.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis in the Americas: Regional Report 2012. Epidemiology, Control and Financing**. Washington, DC: PAHO, 2013. 70p.

PATEL, D. M.; PATEL, S. D.; JAISWAL, P. S.; BRAHMBHATT, K. J. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and new drug development. **Int J Drug & Res**, v. 4, n. 2, p. 76-91, 2012.

RIBEIRO, L. B.; MAGALHÃES, V.; MAGALHÃES, M. Resistência primária e adquirida à pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar atendidos em um hospital de referência no Recife. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 6, p. 740-7, 2012.

RILEY, L. W. Of mice, men, and elephants: *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope lipids and pathogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 6, p. 1475-8, 2006.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 1, p. 51-8, 2002.

SÁ, L. D.; ANDRADE, M. N.; NOGUEIRA, J. A.; VILLA, T. C. S; FIGUEIREDO, T. M. R. M.; QUEIROGA, R. P. F.; SOUSA, M. C. M. Implantação da estratégia DOTS no controle da Tuberculose na Paraíba: entre o compromisso político e o envolvimento das equipes do programa saúde da família (1999-2004). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 9. p. 3917-24, 2011.

SÁ, L. D.; SOUZA, K. M. J.; NUNES, M. G.; PALHA, P. F.; NOGUEIRA, J. A.; VILLA, T. C. S. Tratamento da tuberculose em Unidade de Saúde da Família: histórias de abandono. **Texto & Contexto - Enferm**, v. 16, n. 4, p. 712-8, 2007.

SAFI, H.; LINGARAJU, S.; AMIN, A.; KIM, S.; JONES, M.; HOLMES, M.; MCNEIL, M.; PETERSON, S. N.; CHATTERJEE, D.; FLEISCHMANN, R.; ALLAND, D. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- β -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. **Nat Genet**, v. 45, n. 10, p. 1190-7, 2013.

SAFI, H.; SAYERS, B.; HAZBÓN, M. H.; ALLAND, D. Transfer of *embB* codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. **Antimicrob Agents Chromether**, v. 52, n. 6, p. 2027-34, 2008.

SANDLE, T. The possible origins of tuberculosis in South Aeria. **J Anc Dis Prev Rem**, v. 2, n. 2, p. e116, 2014.

SANTOS, L. C. **Análise de resistência a antimicrobianos de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas no Estado de Goiás. 2010.** Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade de Goiás, Goiânia, 2010.

SELIG, L. A.; GELUDA, K.; JUNQUEIRA, T.; BRITO, R.; TRAJMAN, A. A tuberculose no cotidiano médico e o efeito bumerangue do abandono. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 113-22, 2012.

SEN, H. S.; ABAKAY, O.; DALLI, A.; SEZGI, C.; TANRIVERDI, M. H.; PALANCI, Y.; ABAKAY, A.; TANRIKULU, A. C. Predisposing factors for multi-drug resistant Tuberculosis in Southest Region of Turkey. **African Journal of Microbiology Research**, v. 6, n. 38, p. 6730-5, 2012.

SIU, G. K.; ZHANG, Y.; LAU, T. C.; LAU, R. W.; HO, P. L.; YEW, W. W.; TSUI, S. K.; CHENG, V. C.; YUEN, K. Y.; YAM, W. C. Mutations outside the rifampicin resistance-determining region

associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 4, p. 730-3, 2011.

SOUZA, K. M. J.; SÁ, L. D.; PALHA, P.F.; NOGUEIRA, J. A.; VILLA, T. C. S.; FIGUEIREDO, D. A. Abandono do tratamento de tuberculose e relações de vínculo com a equipe de saúde da família. **Rev Esc Enferm USP**, v. 44, n. 4, p. 904-11, 2010.

SUAREZ-GARCIA, I.; RODRIGUEZ-BLANCO, A.; VIDAL-PEREZ, J. L.; GARCÍA-VIEJO, M. A.; JARAS-HERNÁNDEZ-M. J.; LÓPEZ, O.; NOGUERADO-ASENSIO, A. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 28, n. 4, p.325-30, 2009.

TRIGUEIRO, J. V. S.; NOGUEIRA, J. A.; SÁ, L. D.; PALHA, P.F.; VILLA, T. C. S.; TRIGUEIRO, D. R. S. G. Controle da tuberculose: descentralização, planejamento local e especificidades gerenciais. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 19, n. 6, p. 1289-96, 2011.

TUDÓ, G.; REY, E.; BORRELL, S.; ALCAIDE, F.; CODINA, G.; COLL, P.; MARTIN-CASABONA, N.; MONTEMAYOR, M.; MOURE, R.; ORCAU, A.; SALVADO, M.; VICENTE, E.; GONZALEZ-MARTIN, J. Characterization of mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the area of Barcelona. **J Antimicrob Chemother**, v. 65, p. 2341-6, 2010.

UDWADIA, Z. F. AMALE, R. A.; AJBANI, K. K.; RODRIGUES, C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 4, p. 579-81, 2012.

VAN DEUN, A.; SALIM, M. A.; DAS, A. P.; BASTIAN, I.; PORTAELS, F. Results of standardized regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n. 5, p. 560-7, 2004.

VIEIRA, R. C. A.; FREGONA, G.; PALACI, M.; DIETZE, R.; MACIEL, E. L. N. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev Bras Epidemiol**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

VILCHÈZE, C.; JACOBS, W. R. Jr. The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics. **Annu Rev Microbiol**, v. 61, p. 35-50, 2007.

WANG, X.; JIAO, J.; XU, W.; CHAI, X.; LI, Z.; WANG, Z. A simple, rapid and economic method for detecting multidrug-resistant tuberculosis. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 6, p. 667-71, 2013.

WARNER, D. F.; MIZRAHI, V. Shortening treatment for tuberculosis - back to basics. **N Engl J Med**, v. 371, n. 17, p. 1642-3, 2014.

WINN JUNIOR, W.; ALLEN, S.; JANDA, W.; KONEMAN, E.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P.; WOODS, G. Micobactérias. In: _____. **Koneman, diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. Cap 19.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2014**. France: 2014. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/gobal_report/en/>. Acesso em: 27 out. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2012**. Geneva: 2012. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/gobal_report/en/>. Acesso em: 10 jun. 2013.

YAMAMURA, M.; NETO, M. S.; FREITAS, I. M.; RODRIGUES, L. B. B.; POPOLIN, M. P.; UCHOA, S. A. C.; FRONTEIRA, I.; ARCÊNCIO, R. A. Tuberculose e iniquidade social em saúde: uma análise ecológica utilizando técnicas estatísticas multivariadas, São Paulo, Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 35, n. 4, p. 270-7, 2014.

ZAMARIOLI, L. A.; COELHO, A. G. V.; PEREIRA, C. M.; NASCIMENTO, A. C. C.; UEKI, S. Y. M.; CHIMARA, E. Estudo descritivo da frequência de micobactérias não tuberculosas na Baixada Santista (SP). **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 08, p. 590-4, 2008.

ZHANG, Y.; YEW, W. W. Mechanisms of drugs resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 13, n. 11, p. 1320-30, 2009.

ZIGNOL, M.; VAN GEMERT, W.; FALZON, D.; SISMANIDIS, C.; GLAZIOU, P.; FLOYD, K.; RAVIGLIONE, M. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: na update analysis, 2007-2010. **Bull World Health Organ**, v. 90, p. 111D-119D, 2012.

ZIMHONY, O.; VILCHÈZE, C.; ARAI, M.; WELCH, J. T.; JACOBS, W. R. Jr. Pyrazinoic acid and its n-propyl ester inhibit fatty acid synthase type I in replicating tubercle bacilli. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 51, n. 2, p. 752-4, 2007.

ZUMLA, A.; RAVIGLIONE, M.; HAFNER, R.; VON REYN, C. F. Tuberculosis. **N Engl J Med**, v. 368, n. 8, p. 745-55, 2013.

Apêndices

Apêndices

Termo de confidencialidade

Título do Projeto: Caracterização da Tuberculose Resistente no Estado da Paraíba entre 2003 e 2013

Pesquisadora responsável: Nilma Maria Pôrto de Farias

Instituição/Departamento: UFPE / Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Telefone de contato: (83) 9924-4446

A pesquisadora e orientadora do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos dados coletados e disponibilizados para a pesquisa.

Os dados serão acessados exclusivamente pela equipe de pesquisadores e a informação arquivada em papel não conterá a identificação dos nomes dos sujeitos elencados.

Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos e terá a guarda por cinco anos, quando será incinerado.

Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores e arquivos de sala dos grupos de pesquisa do Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas Dr. Clementino Fraga, sob a responsabilidade de Nilma Maria Pôrto de Farias.

Este projeto está em avaliação do Comitê de Ética Envolvendo Seres Humanos da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba - CEP/SES/PB.

João Pessoa/PB,

Pesquisadora responsável

Orientadora

Formulário para a coleta de dados**Identificação**

Nome: _____

Registro: _____ Data: ____/____/____

Variáveis

- a. Resistência à(s) droga(s) do esquema de primeira linha do tratamento de TB:
1() Monorresistência 2() Polirresistência 3() Multirresistência 4() Outro.
Qual(is)? _____

- b. Sexo: 1() Masculino 2() Feminino
- c. Idade: _____
- d. Ingesta de álcool:
1() Sim. Quanto? _____
2() Não 3() Ignorado
- e. Tratamento prévio: 1() Sim 2() Não 3() Ignorado

Informações adicionais

- a. Procedência: _____
- b. Data do diagnóstico: _____
- c. Institucionalizado: 1() Não 2() Presídio 3() Asilo 4() Orfanato
5() Hospital Psiquiátrico 6() Outro 7() Ignorado
- d. Cor da Pele: 1() Branca 2() Preta 3() Parda 4() Amarela 5() Indígena
6() Ignorado

e. Profissão: _____

f. Nível de escolaridade:

1()Analfabeto

2()1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau)

3()4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau)

4()5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau)

5()Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau)

6()Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau)

7()Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau)

8()Educação superior incompleta

9()Educação superior completa

10()Ignorado

11()Não se aplica

g. Fumo: 1()Sim 2()Não 3()Ignorado

h. Comorbidades associadas:

1()HIV/AIDS

CD4 mais recente: _____ Uso de TARV: 1()Sim 2()Não

2()DM

3()HAS

4()Doença mental

5()Hepatite viral. Qual? _____

i. Tatuagem: 1()Sim 2()Não 3()Ignorado

j. Uso de drogas: 1()Sim 2()Não 3()Ignorado

f. Desfecho: 1()Cura 2()Abandono 3()Óbito 4()Transferência

Instruções aos autores



The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE (IJTLD), the Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), publishes original research articles (including systematic reviews) of international significance on tuberculosis and lung disease with a focus on clinical, epidemiological and programmatic research. In relation to lung disease, the *Journal's* focus is on research that is relevant to the Union's mission to find health solutions for the poor.

The IJTLD can be accessed in print and electronically via the Union website (<http://www.theunion.org>). Access to all back issues is free. Access to the current 6 months is available to all paid-up members and subscribers using the number provided on their current membership card; non-members/non-subscribers can access and download individual articles using the 'Pay-per-view' option or contact The Union (membership@theunion.org) for information on how to become a member.

SUBMISSION OF ARTICLES

Articles are submitted online via Manuscript Central <http://mc.manuscriptcentral.com/ijtld>. Instructions are given on the site.

All other correspondence, such as suggestions for review and perspectives articles, should be sent directly to: **The Editorial Office, The Union, 68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, FRANCE.** e-mail: journal@theunion.org

Simultaneous submission of a manuscript to more than one journal will automatically result in rejection by the IJTLD.

Each manuscript will be examined by a scientific editor and usually two referees. Notification of acceptance or rejection will be sent within 3 months from date of receipt. If a revised version is requested, it should be returned to the Editor no later than 3 months after notification. A delayed revised article will be treated as a new manuscript.

The Editor reserves the right to make editorial and literary corrections.

Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect those of the Union.

AUTHORSHIP

All work must be approved by all co-authors before submission.

Authorship credit should be based on the following criteria: 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for intellectual content; and 3) final approval of the version to be published.

Multicentre groups: When a multicentre group has conducted the study, all individuals who accept direct responsibility for the manuscript should be identified. When submitting a group author manuscript, the corresponding author should clearly identify all individual authors, as well as the group name.

COPYRIGHT

The copyright form is now available electronically. The corresponding author will be requested to log on and submit the form on the website after submission. On acceptance all authors must log on to submit the e-form.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should conform to the *Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals* (<http://www.icmje.org/index.html>).

Authors should ensure that they have followed the relevant recommendations for reporting their findings (CONSORT, STARD, MOOSE, STROBE, PRISMA, STREGA).

Articles on clinical research should conform to the standards defined in the Helsinki Declaration. Details of ethics approval (or a statement as to why it was not required) should be provided in the Methods section of all research studies submitted to the *Journal*.

All articles must be submitted in English (US/UK). If the quality of the English requires professional help, authors will be informed. The summaries of all articles are published in French and Spanish.

The article should have 1.5 or double spacing and continuous line numbering, and, on separate numbered pages:

Title page: This should contain: 1) a concise, informative title of **not more than 110 characters and spaces, without abbreviations**; 2) the names and all affiliations of all contributing authors, clearly indicating who is linked to each institution; 3) a running head of not more than 45 characters and spaces; 4) a word count of the text, excluding summary, references, tables and figures; 5) 3-5 keywords that do not appear in the title, and 6) the name, full address and contact details of the corresponding author.

Summary: An informative structured abstract of **not more than 200 words** should be provided that can be understood **without reference to the text** (see *Ann Intern Med* 1990; 113: 69-76). For optimal clarity, the author should use the headings Setting, Objective, Design, Results and Conclusion. Abstracts will be translated into the two other languages on acceptance for publication (authors are welcome to provide translations). Unstructured summaries may be submitted for review articles (250 words) and for shorter original articles (100 words).

Text: Headings should be appropriate to the nature of the article. Normally only two categories of heading are used. Major headings should be typed in capital letters. Minor headings can be typewritten in lower case letters (starting with a capital letter) at the left-hand margin. The subtitles should not be numbered either with figures or alphabetically.

The text should be written as objectively as possible. For word limits, please refer to the section 'Length of text'.

Numerals should be spelt out in full from one to nine (except when referring to a measurement), and when beginning a sentence.

1. Research and experimental papers should follow the usual conventions, as follows:

Introduction: Setting forth clearly the aim of the study or the main hypothesis, with reference to previous studies and indicating the method used.

Materials or Study population and Methods: NB: Indicate what measures were taken to assure the quality of the data.

Results: Presented in logical sequence in the text, with tables and illustrations. All the results of the tables should not be repeated in the text; the most important results should be emphasised.

Discussion: Related to the aims and results of the study.

Conclusions

2. Other papers can be subdivided as the author desires; the use of headings enhances readability.

Acknowledgements: Acknowledge only persons who have made substantial contributions to the study, with their consent. All sources of support in the form of grants, author contributions and all conflicts of interest should be mentioned.

References (Vancouver format): The accuracy of references is the responsibility of the author. They must be numbered in the order in which they are cited in the text, and identified by Arabic numerals in superscript. References that are cited more than once should retain the same number for each citation. The list of references at the end of an article should be arranged in numerical order. **NB: Numbering in tables/figures corresponds to where they are cited in the text.**

The only acceptable references are those of publications that can be consulted.

References to an article in a periodical should include the names of the authors, followed by their initials (list all authors when six or fewer; when there are more, list only the first three and add 'et al.'). the full title of the article in its original language, the name of the journal in

its usual abbreviated form (Index Medicus), year of publication, tome or volume number, first and last page numbers in full:

e.g., Gordon J B, Bennett A M. Tuberculosis in reindeer. *Scand Rev Respir Dis* 1978; 96 (Suppl): 217-219.

References to a piece of work (book/monograph) should include the names of the authors as above, the title of the piece of work in its original language, the number of the publication, the name of the editor, the place and year of publication, the number of the volume and the first and last page numbers.

References to a chapter in a book should include the names of the authors as above, the title of the chapter with the word "In" preceding the reference of the work as above.

e.g., Girling D J. The chemotherapy of tuberculosis. In: Ratledge C, Stanford J, Grange J M, eds. *Biology of the mycobacteria*. London, UK: Academic Press, 1989: pp 285-323.

Electronic references should be given only when an original citation is unavailable; as much information should be provided as possible, including html address and date of access.

References to an article to be published should give the name of the journal with the mention '(in press)' and only appear after having been accepted. Articles under submission can be cited in the text.

Personal communications should be given in the text with the name of the individual cited and with his/her consent.

TABLES

Tables should be referred to consecutively in the text and placed after the references. They should be numbered in Arabic numerals which are used for reference in the text. A short descriptive title should appear above the table. Each column should have a short or abbreviated title. All abbreviations should be explained in a clear legend below the table.

The number and size of the tables should be kept to a basic minimum to explain the most significant results.

NB: A 'moderate-sized' table takes up a quarter of a printed page.

FIGURES

Figures should be referred to consecutively in the text. They can be inserted into the Word document after the tables or uploaded separately as image files (.jpg, .ppt, .gif, .tif or .bmp).

A brief explanatory legend that does not repeat information given in the text should be provided for every Figure.

After acceptance, **all figures must be supplied in editable format** (e.g., .ppt, .xls) to allow editorial modifications.

Line drawings (curves, diagrams, histograms) should be in black and white, with solid black lines. For optimal clarity avoid shading.

Flow charts: Flow charts/algorithms should be provided in editable Word format without colour or shadowing.

Lettering The size of the symbols and lettering should be in scale with the figure using Arial font, of uniform size. All figures should be the same point size.

Half-tone figures should be clear and highly contrasted in black and white. Photo-micrographs should have internal scale markers where appropriate. X-ray films should bring out the detail to be illustrated with the area of importance clearly indicated.

Techniques (staining, magnification, etc) should be defined.

Half tone and colour figures should be supplied at a resolution of at least 300 dpi (preferably 500 dpi).

The cost of reproducing colour illustrations (print or online) will be covered by the authors.

Patient confidentiality Illustrations that show recognisable individuals are strongly discouraged and will be considered for publication only where fully justified. In such cases, consent must be obtained from the individual or legal guardian for publication. For portions of the image not essential to the illustration, authors should indicate where it can be cropped.

Permission to reproduce illustrations or tables should be obtained from the original publishers and authors, and submitted with the article. They should be acknowledged as follows: 'Reproduced with the kind permission of (publishers) from (reference)'.

NB: A 'moderate-sized' figure takes up a quarter of a printed page.

ABBREVIATIONS AND UNITS

Avoid abbreviations in the title or summary. Abbreviations or unusual terms should be described at the first time of use.

Symbols and units of measure must conform to recognised scientific use, i.e., SI units. For more detailed recommendations, authors may consult the Royal Society of Medicine publication *Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*.

Designation of diseases must conform to the International Classification of Diseases. Designation of micro-organisms must conform to the norms of biology. Proprietary names of drugs, instruments, etc., should be indicated by the use of initial capital letters. Names of instruments should be accompanied by the manufacturer's name, city, state and country. Any software used should be described in full, including version, manufacturer, city, state and country.

FORMAT OF SUBMITTED ARTICLES

Original research articles: Where the editors believe a shorter article is justified, they reserve the right to request this.

- Text up to 2500 words, a structured summary of 200 words, up to 7 moderate-sized tables/figures and up to 35 references.

Systematic reviews and meta-analyses: length as for original articles. Excess material should be published in an online appendix. No pre-submission query required.

Case reports are considered *only* if they contain original and innovative material. Patient consent should be provided (or in the case of death the consent of a relative).

- Text up to 1000 words, a summary of 100 words, 2 tables/figures and 10 references.

Scientific correspondence in response to an article published in the IUTLD is welcome, and should be submitted within 3 months of the publication date of the article to which it refers. They are sent to the authors for reply. These exchanges are prioritised for publication in the next available issue of the *Journal*.

- Text up to 500 words, with 5 references and without tables or figures.

FORMAT OF INVITED ARTICLES

The editors may invite submissions in the following formats. Unsolicited submissions are not considered. However, prospective authors may submit a one-page proposal for a perspectives article. All articles are subject to peer review.

Editorials are usually commentaries on original research articles published in the same issue or on special events.

- Text up to 500 words and 5 references.

Perspectives articles are focused, expert reviews on cutting-edge issues. One-page proposals will be considered, and will be judged on 1) the scientific importance and novelty of the subject matter, 2) its relevance to the readership of the *Journal*, and 3) the expertise of the proposed authors. Perspectives are expected to draw conclusions and make recommendations that are based on the evidence presented.

- Text up to 2500 words, a structured summary of 200 words, up to 7 moderate-sized tables/figures and 35 references.

State of the Art articles are invited articles that present a timely review of a broad subject area that is relevant to the *Journal's* readership. They may be stand-alone or part of a series.

- Text up to 4500 words, a structured/ unstructured summary of 250 words, 8 moderate-sized tables/figures and 90 references.

Papers that are too long must comply with editorial requirements. An excess page charge of 200€ per page is applied.

ONLINE APPENDICES

Additional text, tables and figures may be supplied as an online Appendix. A single charge of 100€ will be applied. Online appendices should be submitted with the manuscript for review. Authors may also be requested to move overlarge tables/figures to an online appendix.

PERMISSIONS

Individuals wishing to reproduce material from the IJTLD must request written permission from the Editorial Office. Likewise, authors of articles published in the IJTLD who wish to include material from other copyrighted sources must seek permission from the copyright holders and provide written evidence of this permission at the time the article is submitted.

PLAGIARISM

The IJTLD uses iThenticate to check for plagiarism.

In cases where plagiarism is suspected, the IJTLD follows the guidelines set out in the flowcharts of the Committee on Publications Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/flowcharts>). Please see the *Journal* website for details (www.theunion.org).

LINKS FOR SUBMISSION OF ARTICLES

<http://mc.manuscriptcentral.com/ijtld>, link via www.theunion.org

Full submission instructions are given on the Manuscript Central site (click on "Instructions and Forms", then "Submission instructions").

REVISION OF PROOFS

Proofs are sent to the corresponding author by e-mail in PDF format. Authors should return corrected galley proofs by fax or e-mail directly to the Editorial Office in Paris *within 48 hours* of receipt. Only minor corrections should be made.

OFFPRINTS

An offprint order form will be sent to the corresponding author of each article. The completed form must be returned with the corrected proofs.

Contact: The IJTLD Editorial Office, The Union, Paris, France. e-mail: journal@theunion.org

Artigo

Characterization of multi-drug resistant tuberculosis in the state of Paraíba, Brazil, between 2003 and 2013

Nilma Maria Pôrto de F. C. de Medeiros^{1,5}, Alecsandra Bezerra Monteiro de Oliveira¹, Lucia Maria dos Santos Garcia¹, Lenilde Duarte de Sá², Anne Jaquelyne Roque Barrêto³, Filipe Cleodon Cordeiro de Medeiros⁴; Vera Magalhães⁵

¹Dr. Clementino Fraga Infectious Disease Hospital Compound (CHCF)

²Nursing Graduate Program, Federal University of Paraíba

³Nursing Academic Unit, Federal University of Campina Grande

⁴Health Law Specialist, University of São Paulo

⁵Tropical Medicine Graduate Program, Federal University of Pernambuco

Mail to: Nilma Maria P.F.C. de Medeiros. Rua Cantora Maria da Glória Gouveia de Vasconcelos, 49. Ed. St. Thomas, Apto 1001. Jardim Oceania. João Pessoa/PB, 58037-313, Brazil. Phone: (+55) 83 9924-4446. E-mail: nilmampf@ig.com.br, nilmapb@hotmail.com

ABSTRACT

SETTING: A reference hospital for tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) which implemented a TB control program in João Pessoa, Paraíba, Brazil.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of resistance to first-line treatment anti-TB drugs and the frequency of risk factors - gender, age, previous treatment and alcohol intake.

DESIGN: A retrospective cohort study with clinical and laboratory data collected between 2003 and 2013. Adult patients with isolated *Mycobacterium tuberculosis* and sensitivity check were considered eligible. Data on risk factors for resistance were collected and analyzed with SPSS, version 13.0.

RESULTS: Sixty-nine cases were found, with a prevalence of 0.5%. The types of resistance that were found were 17.4% for monoresistance, 14.5% for polyresistance and 68.1% ($p < 0.001$) for multi-drug resistance. Regarding risk factors: male (73.9%), age group 40-49 years old (46.4%), submission to previous treatment (98.5%) and alcohol intake (57.4%) were the most frequent. However, they did not present statistical significance in the study carried out in Paraíba.

CONCLUSION: The study allowed us to find a pattern of resistance and showed the need to strengthen the actions of the TB control program at both state and municipality levels.

KEY WORDS: anti-TB drug resistance; risk factors; Paraíba

INTRODUCTION

The quick growth of anti-tuberculosis drugs (ATBD) has harmed global tuberculosis (TB) control, with an increase in morbidity and mortality, favoring the transmission of drug-resistant TB within communities.^{1,2} A study conducted in Ribeirão Preto/SP reinforced this idea, as it reported that one of the challenges regarding TB is the development of resistance to first-line treatment drugs (the initial TB treatment scheme). This is a threat to the progress that has been made in controlling the disease, because it makes prevention and treatment difficult, besides increasing lethality.³ Indian researchers confirmed this; they noted that out of all TB patients in India, 14.1% were mono- or multi-drug resistant.⁴ In Georgia, 56% showed resistance to at least one ATBD and 15% were multi-resistant (MRD-TB).⁵ These studies show the variability in the prevalence of ATBD resistance globally.

This variability has also been observed in Brazil. In a study conducted in Santos, São Paulo, a prevalence of 15% of MRD-TB⁶ was found, and in Rio de Janeiro, 4.3% incidence of MRD-TB was found in a reference service.⁷ These data indicated different rates of prevalence within the same region (Southeast). As for the Northeastern region, a study carried out in the state of Ceará found 27% of resistance to at least one drug and 17.7% of MRD-TB.⁸ In a more recent study conducted in Fortaleza, Ceará, incidence of 44.3% of resistance to at least one ATBD was found.⁹ In the state of Paraíba, there are no recent, accurate studies on ATBD resistance. Researchers did a clinical-epidemiological

characterization in João Pessoa, Paraíba; however, this study did not show prevalence, that is, it did not quantify ATBD resistance and was restricted to the capital of the state.¹⁰ Several other studies addressing the topic were conducted in Paraíba, especially concerning social vulnerabilities, neglect, structuring of health services, and management of health care; however, none of them aimed specifically to survey different types of ATBD.¹¹⁻¹³

Data on the diversity of prevalence of drug-resistant TB, the existence of known risk factors and the lack of data in Paraíba up to the present encouraged the development of this study, which aimed to assess the prevalence of resistance to first-line ATBD and the frequency of risk factors - gender, age, previous treatment and alcohol intake - in a reference care service for drug-resistant TB treatment in Paraíba.

STUDY POPULATION AND METHODS

A retrospective cohort was developed, with clinical and laboratory data from all adults with drug-resistant TB registered at the Dr. Clementino Fraga Infectious Diseases Hospital Compound (CHCF), between January 1, 2003 and December 31, 2013. This is a reference hospital for initial TB treatment in the capital of the state of Paraíba, João Pessoa. Data were collected from clinical records and medical records. Diagnosis was confirmed considering a positive sputum culture of *Mycobacterium tuberculosis* and growth medium (Lowenstein-Jensen and Ogawa-Kudoh) with proven resistance to first line ATBD. These tests were performed at LACEN/PB (Central Laboratory of the State of Paraíba). All tests strictly followed the recommendations of the Ministry of Health, according to the National Laboratory Guidelines for Surveillance of TB and other Mycobacteria¹⁴ and were based on World Health Organization guidelines (WHO).¹⁵

Data on risk factors were collected by trained professionals by means of a standardized form. The analyzed variables were: resistance to first-line treatment anti-TB drugs, being characterized as mono, poly or multi-resistant; gender; age; previous treatment, considering a specific TB treatment for more than 30 days; and alcohol intake, including any occurrence of consumption, regardless of frequency or quantity.

The variables were measured on different scales: nominal and ordinal (qualitative variables) and interval-censored or ratio (quantitative variables). Codification of relevant variables was performed, the consistency and analysis of data were carried out by means of inferential bivariate and descriptive statistics through the creation of simple frequency tables, descriptive measures, cross of variables (joint frequency tables), relevant statistical graphs, and Kolmogorov-Smirnov and χ^2 tests, using the SPSS, version 13.0, with a 5% significance level.

The study was reviewed and approved by the ethics committee of the Health Secretariat of Paraíba on March 27, 2014, under number 665.303

RESULTS AND DISCUSSION

Sixty-nine cases of drug-resistant TB were reported. The prevalence of resistance to at least one drug was 0.5% and the Kolmogorov-Smirnov test showed consistency in the number of cases but was not statistically significant (Table 1). This figure is lower than those found in the literature. In Europe, Azerbaijan and Uzbekistan had the highest values for previously treated patients, 84.4% and 85.9% respectively.¹⁶ In southeastern Nigeria, the incidence was 62.5%¹⁷ and a study conducted on the Mexico-United States border found 47.48%.¹⁸

In Brazil, researchers reported 26.29% of resistance to at least one drug in Santos, São Paulo⁶, and 20% Rio de Janeiro⁷. In the state of Minas Gerais, 0.2% of MRD-TB was found.¹⁹ In Fortaleza, Ceará, a resistance of 44.3% to at least one drug was found.⁹ This difference between states leads us to the following questions: Are they effective? Is there underreporting?

The low incidence in Paraíba allows us to bring up some factors that might lead to that: low level of suspicion, lack of professional responsibility, weakness of actions to fight the disease, health service breakdowns, inadequate diagnosis, difficulty of accessing health services, laboratory centralization, delayed diagnosis, and under-reporting of cases, among others. The effectiveness of TB care management still remains as one of the challenges of health management.²⁰

Tests that detect resistance to ATBD are necessary for diagnosis of drug-resistant TB. At CHCF, sputum culture and growth medium tests are performed at LACEN/PB in the conventional way, delaying diagnosis and adequate therapeutic action. Some authors have addressed the need for quicker diagnostic methods and development of new therapeutic options.²¹ In addition, the Ministry of Health will implement the Xpert® MTB/RIF test across the country; it is a molecular test for quick diagnosis of MRD-TB, aiming to reduce the gap between diagnosis and adequate treatment.²²

In the current study, TB was monoresistant to isoniazid (INH) in 14.5% of cases (Table 2). This figure stands out, highlighting the increase in INH resistance in Paraíba and the need to improve treatment, since WHO reports a global rate of 9.5%.¹⁵ This observation is relevant, as first-line treatment has been using a fourth drug (ethambutol - EMB) since 2009 in Brazil as a result of the increase in resistance.²³ The main justification for this change in treatment is increases, in the last decade, in primary resistance to INH from 4.4% to 6% and resistance to rifampicin (MP) from 0.2% to 1.5%.²⁴

Studies conducted worldwide show significant variability regarding isolate resistance to INH. European countries with significant rates: Uzbekistan (42.4%) and Azerbaijan (40.8%) for primary resistance and Uzbekistan (81.2%), Azerbaijan (79.7%), Armenia (63.2%), Moldova (61.3%), Estonia (60.6%) and Ukraine (60.3%) for patients who underwent previous treatment.¹⁶ These countries are part of Eastern Europe and are in a situation of poverty. In a study carried out in northeastern Sudan, 1% was found²⁵, 32.7%⁵ in Georgia, 3.6%¹⁷ in Nigeria and 10.7% on the Mexico-United States border.¹⁸ Similar data were found in Rio de Janeiro, with 9.4%⁷, and in Santos, SP, with 10.9%.⁶ This data shows that Eastern European countries have higher rates. What situation(s) could be favoring these figures? Regarding factors that favor the dangerous scenario of TB in that region, social inequity is suggested.

In view of polyresistance cases, the resistance associated with INH was observed in 90% of cases (Table 2) in the current study. These results confirm the increased resistance to INH in Paraíba, and the need to strengthen treatment. Other authors have also described this association, highlighting concomitant resistance in all samples.¹⁸ The association INH + SM (streptomycin) stands out. For mentioned authors, this combined

resistance was not found among patients who underwent previous treatment, but appeared in new cases, with a 3.6% incidence, showing primary resistance.¹⁸

Multi-resistance to ATBD has become a global issue and increases morbimortality. According to WHO, it is estimated that 3.5% (new cases) and 20.5% (previously treated) of cases are MRD-TB. However, Eastern European and Central Asian countries, including Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Russia and Uzbekistan, have the highest number of new cases of MRD-TB, whereas Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Tajikistan and Uzbekistan have the highest number of previously treated cases of MRD-TB. In 2013, three countries accounted for over 50% of MRD-TB cases: India, China and Russia.¹⁵ Other researchers highlighted this information and reported India, China and the Philippines as countries with high levels of MRD-TB cases.²⁶

In Mumbai, India, a variable incidence of MRD-TB was reported: 24%-30% for new cases and 11%-67% for retreatment, which are high figures when compared to other parts of the country (1%-13% and 12%-40% respectively).²⁷ In the province of Heilongjiang, in northeast China, 12.1% of MRD-TB was found.¹ In Nigeria, the rate was 76.4%.¹⁷ These data confirm that Nigeria is among the 22 countries that concentrate over 80% of TB cases in the world.

In North America, the U.S.-Mexico border had an incidence of 17.27% of MRD-TB.¹⁸ Peru and Ecuador were pointed as the countries with the highest rate of MRD-TB in South America in 2006, with 7.7% and 7.6% respectively.¹⁶ The Pan American Health Organization states that seven countries concentrate over 80% of all cases of MRD-TB: Peru, Brazil, Mexico, Ecuador, Argentina, the Dominican Republic and Haiti.²⁸ In the current WHO report, 2014, Brazil is not among the 27 countries with the highest rates of MRD-TB.¹⁵ However, Brazilian studies point out a variability in the prevalence of this type of resistance. In Santos, SP, the following figures were found for MRD-TB: 11.65% for new cases and 17.3% for those who underwent previous treatment⁶, and in Rio de Janeiro, 0.3% and 22.6% respectively.⁷

For Paraíba, the current study showed a high incidence of MRD-TB (Table 2). This rate was statistically significant and puts the state among those with the highest percentage in the country and in the world, highlighting the importance of MRD-TB as a

public health issue. This fact is alarming and this part of the population requires special attention, with adequate treatment and monitoring, so as to avoid negative outcomes. In João Pessoa, Paraíba, a clinical-epidemiological characterization of drug-resistant TB patients was prepared, and 22 cases were found between 2002 and 2006, of which 77% were MRD-TB.¹⁰ When comparing the figures, the authors' assertion reinforces the MRD-TB issue in the state, which requires reworking actions of the State TB Control Program.

The most frequent combination differs from a study carried out on the U.S.-Mexico border¹⁸; however, the results were close to those of Nigeria.¹⁷ These observations support the alarming rates of MRD-TB in the state of Paraíba, which are similar to the African country.

According to the literature, the male gender is closely related to TB cases. WHO reported that nearly 60% of TB cases occurred in men in 2013.¹⁵ Likewise, data from the Philippines reported 60% ($p = 0.24$)². In China, the rate was 71% for MRD-TB and 69.2% for non-MRD-TB ($p = 0.582$)¹, whereas in Nigeria, no significant results were obtained regarding gender and age of patients.¹⁷ In Brazil, data have varied according to regions and significance. In the state of Pernambuco, authors reported 82.3% ($p = 0.030$)²⁹, and in Rio de Janeiro they found 63.7% ($p = 0.03$).⁷ In Santos, São Paulo, they mention 70.2% ($p = 0.23$)⁶; in the state of Minas Gerais¹⁹ and in João Pessoa, Paraíba¹⁰, the prevalence of the male gender was reaffirmed, with 67% and 72.5% respectively.

The age group 40-49 was the most affected. Nevertheless, this patient profile is household providers, affecting not only the individual but also the entire family. Other studies have confirmed this observation, besides stating it was not significant: the age group 20-49, with 79.7% ($p = 0.76$)⁶; 25-44 years old, with 56% ($p = 0.76$)² and <45, with 58.1% and 51.8% for MRD-TB and non-MRD-TB respectively.¹ A divergent result was reported with $p = 0.001$ for the age group 30-49.²⁹

Previous treatment favors resistance to antimicrobials in general, and specifically to ATBD, once exposure is prolonged. In Fortaleza, Ceará, a high incidence of resistance in previously treated cases was found (84%).⁹ Most studied cases were submitted to ATBD but did not have significant results. Other studies confirm this statement.^{6,29}

Nonetheless, more researchers have shown that previous treatment was an independent risk factor for developing MRD-TB.^{1,5,17}

Finally, the results of the current study showed that intake of alcohol was not significant. Other researchers have confirmed that alcohol intake has no statistical relationship with the development of resistance.^{2,6,18} On the other hand, other studies have shown this relationship statistically.^{29,30} It is known that the use of alcohol is a factor that favors non-adherence to treatment, and consequently, results in its cessation. This cessation is considered one of the main factors for resistance to first-line drugs.³¹

CONCLUSIONS

The study was essential to characterize drug-resistant TB in Paraíba. It allowed us to find a pattern of resistance and showed the need to strengthen the actions of the TB control program at both the state and municipality levels.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the TB control staff at CHCF. All funding was provided by the authors, who had no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Liang L, WU Q, GAO L, et al. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis: a study from China. *Thorax* 2012; 67(7): 632-638.
2. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(7): 955-960.
3. Ballesterio JGA, Moncaio ACS, Silva LMC, Surniche CA, Lima MCRA, Palha PF. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. *Esc Anna Nery* 2014; 18(3): 515-521.

4. Patel DM, Patel SD, Jaiswal PS, Brahmabhatt KJ. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and new drug development. *Int J Drug Dev & Res* 2012; 4(2): 76-91.
5. Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M. et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Republic of Georgia: A population based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1): 68-73.
6. Coelho AGV, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(6): 760-766.
7. Aguiar F, Vieira MA, Staviack A, et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1): 54-61.
8. Barroso EC, Rodrigues JLN, Pinheiro VGF, Campelo CL. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. *J Pneumol* 2001; 27(6): 310-314.
9. Luiz RS, Suffys P, Barroso EC, et al. Genotyping and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains observed in a tuberculosis high-burden municipality in Northeast, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2013; 17(3): 338-345.
10. Nogueira JA, Marques RRC, Silva TR, França UM, Villa TCS, Palha PF. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. *Rev Eletr Enf* 2008; 10(4): 979-989.
11. Sá LD, Andrade MN, Nogueira JA, et al. Implantação da estratégia DOTS no controle da Tuberculose na Paraíba: entre o compromisso político e o envolvimento das equipes do programa saúde da família (1999-2004). *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(9): 3917-3924.
12. Trigueiro JVS, Nogueira JA, Sá LD, Palha PF, Villa TCS, Trigueiro DRSG. Controle da tuberculose: descentralização, planejamento local e especificidades gerenciais. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2011; 19(6): 1289-1296.
13. Souza KMJ, Sá LD, Palha PF, Nogueira JA, Villa TCS, Figueiredo DA. Abandono do tratamento de tuberculose e relações de vínculo com a equipe de saúde da família. *Rev Esc Enferm USP* 2010; 44(4): 904-911.
14. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

15. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. France: 2014. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 27 out. 2014.
16. Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010; 16(3): 171-179.
17. Daniel O, Osman E. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4(2): 148-151.
18. Becerril-Montes P, Said-Fernández S, Luna-Herrera J, et al. A population-based study of first and second-line drug-resistant tuberculosis in a high-burden area of the Mexico/United States border. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108(2): 160-166.
19. Augusto CJ, Carvalho WS, Gonçalves AD, Ceccato MGB, Miranda SS. Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *J Bras Pneumol* 2013; 39(3): 357-364.
20. Barrêto AJR, Sá LD, Nogueira JA, et al. Organização dos serviços de saúde e a gestão do cuidado à tuberculose. *Ciência & Saúde Coletiva* 2012; 17(7): 1875-1884.
21. Lemos ACM, Matos ED. Multidrug-resistant tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2013; 17(2): 239-246.
22. Ministérios da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 2014; 44(2): 1-13.
23. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
24. Dalcolmo MP. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. *Pulmão RJ* 2012; 21(): 55-59.
25. Hassan SO, Musa MT, Elsheikh HM, Eleragi AMS, Saeed NS. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Northeastern Sudan. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2012; 2(3): 424-433.
26. Acosta CD, Dadu A, Ramsay A, Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. *Public Health Action* 2014; 4(2): S3-S12.

27. Mistry N, Tolani M, Osrin D. Drug-resistant tuberculosis in Mumbai, India: an agenda for operations research. *Operations Research for Health Care* 2012; 1: 45-53.
28. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas: Regional Report 2012. Epidemiology, Control and Financing. Washington, DC: PAHO, 2013. 70p.
29. Maruza M, Albuquerque MFPM, Coimbra I, et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 351-359.
30. Braga JU, Pinheiro JS, Matsuda JS, Barreto JAP, Feijão AMM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose nos serviços de atenção básica em dois municípios brasileiros, Manaus e Fortaleza, 2006 a 2008. *Cad Saúde Colet* 2012; 20(2): 225-233.
31. Sá LD, Souza KMJ, Nunes MG, Palha PF, Nogueira JA, Villa TCS. Tratamento da tuberculose em Unidade de Saúde da Família: histórias de abandono. *Texto & Contexto – Enferm* 2007; 16(4): 712-718.

Table 1 - Cases of pulmonary and drug-resistant TB in the State of Paraíba, 2003-2013.

Year	Pulmonary TB	Drug-resistant TB	Kolmogorov-Smirnov test
2003	1,303	06	K-S = 0.724
2004	1,304	06	
2005	1,282	06	
2006	1,010	04	
2007	1,087	05	
2008	1,224	07	$p = 0.672$
2009	1,207	04	
2010	1,113	07	
2011	1,240	08	
2012	1,187	09	
2013	1,250	07	
Total	13,207	69	

Table 2 - Resistance profile ATBD of identified cases of drug-resistant pulmonary TB in the State of Paraíba, 2003-2013.

RESISTANCE TYPES	N	%
Monoresistance	12	17.4
INH	10	14.5
RMP	01	01.5
EM	01	01.5
Polyresistance	10	14.5
INH + SM	03	04.2
INH + PZA	02	02.8
INH + EM	01	01.5
RMP + PZA	01	01.5
INH + EM + ETH	01	01.5
INH + PZA + ETH	01	01.5
INH + PZA + SM	01	01.5
Multidrug resistance	47	68.1
INH + RMP	09	13.2
INH + RMP + EM	02	02.8
INH + RMP + ETH	02	02.8
INH + RMP + OFL	01	01.5
INH + RMP + PZA	02	02.8
INH + RMP + SM	11	16.0
INH + RMP + EM + ETH	02	02.8
INH + RMP + EM + PZA	03	04.2
INH + RMP + EM + SM	09	13.2
INH + RMP + PZA + ETH	02	02.8
INH + RMP + PZA + SM	01	01.5
INH + RMP + SM + CLF	01	01.5
INH + RMP + PZA + EM + SM	01	01.5
INH + RMP + PZA + EM + SM + ETH	01	01.5
TOTAL	69	100

INH: isoniazid; RMP: rifampicin; EM: ethambutol; SM: streptomycin; PZA: pyrazinamide; ETH: ethionamide; OFL: ofloxacin; CLF: clofazimine.

Table 03 - Distribution of resistance to ATBD in the State of Paraíba, from 2003 to 2013, according to risk factors.

RISK FACTORS	Total		Resistance to TB drug treatment						χ^2 test Sig. <i>p</i> -value
			Monoresistance		Polyresistance		Multidrug resistance		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Gender									<i>p</i> =0.708
Male	51	73.9	10	83.3	07	70.0	34	72.3	
Female	18	26.1	02	16.7	03	30.0	13	27.7	
Age group									<i>p</i> =0.605
18 ---- 29	12	17.4	02	16.7	03	30.0	07	14.9	
30 ---- 39	13	18.8	01	08.3	02	20.0	10	21.3	
40 ---- 49	32	46.4	08	66.7	04	40.0	20	42.6	
50 or more	12	17.4	01	08.3	01	10.0	10	21.3	
Previous treatment									<i>p</i> =0.072
Yes	67	98.5	10	90.9	10	100	47	100	
No	01	01.5	01	09.1	00	00	00	00	
Alcohol intake									<i>p</i> =0.672
Yes	35	57.4	07	70.0	04	57.1	24	54.5	
No	26	42.6	03	30.0	03	42.9	20	45.5	
Total	69	100	12	100	10	100	47	100	

RÉSUMÉ

CONTEXTE: Un hôpital de référence pour la tuberculose (TB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui a mis en œuvre un programme de contrôle de la tuberculose dans João Pessoa, Paraíba, Brésil.

OBJECTIF: Déterminer la prévalence de la résistance au traitement de première intention antituberculeux et la fréquence des facteurs de risque - le sexe, l'âge, un traitement antérieur et la consommation d'alcool.

SCHÉMA: Une étude de cohorte rétrospective des données cliniques et de laboratoire collectées entre 2003 et 2013. Les patients adultes avec isolée de *Mycobacterium tuberculosis* et le contrôle de sensibilité ont été jugés éligibles. Les données sur les facteurs de risque de la résistance ont été recueillies et analysées par logiciel de statistiques pour les sciences sociales (*Statistical Package for Social Sciences*) - la version 13.0.

RÉSULTATS: Soixante-neuf cas ont été trouvés, avec une prévalence de 0,5%. Les types de résistance qui ont été trouvés étaient 17,4% pour monorésistance, 14,5% pour polyrésistance et 68,1% ($p < 0,001$) pour la résistance multi-drogues. En ce qui concerne les facteurs de risque: de sexe masculin (73,9%), le groupe d'âge 40-49 ans (46,4%), soumission à un traitement antérieur (98,5%) et la consommation d'alcool (57,4%) étaient les plus fréquents. Cependant, ils ne présentaient pas de signification statistique dans l'étude réalisée en Paraíba.

CONCLUSION: L'étude nous a permis de trouver un modèle de résistance et a montré la nécessité de renforcer les actions du programme de lutte contre la tuberculose aux niveaux de l'État et des municipalités.

RESUMEN

MARCO DE REFERENCIA: Un hospital de referencia para la tuberculosis (TB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que puso en práctica un programa de control de la tuberculosis en João Pessoa, Paraíba, Brasil.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de la resistencia al tratamiento de primera línea de medicamentos contra la tuberculosis y la frecuencia de los factores de riesgo - el género, la edad, el tratamiento previo y la ingesta alcohólica.

MÉTODOS: Un estudio de cohorte retrospectivo con datos clínicos y de laboratorio recogidos entre 2003 y 2013. Los pacientes adultos con aislado de *Mycobacterium tuberculosis* y verificación de sensibilidad se consideraron elegibles. Se recogieron y analizaron los datos sobre los factores de riesgo mediante el paquete estadístico para las Ciencias Sociales (*Statistical Package for Social Sciences*) - versión 13.0.

RESULTADOS: Se encontraron sesenta y nueve casos, con una prevalencia del 0,5%. Los tipos de resistencia que se encontraron fueron 17,4% a monorresistencia, 14,5% a poliresistencia y 68,1% ($p<0,001$) para la resistencia a múltiples fármacos. En cuanto a los factores de riesgo: sexo masculino (73,9%), el grupo de edad 40-49 años (46,4%), la sumisión a un tratamiento previo (98,5%) y el consumo de alcohol (57,4%) fueron las más frecuentes. Sin embargo, no presentaron significación estadística en este estudio realizado en el Paraíba.

CONCLUSIÓN: El estudio nos permitió encontrar um patrón de resistencia y mostró la necesidad de fortalecer las acciones del programa de control de la tuberculosis, tanto a nivel estatal y municipal.

Anexos

Anexos**Aprovação no Comitê de Ética****SECRETARIA DE SAÚDE DO
ESTADO DA PARAÍBA -****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Caracterização da Tuberculose Resistente no Estado da Paraíba

Pesquisador: NILMA MARIA PÔRTO DE FARIAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27374914.3.0000.5186

Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE - SES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Projeto corrigido

Justificativa: Segue projeto de pesquisa com as correções recomendadas. Bem como, informo

Data do Envio: 27/03/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 665.303

Data da Relatoria: 27/05/2014

Apresentação da Notificação:

A Notificação segue orientação deste Comitê.

Objetivo da Notificação:

Adequar Termo de Responsabilidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Corretos

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Está adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Endereço: Av. D. Pedro II, nº 1826

Bairro: Torre

CEP: 58.040-440

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3218-7357

Fax: (83)3218-7357

E-mail: cep@saude.pb.gov.br

SECRETARIA DE SAÚDE DO
ESTADO DA PARAÍBA -



Continuação do Parecer: 665.303

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não Há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado considera o projeto aprovado.

JOAO PESSOA, 28 de Maio de 2014

Assinado por:

Pedro Paulo Araújo Peixoto
(Coordenador)

Endereço: Av. D. Pedro II, nº 1826

Bairro: Torre

CEP: 58.040-440

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3218-7357

Fax: (83)3218-7357

E-mail: cep@saude.pb.gov.br