



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE, AMBIENTE E
SOCIEDADE NA AMAZÔNIA.

PAULA SOUSA DA SILVA ROCHA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
TUBERCULOSE RESISTENTE A MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS (TB-MR) NO
ESTADO DO PARÁ.**

Belém (PA)

2016

PAULA SOUSA DA SILVA ROCHA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
TUBERCULOSE RESISTENTE A MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS (TB-MR) NO
ESTADO DO PARÁ.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia, Universidade Federal do Pará.

Orientador: Dr. Marcos Valério Santos da Silva.

Belém (PA)

2016

Dados internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde /UFPA

Rocha, Paula Sousa da Silva.

Avaliação da evolução de pacientes portadores de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos (TB-MR) no estado do Pará / Paula Sousa da Silva Rocha ; orientador, Marcos Valério Santos da Silva. — 2016.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia, Belém, 2016.

1. Tuberculose. 2. Resistência a múltiplos medicamentos. 3. Saúde pública. I. Título.

CDD: 22.ed. : 616.995098115

PAULA SOUSA DA SILVA ROCHA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE
TUBERCULOSE RESISTENTE A MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS (TB-MR) NO
ESTADO DO PARÁ.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia, Universidade Federal do Pará.

Data de Aprovação: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

_____ - Avaliador 1
Prof. Eduardo Dias Almeida
Doutorado em Doenças Tropicais
Universidade Federal do Pará

_____ - Avaliador 2
Prof. Marcieni Ataíde de Andrade
Doutorado em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Pará

_____ - Avaliador 3
Prof. José Luiz Fernandes Vieira
Doutorado em Toxicologia
Universidade Federal do Pará

_____ - Suplente
Prof. Antônia Margareth Moita Sá
Doutorado em Enfermagem
Universidade do Estado do Pará

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar os meus agradecimentos ao meu estimado mestre e orientador, Dr. Marcos Valério, por ter acreditado neste projeto e desta forma, me permitir chegar até aqui e realizar este grande sonho.

Aos funcionários do DAME do Barros Barreto, em especial a dona Fátima, que se disponibilizaram em separar todos os prontuários que eu solicitava, sempre me atendendo com muito carinho.

Aos meus pais, Lauro Sérgio e Francisca Sousa, que de muitas lutas vencidas, dificuldades enfrentadas, nunca deixaram de transformar o nosso lar em um lugar cheio de amor, harmonia e respeito. Ensinaram-nos a lutar pelos nossos sonhos, mesmo quando parecia ser impossível, e jamais desistir pois “após a tempestade vem a calmaria”, como nos diziam.

Ao meu companheiro Maurício Rocha que juntos tivemos a oportunidade de formar uma linda família, que sempre me incentivou e me apoiou nos momentos mais difíceis dessa caminhada, que foi árdua tanto para mim quanto para ele. Fez papel de pai e mãe em minhas ausências por conta dos estudos, tudo na tentativa de manter a harmonia de sempre em nosso lar. Te amo e obrigada por tornar este caminho menos árduo e muito mais amoroso.

Ao meu maior tesouro, minha princesinha linda Maria Eduarda, que nestes cinco anos de sua existência veio para demonstrar para mim que o amor mais puro e mais lindo desta vida existe, e ele veio através de você. És minha força, meu incentivo, minha alegria! Obrigada minha filha por ter me escolhido para ser sua mãe nesta vida. Te amo imensamente e infinitamente.

Aos meus irmãos Thiago Souza, Juliana Souza e a caçulinha Tayse Araújo (nossa eterna sapequinha), obrigada por todo amor e incentivo que sempre demonstraram, pois foram fundamentais para que eu continuasse nessa jornada em busca da realização dos meus sonhos.

Aos meus familiares (Vó Maria de Belém, Nailza, Ivanete, Leni, Jonas e muitos outros), cunhados e cunhadas, sobrinhos e amigos. Obrigada a todos.

Aos ilustres professores da banca, que dispuseram um momento de seu tempo para se fazerem presentes e assim, dar suas contribuições (Dra. Marcieni Ataíde, Dra. Margareth Sá, Dr. José Luiz). Suas contribuições só engrandecem este trabalho. Muito obrigada!

Aos docentes do PPGSAS e aos meus queridíssimos colegas e amigos do mestrado (Vânia Carneiro, Lúcia Di Paula, Camilo Eduardo, Suelem Corrêa, Nazaré, Márcia... toda a turma) que irei sentir falta dos momentos de aprendizado ao lado vocês e também pelas deliciosas gargalhadas.

Febre, hemoptise, dispnéia e suores noturnos.

A vida inteira que podia ter sido e que não foi.

.....

– Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?

– Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.

(Manuel Bandeira).

ROCHA, Paula Sousa da Silva. **Avaliação da evolução de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará.** 2016. Dissertação (Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2016.

RESUMO

A presente dissertação teve por objetivo avaliar a evolução de pacientes com tuberculose resistente a múltiplos fármacos (TB-MR), no Estado do Pará a partir da avaliação dos indicadores da doença no sistema de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA) e de prontuários de pacientes internados em um hospital de referência no Estado, o Hospital Universitário João de Barros Barreto. Esta pesquisa ocorreu em etapas: na primeira buscou-se fundamentação em estudos acerca do tema em pesquisa, onde se deu origem a uma revisão integrativa de literatura, na segunda etapa realizou-se uma série histórica da TB-MR no Pará nos anos de 2005 a 2014 e observou-se a redução da porcentagem de altas por cura e no ano de 2006 houve o maior índice (92,6%) e em 2014 o menor (46,7%). Observou-se também um aumento na porcentagem no abandono do tratamento no período analisado. A falência apresentou a porcentagem mais alta em 2013 (8,8%), seguido do ano de 2014 (6,7%). Em relação aos óbitos, o pico se deu em 2008 (18,9%) seguido do ano de 2007 (13,6%). O coeficiente de incidência da doença mostrou-se reduzido ao longo do período analisado, na terceira etapa, desenvolveu-se uma pesquisa acerca da evolução clínica de pacientes com TB-MR atendidos em um hospital universitário no período de 2010 a 2014 a partir de informações constantes em prontuários, com predominância do sexo masculino e a faixa etária mais acometida foi a que está na fase mais produtiva (18 a 55 anos), a forma secundária da doença esteve presente em 94,1% dos casos, o tempo de diagnóstico e o início do tratamento para TB-MR de 1 a 10 dias, o perfil de resistências às drogas que prevaleceu foram a rifampicina, isoniazida e a estreptomicina e a comorbidade mais associada foi o diabetes. Na quarta e última etapa realizou-se o levantamento do perfil de resistência a tuberculostáticas destes pacientes atendidos no centro de referência no período de 2010 a 2014, onde a maioria das amostras eram de homens, da faixa etária entre 18-55 anos, a maioria não era HIV positivo, a cura foi o maior desfecho (77,4%), o padrão de resistência a maioria apresentou resistência a 3 drogas (41,9%) e destes, o padrão que mais se apresentou foi o de rifampicina (R), isoniazida (H) e etambutol (E) (16,13%), a droga mais utilizadas nos tratamentos foi o E com 28 tratamentos e o esquema mais utilizado foi a que contém levofloxacino (Lfx), terizidona (Trz), E, amicacina (Am) e metronidazol (Mtr) com 22,6% dos esquemas. Com a realização da pesquisa foi possível traçar o perfil da doença no Estado, demonstrando o quanto a doença ainda incide de maneira negativa nos indicadores o que denota a necessidade de políticas públicas mais efetivas no combate e controle da doença e também mais investimentos em tratamentos mais eficazes e de curta duração.

Palavras-chaves: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Saúde Coletiva, Pará, Amazônia, Brasil.

ROCHA, Paula Sousa da Silva. evolution of the evaluation of patients with TB, Multidrug-Resistant (MDR-TB) in the state of Para 2016. **Dissertation (Public Health).** - Federal University of Pará, Belém, 2016.

ABSTRACT

This work aimed to evaluate the outcome of patients with resistant tuberculosis multidrug (MDR-TB) in the State of Pará from the assessment of disease indicators in the State Department data system Para Health (SESPA) and of medical records of patients admitted to a reference hospital in the state, the University hospital João de Barros Barreto. This research took place in stages: first sought to give reasons in the studies on the subject in research, where origin gave to an integrative literature review, in the second stage held a historic series of MDR-TB in Pará in 2005 2014 and there was a reduction in the percentage of high cure and in 2006 was the highest rate (92.6%) and in 2014 the lowest (46.7%). There was also an increase in the percentage abandonment of treatment in this period. The failure had the highest percentage in 2013 (8.8%), followed by the year of 2014 (6.7%). Regarding the deaths, the peak occurred in 2008 (18.9%) followed by 2007 (13.6%). The incidence rate of the disease was shown to be reduced over the period analyzed, the third stage, developed a research on the clinical course of patients with MDR-TB treated at a university hospital in the 2010-2014 period from information contained in records, predominantly male and the most affected age group was the one in the most productive years (18-55 years), the secondary form of the disease was present in 94.1% of cases, the diagnostic time and the start of treatment for MDR-TB 1 to 10 days, the profile of resistance to drugs that prevailed were rifampicin, isoniazid and streptomycin and was most associated comorbid diabetes. In the fourth and final stage held the lifting of antituberculosis resistance profile of these patients treated at the referral center in the period 2010-2014, where most of the samples were from men, the age group between 18-55 years, most was not HIV positive, healing endpoint was the highest (77.4%), the most resistance pattern introduced drug resistance 3 (41.9%) and of these, the pattern that was introduced to rifampicin (R), isoniazid (H) and ethambutol (E) (16.13%), the drug most widely used in treatments was E with 28 treatments and the most used scheme was that contains levofloxacin (LFX), terizidone (TRZ), and , amikacin (Am) and metronidazole (Mtr) with 22.6% of the schemes. With the research it was possible to trace the profile of the disease in the state, demonstrating how the disease still affects negatively on the indicators which shows the need for more effective public policies to combat and control the disease and also more investments in more treatments efficient and of short duration.

Keywords: Tuberculosis, Multidrug-Resistant, Public Health, Pará, Amazon, Brazil.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Evolução do tratamento da tuberculose da década de 40 até os dias atuais	25
Tabela 2- Esquemas de tratamento para tuberculose padronizado no Brasil desde 1979 até 2009.....	25
Tabela 3 – Passo a passo criado pela Organização Mundial da Saúde para o tratamento de pacientes com tuberculose resistente a múltiplos medicamentos ou extensivamente resistente.....	28

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose, Brasil, 2012	19
Figura 2 – Coeficiente de incidência de tuberculose, Pará, 2012	20
Figura 3 – Esquema padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da tuberculose resistente a múltiplos medicamentos em adultos e adolescentes, 2010.....	27
Figura 4 – Casos novos de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos notificados no mundo (números absolutos).....	30
Figura 5 – Distribuição espacial de casos notificados de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos por unidade federativa, Brasil, 2008-2012.....	31

LISTA DE SIGLAS

AB – Atenção Básica

Am - Amicacina

BAAR – Bacilo Álcool Ácido Resistente

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

Cm - Capreomicina

Cs - Cicloserina

DAME – Divisão de Arquivo Médico e Estatística

DNPS – Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária

E - Etambutol

Et - Etionamida

H - Isoniazida

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUJBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICS – Instituto de Ciências da Saúde

KN – Kanamicina

Lfx - Levofloxacino

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Mtr - Metronidazol

MEDLINE - National Library of Medicine, Estados Unidos

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONG's – Organizações não-Governamentais

PA - Pará

PAS – Ácido Paraminosalicílico

PCNT – Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PCT – Programa de Controle da Tuberculose

PNCT – Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PPGSAS – Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Sociedade

R - Rifampicina

S - Streptomomicina

SCIELO Scientific Electronic Library Online

SESPA – Secretaria de Estado de Saúde Pública

SINAN – Sistema Nacional de Notificações e Agravos

SUS – Sistema Único de Saúde

TB - Tuberculose

TB-MR – Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos

TB-XDR – Tuberculose Extensivamente Resistente

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCZ - Tiosemicarbazona

TDO – Tratamento Diretamente Observado

UFPA – Universidade Federal do Pará

UICTER – União Internacional Contra a Tuberculose e Enfermidades Respiratórias

WHO – World Health Organization

Z - Pirazinamida

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	14
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	16
1.1. As Primeiras Inquietações	17
1.2. Aproximação com a temática	18
CAPÍTULO 2: REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1. A Tuberculose	24
2.2. A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR).....	26
2.3. Histórico do tratamento no Brasil até os dias atuais.....	29
2.4. Epidemiologia da doença	34
2.5. Políticas públicas de combate à doença	36
2.5.1. Componentes do Programa de Controle da Tuberculose	38
2.6. A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Pará: qual a importância do estudo?	39
CAPÍTULO 3: TRAJETÓRIA METODOLÓGICA	42
3.1. Cenário da pesquisa.....	43
3.2. Sujeitos da pesquisa	44
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	44
3.4. Produção de dados	45
3.5. Aspectos éticos.	46
3.6. Riscos.....	46
3.7. Benefícios.....	47
CAPÍTULO 4: APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS	48

Manuscrito 1 - Efetividade do tratamento para a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Brasil: uma análise de duas décadas e meia (1990 a 2014).....	50
Manuscrito 2 - Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005- 2014.	63
Manuscrito 3 - Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos	77
Manuscrito 4 - Perfil de resistência a tuberculostáticos apresentados por pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Amazônia, Brasil.....	94
CAPÍTULO 5: CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	118
APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.....	120
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS.....	123
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO	127
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO E ACEITE DO MANUSCRITO 2 NA REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE INFECÇÃO.....	132
ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 3 NA REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA.....	132

Apresentação

A presente dissertação, fruto de uma pesquisa que se iniciou no ano de 2014, mais especificamente, encontra-se estruturada em **cinco capítulos**.

O **primeiro capítulo** discorre sobre as inquietações que me levaram a desenvolver a presente pesquisa, apresentando a temática em estudo, o problema, a justificativa, as questões norteadoras e os objetivos do estudo. .

No **segundo capítulo** se desenvolve o referencial teórico para se dar o embasamento científico necessário, descrevendo os aspectos da tuberculose, a resistência aos medicamentos, o histórico do tratamento no Brasil até os dias atuais, e epidemiologia da doença, as Políticas Públicas de combate à doença, a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Pará: qual a importância do estudo?.

Com relação ao **terceiro capítulo**, o mesmo descreve a trajetória metodológica, apontando o tipo de estudo, cenário da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão, a produção dos dados, os aspectos éticos, os riscos e benefícios da pesquisa.

O **quarto capítulo** traz os resultados obtidos na forma de 4 manuscritos. O **manuscrito 1** (Efetividade do tratamento para a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Brasil: uma análise de duas décadas e meia (1990 a 2014)); **manuscrito 2** (Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005- 2014); **manuscrito 3** (Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos) e o **manuscrito 4** (Perfil de resistência a tuberculostáticos apresentados por pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Amazônia, Brasil).

E o **quinto capítulo** que descreve as considerações finais acerca da presente pesquisa.

Capítulo 1:
Introdução

1.1. AS PRIMEIRAS INQUIETAÇÕES

Sou formada pela Universidade do Estado do Pará (UEPA) e entrei na vida acadêmica no ano de 2004. Sempre sonhei em trabalhar na área da saúde, mais especificamente na pesquisa e no ensino.

O interesse na pesquisa pela temática surge na época de academia, mais especificamente nas práticas disciplina de enfermagem em saúde pública, no ano de 2006, quando tive a oportunidade de entrar em contato com pacientes portadores de tuberculose (TB). Na oportunidade, fiquei curiosa com o caso de um paciente, que havia feito dois tratamentos, o primeiro abandonou e no segundo a enfermeira da unidade estava tentando convencê-lo a não abandonar o tratamento novamente e fazer a tomada das medicações corretamente. Neste momento pensei: como uma pessoa com uma doença grave, não quer ficar curada? Não aceita o tratamento? E a partir de então, comecei a estudar mais sobre a temática.

No ano de 2009 me formei e tive oportunidade em trabalhar em uma unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no Hospital Regional de Tucuruí, onde permaneci por aproximadamente um ano, e no ano de 2010 fui chamada em um concurso público na cidade de Igarapé-Miri e fui lotada em uma Unidade Básica de Saúde. Tive a oportunidade em desenvolver um trabalho intenso de busca de muitos pacientes com TB e senti na pele a dificuldade em se manter este tipo de paciente em regime de tomada regular. Pude perceber que não somente os fatores relacionados ao fármaco em si seriam determinantes para o sucesso ou não do tratamento, mas também outros fatores de cunho pessoal como: preconceito sofrido por estes pacientes, hábitos pessoais que devem ser abandonados, mas que não eram e interferiam no processo de cura, como por exemplo, o alcoolismo e o tabagismo, o fornecimento irregular dos medicamentos pela secretaria de saúde, a dificuldade financeira em se deslocar de sua residência até a unidade de saúde para receber os medicamentos e realizar a consulta... questões que muitas vezes estão acima de nós, profissionais.

Em 2010, ainda em Igarapé-Miri, participei de um treinamento realizado pela Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA) sobre as mudanças ocorridas no esquema de tratamento de todas as formas de TB no Brasil. Contextualizaram a

atual situação da doença no país com destaque para os inquéritos realizados acerca do aumento das formas resistentes aos principais medicamentos para o tratamento da doença: a rifampicina e a isoniazida.

Após o treinamento minha inquietação acerca da temática da multirresistência surge, e começo a perceber o quão falho é nosso sistema de tratamento, pois contribuímos a partir do momento em que nós, profissionais, não supervisionamos este paciente, não temos o cuidado de perceber que pacientes com histórico de abandono tem a possibilidade de estar com bacilos multirresistentes e não solicitamos o teste de sensibilidade, não perguntamos ao paciente qual a dificuldade em se ter acesso aos serviços de saúde para o seu tratamento.

No ano de 2010, fui convocada em um concurso público para cidade de São Miguel do Guamá, onde trabalhei até o ano de 2013 no hospital municipal de pequeno porte. Mesmo estando longe da atenção básica, tive a oportunidade de acompanhar pacientes internados com TB pulmonar, que evoluíram com gravidade do quadro por não estar realizando o tratamento adequadamente. Pude perceber que a maioria abandonava o tratamento quando se sentiam melhor, e quando indagados sobre o abandono, mesmo sabendo que o tratamento durava por seis meses os mesmos respondiam que, pelo fato de terem melhorado achavam que estavam curados e que os medicamentos faziam com que eles “sentissem uma gastura no estômago”. Sabemos que o abandono é um fator de risco para o desenvolvimento da multirresistência.

Quando fui aprovada em 2015 no mestrado de Saúde, Ambiente e Sociedade despertei a ideia adormecida sobre a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR), e comecei a desenvolver a minha pesquisa no intuito de descobrir qual a situação da TB-MR em nosso Estado, resultando na presente dissertação.

1.2. APROXIMAÇÃO COM A TEMÁTICA

A Tuberculose resistente a múltiplos fármacos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como

também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo onde, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2010 cerca de 650.000 pessoas foram acometidas em todo o mundo (AL-HAJOJ et al; 2013). Em 2012, em um relatório mundial da OMS sobre a tuberculose, estimou-se que aproximadamente 7% dos casos novos e de 20% de casos tratados anteriormente tratavam-se de cepas multirresistentes (ABUBAKAR et al, 2013)

A TB-MR é decorrente as utilização inadequada ou da interrupção do uso das medicações de primeira linha. Nos casos em que ocorre a ingestão insuficiente de medicamentos por um curto período de tempo, é suficiente para que cepas infectantes sejam favorecidas e eventualmente predominem no organismo. Uma vez que estas cepas de *M. tuberculosis* resistentes são selecionadas e ocorrem em uma determinada comunidade, elas podem ser facilmente transmitidas entre os indivíduos, causando a propagação da doença e levar ao desenvolvimento da tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), resultante de fatores como: a ausência de métodos rápidos, acessíveis e baratos para o diagnóstico precoce de TB-MR, poucas opções de medicamentos de segunda linha, baixa adesão do paciente ao tratamento prolongado, ausência de envolvimento da comunidade, estratégias de tratamentos ineficazes, dentre outros (ABUBAKAR et al, 2013).

A exemplo das dificuldades enfrentadas no combate à doença, temos a administração inadequada dos esquemas terapêuticos por profissionais da saúde ou pela dificuldade na adesão dos pacientes ao tratamento, contribuindo para que cepas do *Mycobacterium tuberculosis* adquiram resistência aos fármacos. A resistência é influenciada pela existência da relação entre a multirresistência e a um fator biológico iatrogênico (tratamentos inadequados e irregulares ou pela utilização dos esquemas terapêuticos padronizados) (ZELLER et al, 2012).

Pesquisas demonstram que a efetividade do tratamento é fundamental para o processo de combate à doença e, segundo a OMS, recomenda-se para o tratamento da TB-MR medicamentos de segunda linha com duração de 18-24 meses ou mais, mas, no entanto, essas diretrizes são baseadas em evidências de baixo grau, opinião de especialistas, pouco dados observacionais e não tem o rigor de provas baseadas em dados da evolução do paciente. Assim, os novos regimes para TB-MR ou TB-XDR que são mais curtos, mais toleráveis, mais eficazes, e terem sido

submetidas a testes em condições favoráveis, são urgentemente necessários (ZUMLA et al, 2014).

Torna-se relevante, diante da gravidade da TB-MR, o acompanhamento dos pacientes que fazem uso do esquema terapêutico, mesmo se estes estiverem aderindo ao tratamento, quanto a qualidade do esquema e se o mesmo está atingindo sendo efetivo no combate à doença (COX et al, 2006; GANDHI et al, 2010).

Dentro desse contexto de controle e erradicação da TB, uma das principais preocupações está relacionada às taxas de abandono de tratamento, onde no Brasil, a taxa de abandono é de 17%, considerada alta, mas, em algumas regiões essa porcentagem é maior. Esse cenário leva ao não rompimento da cadeia de transmissibilidade da doença, pois os doentes permanecem como fonte de transmissão do bacilo, o desenvolvimento da resistência medicamentosa e a recidiva da doença o que demanda um aumento no tempo e no custo do tratamento. Essa realidade é refletida no percentual insatisfatório de cura da TB que no nosso país não ultrapassa os 75% dos casos tratados apesar do Brasil ter sido o país pioneiro a utilizar o tratamento de seis meses em 1980 (CHIRINOS, MEIRELLES; 2011).

Observa-se que um alto grau de heterogeneidade da prevalência da resistência aos medicamentos tem sido documentada em diversos países, principalmente naqueles com maior carga de bacilos resistentes ao tratamento, o que confirma mais uma vez a importância de não depender de estimativas em nível nacional, mas estabelecer um sistema de vigilância contínua para capturar o perfil de resistência locais, destacando a importância de estudos voltados para as formas multirresistentes, em nível de Estado do Pará e de Brasil (AL-HAJOJ et al; 2013).

Ressalta-se nesse contexto que, dentro das ações de organização dos serviços na perspectiva da integralidade, a qualidade do tratamento faz parte desse processo, aonde devemos considerar o usuário como sujeito que deve ser respeitado e atendido em suas demandas e necessidades, objetivando o êxito do processo terapêutico para o alcance da melhoria da qualidade de vida dos portadores da TB-MR (FARIAS et al, 2013).

Diante do cenário exposto, houve a motivação em buscar respostas para as seguintes questões norteadoras:

i. O que as pesquisas revelam sobre a efetividade do tratamento para TB-MR?

ii. As alterações ocorridas no esquema em 2010 no tratamento para TB-MR estão tendo efetividade no combate e controle da doença?

iii. Qual o perfil sócio, epidemiológico e clínico dos pacientes com Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Estado do Pará, nos anos de 2010 a 2014?

iv. Qual o padrão de resistência apresentado pelos pacientes?

Enquanto enfermeira atuante na área da saúde coletiva e no programa de controle da TB do MS percebi o quanto esta doença milenar ainda incide sobre a sociedade - com altos índices de acometidos e grandes dificuldades para a seu controle - ocasionado pela alta capacidade mutagênica do bacilo, que cada vez mais está se tornando resistente e se disseminado entre a população. Se esses fatores contribuem para dificultar o controle da TB, considerada em sua forma clássica, agora imaginemos as dificuldades para combater formas resistentes como a TB-MR ou TB-XDR.

Inserida no contexto, a TB-MR no Estado do Pará é um campo de novas descobertas e acompanhou o propósito da saúde coletiva em estudar, explorar e se aprofundar em problemas utilizando os cenários social, econômico e político para o melhor entendimento entre a relação destes na determinação da saúde. Não somente para o entendimento dessa relação, mas para também construir ações para cada nova situação no local que emerge (LEAL, CAMARGO JÚNIOR; 2012), a partir da análise de uma realidade social buscando nela instrumentos e meios de intervenção por meio dos perfis epidemiológicos dentro de uma determinada população, de um determinado território (EGRY, FONSECA, OLIVEIRA; 2013).

1.3. Objetivos

1.3.1. O objetivo geral

Avaliar a evolução dos pacientes acometidos pela TB-MR no Estado do Pará

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar estudos acerca da efetividade do esquema para tratamento da TB-MR no Brasil, a partir de uma revisão integrativa de literatura;
- Analisar a efetividade do novo esquema implementado pelo MS no ano de 2010, a partir da análise dos índices de cura, recidiva, abandono e óbito de pacientes cadastrados no banco de dados da SESPA (Secretaria do Estado de Saúde do Pará), no período compreendido entre 2005 a 2014;
- Traçar o perfil social, epidemiológico e clínico dos pacientes atendidos pelo HUUJBB no período de 2010 a 2014;
- Identificar o padrão de resistência às drogas apresentado pelos pacientes com o diagnóstico de TB-MR, atendidos no HUUJBB no período de 2010 a 2014.

Capítulo 2:

Referencial Teórico

2.1. A Tuberculose

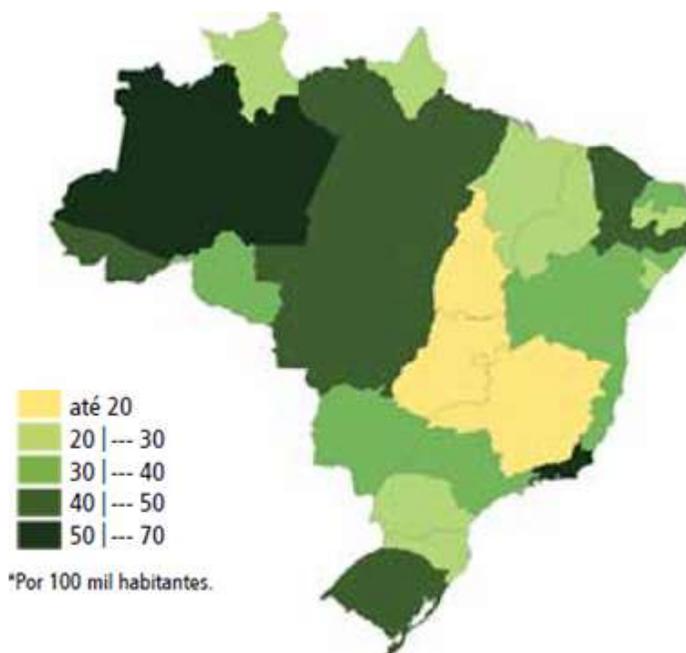
A TB apresenta um grande desafio para a saúde global, devido ao grande número de pessoas acometidas pela doença. Esse aumento foi observado no início da década de 90 e atingindo seu pico no ano de 2004, principalmente em regiões onde existem elevadas cargas de portadores de HIV ou em locais com focos de TB-MR ou TB-XDR (WHO, 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que, cerca dos 500.000 casos de TB-MR que ocorreram no mundo, apenas 30.000 (8,5%) receberam o diagnóstico e destes, uma pequena parcela somente tiveram acesso ao tratamento adequado (KRITSKI, 2010).

A distribuição da doença ocorre de maneira desigual nas diversas regiões do mundo: 21% dos infectados estão em países desenvolvidos, ao passo que 79% estão nos países pobres e em desenvolvimento. Outra característica da doença é que, nos países desenvolvidos a maioria dos infectados está na faixa etária superior a 50 anos enquanto, nos países em desenvolvimento a maior parte dos infectados (80%) está na faixa etária entre 15 e 59 anos, que é considerada o período de maior produtividade do indivíduo. Em relação à incidência da doença, oito milhões foram infectados no mundo, sendo que deste total, 5% ocorrem em países desenvolvidos e 95% em países em desenvolvimento (COELHO et al, 2010).

Na década de 1990 estimou-se que cerca de um terço da população mundial era portadora do bacilo do *Mycobacterium tuberculosis*, o que destaca que este grande reservatório de pessoas infectadas serve como foco disseminador de casos novos da doença ativa. Vale ressaltar que, o tratamento para a doença, que é extremamente relevante para a quebra da cadeia de transmissão do bacilo, por si só não poderá eliminar a doença, uma vez que estes reservatórios de indivíduos assintomáticos serão responsáveis pela disseminação do bacilo em milhões de casos novos da TB (RANGAKA et al, 2015).

Para o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), o Brasil possui 181 municípios considerados prioritários. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no ano de 2012, 71.230 novos casos foram notificados e as taxas de incidência de todas as formas de tuberculose no país foram de 20,7/100 mil habitantes, para casos bacilíferos (BRASIL, 2014).

Figura 1 - Coeficiente de incidência de tuberculose*, Brasil, 2012.



Fonte: Brasil (2014).

Para combater a TB, a OMS desenvolveu um plano de controle global da doença: o *“Stop-TB para 2006-2015 em países em desenvolvimento”*, tendo como estratégias prioritárias: o aumento da detecção de casos da doença nos diversos níveis socioeconômicos e clínico-epidemiológicos por meio “do fortalecimento do sistema de saúde na atenção básica e em unidades de saúde de maior complexidade, públicas ou privadas, associado à mobilização social” (SCATENA et al, 2009).

Trata-se de uma doença que pode acometer todos os órgãos do corpo humano, mas os mais afetados são os pulmões, gânglios, pleura, rins, ossos e cérebro, tendo a forma pulmonar bacilífera a mais comum da doença e é responsável por mais de 70% dos casos. A TB é causada pelo bacilo *M. tuberculosis*, e após a infecção, as lesões primárias iniciais aparecem em torno de 4 a 12 semanas. (LATRILHA, 2014).

É uma infecção de suscetibilidade universal e a maioria das pessoas infectadas resiste a infecção e desenvolve uma imunidade parcial à doença, apesar de alguns bacilos ainda permanecerem vivos mas controlados pela reação inflamatória do organismo. Aproximadamente 5% dos acometidos não conseguem impedir a

multiplicação dos bacilos e desenvolvem a doença na sequência da primo-infecção (período em que os bacilos estão no corpo da pessoa, mas o sistema imunológico os mantém sob controle). Pode ocorrer também, em aproximadamente 5% dos acometidos, da primo-infecção não ser contida em decorrência ou pela deficiência no desenvolvimento da imunidade celular ou pela virulência do bacilo (BRASIL, 2011a).

Quando a infecção se desenvolve nos primeiros dois anos após a primo-infecção, temos a TB primária, que pode ser, pulmonar, ganglionar e miliar, resultantes da disseminação linfo-hematogênica do bacilo. Nesta fase, alguns organismos de pessoas infectadas conseguem bloquear a infecção, mas podem adoecer posteriormente por reativação desses bacilos ou em decorrência de exposição a uma nova fonte de infecção (BRASIL, 2011a).

O principal elemento na quebra da disseminação da doença é o tratamento, que consiste na associação de drogas chamadas de “drogas de primeira linha”, onde na fase inicial que dura dois meses, são utilizados quatro fármacos (isoniazida - H, rifampicina - R, etambutol - E e a pirazinamida – Z). Na segunda fase, que duram quatro meses, são utilizados duas drogas (H e R) (LATRILHA, 2014).

2.2. A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR)

A multirresistência é decorrente de um fenômeno biológico iatrogênico, e surge como consequência de tratamentos inadequados (uso incorreto dos medicamentos ou pela utilização de esquemas terapêuticos de baixa potência) (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2008). Este fenômeno foi identificado na década de 40, logo após a descoberta da estreptomina (S) e o seu uso no tratamento da TB. Essa resistência ocorre pelo mecanismo de mutação genética do *M. tuberculosis*, durante o processo de multiplicação, principalmente no interior da cavidade pulmonar (BRASIL, 2011a; BALLESTERO *et al*, 2014).

A resistência pode ocorrer em duas formas: a primária, quando o paciente nunca recebeu tratamento e a adquirida, decorrente do uso inadequado dos

fármacos, como esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou por falta temporária de medicamentos, ocorrendo a seleção de bacilos resistentes (LATRILHA, 2014).

Para o diagnóstico da multirresistência, realiza-se a cultura de micobactérias para a identificação da espécie e o teste de sensibilidade nos materiais biológicos de pacientes que apresentem ou que sejam suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos dos esquemas padronizados. De acordo com o resultado e do padrão dos medicamentos à qual a cepa do *M. tuberculosis* apresente resistência, será considerado ou não como um caso de TB-MR (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2008).

A OMS define como TB-MR, bacilos de *M. tuberculosis* resistentes a, pelo menos, a H e a R, que são os dois principais medicamentos no combate à tuberculose, além de um terceiro fármaco. A doença associa-se a altas taxas de mortalidade, principalmente em grupos de risco como crianças e indivíduos portadores do vírus HIV, e, além disso, estudos recentes relatam que, algumas cepas existentes podem ser mais virulentas, diferentemente do que se constatou na década de 50 (KRITSKI, 2010; GARRIDO et al, 2012).

Somente haverá redução na incidência de TB-MR quando 75% dos casos forem detectados e 80% deles apresentarem tratamento favorável. Diante destes desafios e para cumprir as metas do Plano Global da OMS **Stop TB Partnership** para o controle da TB proposto no ano de 2006 e com a perspectiva de erradicar a doença no ano de 2050, o controle das formas TB-MR e TB-XDR passaram ser grande prioridade pela comunidade internacional, tendo ações como: o acesso a um diagnóstico "rápido e efetivo"; o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doença ativa e infecção e novas abordagens nas ações de controle de infecção em contatos institucionais e intradomiciliares. Os indivíduos pertencentes aos grupos de maior risco de serem portadores de cepas de *M. tuberculosis* resistentes são: portadores de infecção por HIV ou de comorbidades, contatos de TB-MR, moradores de rua e pacientes atendidos em hospitais/ emergências, delegacias ou prisões e que não dispõem de medidas eficazes para o controle da doença (KRITSKI, 2010).

O difícil acesso ao diagnóstico é a primeira barreira ao tratamento. O fundamental para a melhoria da qualidade da terapêutica o incentivo às ações para ampliar a disponibilidade de testes de sensibilidades a drogas, permitindo o início precoce do tratamento. A segunda barreira é garantia de acesso ao programa de tratamento de qualidade, uma vez que o diagnóstico tenha sido estabelecido. Estabeleceu-se uma meta pelo Plano Global do *Stop TB 2011-15* que garantia o sucesso do tratamento de mais de 75% dos casos de TB-MR em 2015, mas apenas 30 dos 107 países que forneceram dados dos resultados do tratamento da TB-MR no ano de 2011 atingiram esse objetivo (ABUBAKAR et al, 2013).

Outro fator que dificulta o tratamento dos doentes multirresistentes diz respeito ao acompanhamento destes por mais de um serviço de saúde. Segundo o MS em consonância com a OMS, orienta que o acompanhamento dos pacientes ocorra em uma unidade de referência terciária, além de se garantir o Tratamento Diretamente Observado (TDO). Nos casos em que não existe a possibilidade da supervisão do serviço terciário por motivos como: distância geográfica da moradia dos doentes, dificuldades de acesso diário à residência do paciente ou do paciente em ir ao serviço, cabe a Atenção Básica (AB) realizar esse acompanhamento por meio da supervisão do tratamento (BALLESTRO, 2014).

Todos estes aspectos somam-se à negligência das autoridades, “impondo dificuldades à prestação de serviços e à efetivação em rede das políticas de saúde”. Como agravante, os avanços no tratamento não têm alcançado resultados epidemiologicamente significativos, por desconsiderar “a construção socioeconômica e a subjetivação da doença, orientadores de modos de vida e do enfrentamento de uma dada realidade”. Nessa perspectiva biologicista, as Políticas Públicas em Saúde brasileiras tem como prioridade o bacilo e acaba não focando no contexto no qual está inserido o sujeito e sua construção cultural (BARBOSA et al, 2013).

2.3. Histórico do tratamento no Brasil até os dias atuais

A TB-MR é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo onde, segundo a OMS, no ano de 2010, cerca de 650.000 foram acometidos em todo o mundo pela doença (AL-HAJOJ et al, 2013).

A terapêutica é um elemento importante no combate à disseminação do bacilo, e o início do tratamento da TB tem seu início na década de 40, com o esquema de monoterapia após a descoberta da estreptomicina (S) que rapidamente mostrou-se ineficaz ao tratamento da doença devido à sua rápida evolução com de casos de resistência. Diante do fato, a comunidade internacional começou a realizar testes e logo vieram as descobertas nas duas décadas seguintes de outros fármacos para a utilização em associação à monoterapia, como: Ácido Paraminosalicílico (PAS), Capreomicina (CM), Cicloserina (Cs), Etambutol (E), Etionamida (Et), Kanamicina (KN), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Tiosemicarbazona (TCZ) (DALCOMO, 2011).

Com a necessidade de implementação da poliquimioterapia para o sucesso do tratamento anti-TB, no início da década de 50 surge o primeiro regime de tratamento (padronizado em alguns países) composto por no mínimo três medicamentos (S, PAS e H) com duração de 24 meses. Somente o esquema de combinação não era suficientemente eficaz para o sucesso do tratamento, sendo o longo período e as dificuldades de tolerância do PAS as justificativas para busca por regimes de tratamento com menor duração, maior aceitação e eficácia (DALCOMO, 2011).

A progressão e a transmissão da doença, em grande parte, estão diretamente relacionadas a fatores sociais (condições de vida ruins e a má nutrição, por exemplo). Somente na década de 50 que os impactos da TB diminuem em uma grande velocidade, o que se deve ao fato ao início do uso das medicações (ORTBLAD et al, 2015).

Na década de 60, houve a gradual substituição do PAS por E e assim permitindo implementação de um novo esquema com duração de 12 meses e composto por S, H e E. Em 1966 com a descoberta da rifampicina (R) e sua introdução no esquema anti-TB constituiu importante marco para o tratamento,

devido a sua ação esterilizante nas fases de multiplicação rápida na fase de manutenção do tratamento contra o *M. tuberculosis* (DALCOMO, 2011).

Na década de 70 com os resultados favoráveis obtidos com a introdução da R no tratamento para tuberculose houve a implementação dos regimes chamados de curta duração reduzindo o tempo de tratamento de 12 para 6 meses (DALCOMO, 2011).

Quadro 1 – Evolução do Tratamento da Tuberculose da década de 40 até os dias atuais.

Ano	Esquemas Terapêuticos	Duração (meses)
1944	Estreptomina	24
1952	SH	18
1964	SHP	18
1965	3SHP/3HP/6H	12
1971	3SHT/HT	12
1979	2HRZ/4HR	seis
2010	2RHZE/RH	seis

Fonte: Fundação Oswaldo Cruz, 2008.

No Brasil em 1979, o MS através da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS) diante do cenário da tuberculose no país, criou o Programa de Controle da Tuberculose (PCT) com o objetivo de padronizar o esquema de tratamento em todo o território nacional. Esta medida colocou o Brasil em um ponto de destaque no cenário mundial na busca pela erradicação e controle da TB, pois foi o primeiro país não desenvolvido a padronizar um esquema de curta duração com associação da R à H e Z, o Esquema 1 (E1) para os casos sem tratamento prévio (E1 – 4RHZ/2RH) e para os casos e falência ao E1, um esquema com duração de 12 meses foi padronizado, esquema 3 (E3 - 3SZEet/9EEt). (MELO, 2010).

Quadro 2 - Esquemas de Tratamento para TB Utilizados no Brasil de 1979 a 2009.

SITUAÇÃO DO PACIENTE	TRATAMENTO
Sem tratamento anterior: Esquema I	2 R H Z / 4 R H
Com tratamento anterior: Esq. IR	2 R H Z E / 4 R H E
Recidivante ou retorno após abandono:	
Meningite Tuberculosa: Esquema II	2 R H Z / 7 R H
Falência dos Esquemas I ou IR:	3 S Et E Z / 9 Et E
Esquema III	

Fonte: Brasil 2004.

Com o cenário da multirresistência no Brasil, foram realizados dois inquéritos nacionais nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008 sobre a resistência primária aos fármacos anti-TB e verificou-se aumento dos índices de resistência à H de 4,4% para 6,0%, da R de 1,3% para 1,4% e da associação da RH de 1,1% para 1,4% respectivamente (DALCOMO, 2011).

Diante desse contexto, no ano de 2009 o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979 e, no ano de 2010, um novo esquema foi implementado somente com bases nos inquéritos e em revisões literárias, instituindo algumas alterações como: (a) introdução do E no esquema básico para defender com eficácia R; (b) uso de doses fixas e combinadas: quatro unidades ao invés de nove e o controle através do regime de tomada supervisionada; (c) redução das doses, com dosagens próximas ao mínimo de sua farmacodinâmica com o objetivo de reduzir os efeitos adversos às medicações; (d) modificar o conceito de multirresistência no país e adotando conceitos compatíveis com os padrões internacionais (resistentes à R e/ou H); (e) alterar o antigo esquema E-2 (esquema de reserva) e o tornando o esquema básico de referência na extensa experiência Brasileira no tratamento da então chamada TB-MR (MELO, 2011; DALCOMO, 2011; MS, 2013).

Assim, o novo esquema de falência ou para multirresistência associa à pirazinamida (Z), etambutol (E) e a estreptomicina (S), com a Levofloxacino (L) e terizidona (T), prolongando o regime de tratamento que antigamente era de 12 meses para 18 meses.

Figura 3 – Esquema Padronizado pelo MS Para Tratamento da TB-MR em Adultos e Adolescentes.

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20 Kg	21 a 35 Kg	36 a 50 Kg	mais que 50 Kg	
2S₅ELZT Fase intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	2
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
4S₃ELZT Fase intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
12ELT Fase de manutenção	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	12
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	

Fonte: Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - MS, 2010.

O tratamento para a TB-MR pode ser padronizado ou individualizado, onde os regimes padronizados são formulados por órgãos oficiais, embasados em dados de saúde (por exemplo, padrão de resistência) de um determinado local. No Brasil, o tratamento da TB-MR é padronizado pelo MS. Em relação ao tempo de tratamento, algumas pesquisas sugerem que o tratamento deve durar no mínimo 20 meses, pois estudos recentes demonstraram que a fase de manutenção, com duração de 18 meses após a negativação da cultura, é fundamental para se prevenir casos de recidiva, falência e índices de mortalidade da doença (ARBEX et al, 2015; ZUMLA et al, 2015).

O esquema proposto pela a OMS para o manejo de pacientes com TB-MR ou TB-XDR envolve novas e antigas drogas tuberculostáticas, divididas em três linhas e agrupadas em cinco categorias (tabela 3): drogas de primeira linha (mais efetivas), de segunda linha (menos efetivas, mais tóxicas, menos eficazes e que demandam um período mais prolongado de tratamento) e as consideradas de reforço (dependendo de sua eficácia e tolerabilidade) (ZUMLA et al, 2015).

Quadro 3 – Passo a passo criado pela Organização Mundial de Saúde para tratamento de pacientes com tuberculose resistente a múltiplos medicamentos ou extensivamente resistente.

Linha	Grupo	Drogas	Passos	Ação	Drogas a considerar	Observações
Drogas de primeira linha	1	Via oral <ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida • Rifampicina • Etambutol • Pirazinamida • Rifabutina • Rifapentina 	1	Escolher uma droga injetável (grupo 2) com base no teste de sensibilidade ou na história minuciosa dos tratamentos prévios.	Amicacina, capreomicina, canamicina	A estreptomicina geralmente não é utilizada pelo alto grau de resistência em pacientes portadores de TB-MDR.
	2	<ul style="list-style-type: none"> • Injetáveis Estreptomicina Canamicina • Amicacina • Capreomicina 	2	Escolher uma fluoroquinolona de última geração (grupo 3).	Levofloxacina, moxifloxacina.	Se houver resistência a levofloxacina, utilizar moxifloxacina. Evitar o uso de moxifloxacina, se possível, se utilizar bedaquilina
	3	Fluoroquinolonas <ul style="list-style-type: none"> Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina 	3	Adicionar duas ou mais drogas do grupo 4.	Cicloserina, terizidona, ácido para-aminossalicílico, etionamida, protionamida	Etionamida/protionamida são consideradas as drogas mais efetivas do grupo 4. Considerar a história dos tratamentos anteriores, os efeitos colaterais e o custo. O teste de sensibilidade geralmente não é realizado para este grupo de drogas
Drogas de segunda linha	4	<ul style="list-style-type: none"> • Injetáveis Etionamida • Protionamida • Cicloserina • Terizidona • Ácido para-aminossalicílico <ul style="list-style-type: none"> • Para-aminossalicilato de sódio 	4	Adicionar drogas do grupo 1.	Pirazinamida, etambutol	A pirazinamida é comumente utilizada na maioria dos regimes. O etambutol é utilizado dependendo do teste de sensibilidade.
Fármacos de reforço	5	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolida • Ertapenem • Imipenem/cilastatina 	5	Considerar a adição das drogas do grupo 5 caso não seja	Bedaquilina, linezolida, clofazimina, amoxicilina/clavulanato,	Caso haja necessidade de drogas deste grupo, é possível utilizar

<ul style="list-style-type: none"> • Meropenem • Claritromicina • Tioacetazona • Amoxicilina/clavulanato • Clofazimina • Isoniazida em altas doses (ação modesta) • Bedaquilina • Delamanid 	<p>possível utilizar 4 drogas efetivas dos grupos 2-3-4.</p>	<p>ertapenem, imipenem/cilastatina com clavulanato, meropenem com clavulanato, isoniazida em altas doses, claritromicina, tioacetazona.</p>	<p>2 ou mais drogas considerando que não haja testes de sensibilidade padronizados para este grupo de medicamentos.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

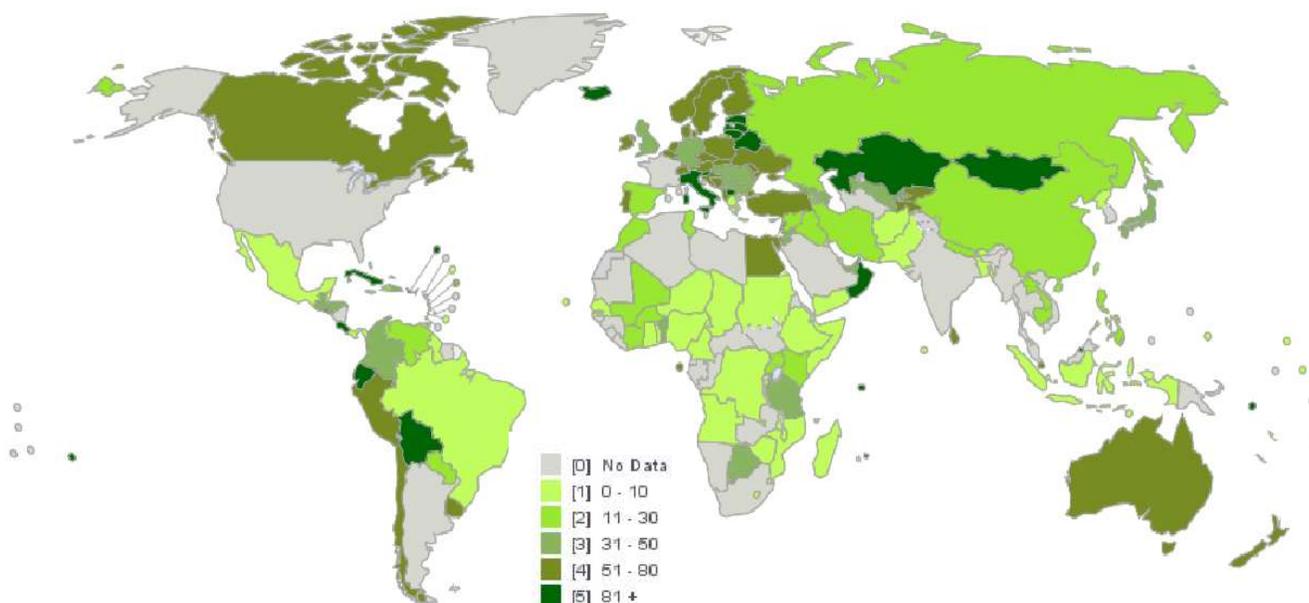
Fonte: Miglioli et al,2015; adaptado de Zumla et al 2015.

2.4. Epidemiologia da doença

A TB-MR representa um grande desafio para a saúde global, pois enfrentamos grandes dificuldades para o controle e cura da doença. Essa realidade nos é demonstrada através de indicadores, onde segundo dados são estimados anualmente 440 mil casos novos e destes, menos de 10% são manejados adequadamente (diagnosticados e tratados) (CASTRO, 2010).

Em 2013, segundo o relatório Global da OMS mais de 22 milhões de pessoas no mundo foram salvas pelo tratamento anti-TB, mas não o suficiente para que tenhamos alcançado as metas traçadas para os cuidados e controle da doença, que depende da melhora de alguns entraves como: O primeiro entrave trata-se do fato de que aproximadamente 3 milhões de pessoas com TB não tem acesso aos sistemas de saúde sem atendimento e o segundo “é que o tratamento para a TB-MR é inadequado” (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL, 2014).

Figura 4 – Casos novos de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos notificados no mundo (números absolutos).

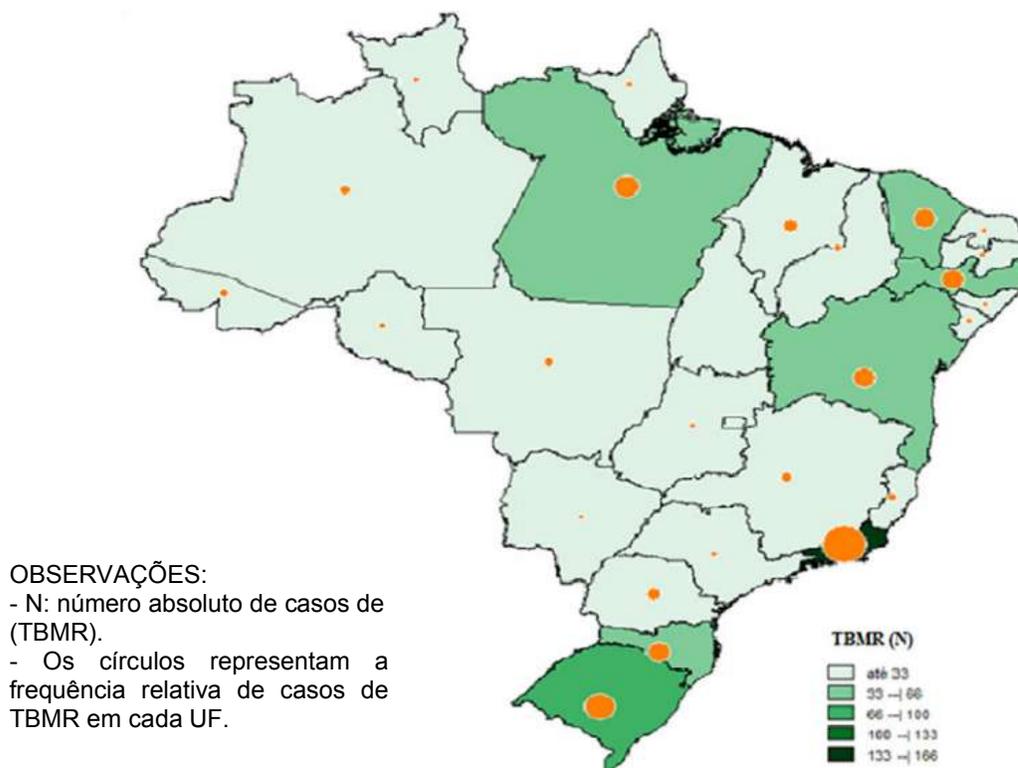


Fonte: World Health Organization (WHO) (2014).

Segundo a WHO (2014), no ano de 2012 aproximadamente 450.000 pessoas desenvolveram TB-MR no mundo e a metade desses casos ocorreram Índia, na China e Federação Russa. Deste total, 9,6% evoluíram para os casos de tuberculose extensivamente resistente, agravando o cenário da doença.

No Brasil, não diferente dos outros países no mundo, poucos avanços têm sido alcançados no combate à TB-MR, tornando-a um grande desafio para a saúde pública. Segundo o MS em relação ao contexto da doença em nosso território e dos avanços nos últimos anos tivemos apenas 25% de redução na incidência e 32% na mortalidade. No cenário mundial, entre os 22 países com as maiores cargas da doença ocupou a 19ª posição com taxa de incidência de 37,9/100.000 habitantes. No ano de 2010, segundo o SINAN, 70.550 casos novos foram notificados e foram realizados 10.459 tratamentos, o que representa 12,1% dos casos (DALCOMO, 2011).

Figura 5 - Distribuição espacial de casos notificados de TB-MR por unidade federativa. Brasil, 2008-2012.



Fonte: Melo (2013).

Segundo Almeida, Barbosa, Almeida (2013) a notificação dos casos de TB-MR em nosso país segue de maneira desigual e os Estados que apresentaram os maiores números da doença foram Rio de Janeiro (N=166; 25,74%), Rio Grande do Sul (N=84; 12,84%) e Pará (N = 58; 8,99%) e que juntos foram responsáveis por 47,57% do total de casos do Brasil. O Pará é o terceiro Estado com o maior coeficiente de conversão (CC) de TB em TB-MR com CC de 0,28% juntamente com os Estado de Roraima (primeiro) com CC=0,68% e Santa Catarina (segundo) com CC=0,42%.

2.5. Políticas públicas de combate à doença

Para mudar os padrões endêmicos da tuberculose, requer um grande esforço coletivo por ser um problema de saúde coletiva. As políticas públicas foram formuladas com o objetivo de reduzir o número de novas infecções, de portadores da doença e do número de mortes (FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2008).

As políticas públicas de combate à TB, em todas as suas formas, tem um início recente que data do início do século XX, mas suas maiores ações de impacto só começaram a ser desenvolvidas tardiamente. Apesar de vários projetos dirigidos por grandes nomes e instituições, como por exemplo, Carlos Chagas através da Inspeção de Profilaxia da Tuberculose (final da década de 1910), e do PNCT (no ano de 1975), mas somente em 1999 que o MS define a doença como prioridade entre as políticas públicas de saúde, “estabelecendo diretrizes para ações descentralizadas entre as três esferas do governo e fixando metas para diagnosticar 70% dos casos esperados e curar pelo menos 85% desses casos” (COELHO, 2010).

Para implementar as políticas públicas no Brasil, torna-se necessário dispor de estruturas operacionais universais ao conjunto da sociedade e que estejam coerentes com os recursos que estão disponíveis pela sociedade. Uma tradução dessa estrutura em nosso país é o SUS, composto por instâncias gerenciais e sob a coordenação da União, dos Estados e municípios e de toda a rede pública ou conveniada pelo SUS, e para organizar todas as ações que controlam a tuberculose criou-se o PCNT, que é um programa unificado, desenvolvido em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal e está subordinado a uma política de programação com ações de padrões técnicos e assistenciais bem definidos para garantir gratuitamente os medicamentos aos pacientes até ações preventivas e de controle da doença, permitindo o acesso universal da população (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2008).

O programa adota a estratégia do tratamento supervisionado e também reconhece que é fundamental a horizontalidade das relações no combate ao bacilo, e para tal estendeu a estratégia para todos os serviços que compõem o SUS. Tais medidas implicam na integração do controle da doença a atenção básica como garantia de ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento adequados (BRASIL, 2016).

Além disso, propõe a descentralização das medidas de controle na atenção básica, ampliando o acesso da população em geral das mais vulneráveis ou que possuem um risco maior de contrair o bacilo (pessoas privadas de liberdade, indígenas e populações em situação de rua). O programa também incentiva a articulação de diversas organizações não governamentais ou da sociedade civil,

com o objetivo de fortalecer o controle social e garantir a sustentabilidade das ações de controle da doença em nosso país (BRASIL, 2011b).

... O PNCT enfatiza a necessidade do envolvimento de organizações não governamentais (ONGs) e de parcerias com organismos nacionais (Universidades, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia) e internacionais de combate à TB: Coalizão Global de TB (Stop TB); União Internacional Contra a Tuberculose e Enfermidades Respiratórias (UICTER); Agência Americana para o Desenvolvimento Internacional (USAID); Organização Mundial de Saúde (OMS); Organização Pan Americana de Saúde (OPS), entre outras. Por intermédio destas colaborações e parcerias, o PNCT visa o sinergismo e multiplicação do impacto de suas ações de prevenção e controle da TB (BRASIL, 2016).

2.5.1. Componentes do Programa de Controle da Tuberculose

O controle da doença ocorre através na busca dos casos novos, com o diagnóstico precoce e com tratamento correto para que se possa ter a interrupção da cadeia de transmissão para se evitar a disseminação da doença. Mas para que estas ações ocorram, torna-se necessário a identificação e especificação dos componentes do programa e para se otimizar o planejamento e a avaliação das ações de controle da doença, o PNCT se organizou nos seguintes componentes e subcomponentes (BRASIL, 2011b):

Atenção à Saúde

- Prevenção;
- Assistência;
- Diagnóstico.

Informação Estratégica

- Vigilância Epidemiológica;
- Monitoramento e Avaliação.

Pesquisa

Desenvolvimento Humano e Institucional;

Comunicação e Mobilização Social;

Planejamento e orçamento.

“O PNCT contempla uma serie de iniciativas e de suportes, de forma que se consolide uma mudança significativa nos procedimentos e na gestão do Controle da TB no País, começando por instituir metas desafiantes a serem atingidas”. Enquanto concepção de planejamento estratégico, o PNCT considera importante o contexto político de gestão local e considera as mudanças de posturas das instâncias gestoras dos níveis estadual e federal, indutoras de políticas de saúde, instrumentalizando as ações e não somente normatizando-as, destacando a importância da função assessora de quem de fato operacionaliza as ações (BRASIL, 2016).

2.6. A Tuberculose Resistente A Múltiplos Medicamentos: qual a importância do estudo?

A TB é uma doença milenar e de distribuição global, apresentando altas taxas de prevalência em países subdesenvolvidos e que ainda buscam pela erradicação/redução dos índices de acometidos. Mundialmente existem 9,27 milhões de casos novos e o Brasil encontra-se entre os 22 países que juntos concentram 82% da carga mundial. (CECILIO et al; 2013).

Em âmbito nacional, no ano 2009 mais de 73 mil casos novos de TB foram notificados em, onde destes, 41 mil tratavam-se de casos de bacilíferos positivos, o que correspondeu a um coeficiente de incidência a doença de 38,4/100.000 habitantes; posicionando o Brasil na 19ª posição em número de casos novos e em 104ª em relação ao coeficiente de incidência (CECILIO et al; 2013).

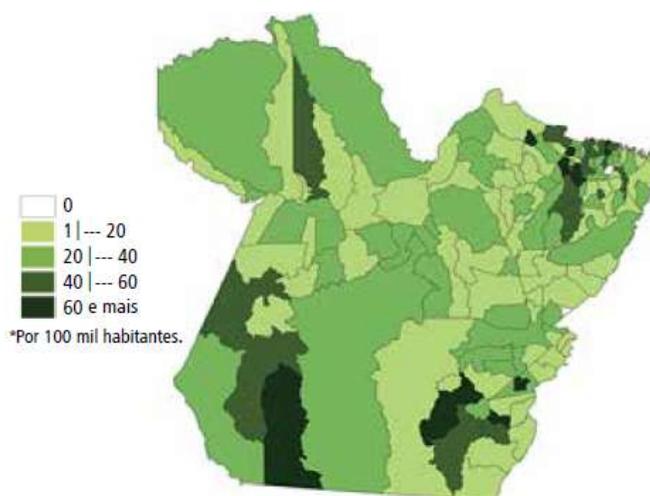
O problema da tuberculose no Brasil reflete o estágio de desenvolvimento social do país, em que os determinantes do Estado de pobreza, as condições sanitárias precárias, o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), o envelhecimento da população e grandes movimentos migratórios, além das fraquezas de organização do sistema de saúde e as deficiências de gestão, limitam a ação da tecnologia de prevenção, diagnóstico e tratamento e, por consequência, inibem a queda de doenças marcadas pelo contexto social (BARBOSA et al, 2013).

O bacilo causador da TB está sofrendo mutações e nesse contexto encontramos a TB-MR agravando o controle da doença. Nos últimos cinco anos, a OMS afirma que houve um crescimento do número de casos de TB-MR no mundo. Em, 2008 estimou-se cerca de 440.000 casos e em 2010 registrou-se um crescimento para 650.000 casos, desse quantitativo, apenas 16% estavam sob tratamento (FERREIRA et al; 2011).

Em São Paulo, no período de 1994 a 2008, o Instituto Clemente Ferreira de referência ambulatorial no Estado elaborou uma pesquisa de sensibilidade a medicamentos de segunda linha com 700 pacientes com diagnóstico de TB-MR, onde se constatou que 17 casos eram de TB-XDR, e dentre estes, três eram casos de resistência primária (SAVIOLLI et al, 2009), demonstrando que podem estar em nosso meio bacilos super-resistentes e não apenas como resultado de erros terapêuticos (MELO; 2011).

O PNCT considera sete municípios do Estado do Pará como prioritários - Abaetetuba, Ananindeua, Belém, Bragança, Castanhal, Marituba e Santarém. No ano de 2012, segundo o SINAN, ocorreu o registro de 3.504 novos casos da doença e as taxas de incidência de todas as formas de TB foi de 45,1/100 mil habitantes e para os casos bacilíferos, este índice foi de 30,6/100 mil habitantes (BRASIL, 2014).

Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose*. Pará, 2012



Fonte: Brasil (2014).

Esta realidade demonstra a doença está distante de ser erradicada, pois ainda os desafios aos problemas relacionados às questões sociais, econômicas e estruturais da região, o que contribui para o agravamento da epidemia da TB-MR no Estado do Pará (RIBEIRO, 2011).

Estudos direcionados para o reconhecimento da evolução clínica de pacientes acometidos por TB-MR a partir da análise social, epidemiológica e clínica da patologia são de extrema importância, por permitir o uso destes dados como ferramenta para o seu combate e controle eficazes, uma vez que a TB-MR é o princípio de uma problemática com consequências imprevisíveis, pois esta população poderá ser portadora de uma forma de uma epidemia de tuberculose incontrolável (BARBOSA et al, 2013).

Diante do exposto, observamos que trata-se de uma doença que representa um dos grandes desafios de saúde pública para o Brasil e para o mundo e que para acelerar a redução em seus índices necessita de grandes esforços (ALMEIDA; 2013).

Capítulo 3:

Trajetória Metodológica

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de pesquisa transversal, descritiva, retrospectiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados presentes em prontuários de pacientes atendidos no HUIBB entre os anos de 2010 a 2014.

A escolha do estudo transversal se deu ao fato de descrevem situações ou fenômenos em um determinado tempo definido. Este modelo de estudo é aplicado quando a exposição é relativamente constante no tempo e o efeito - ou a doença - é crônica, o que neste estudo, trata-se da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (HOCHMAN, et al; 2005)

Entendemos que a abordagem quantitativa contempla nosso objetivo principal partindo da premissa de que:

Essa forma de abordagem é empregada em vários tipos de pesquisas, inclusive nas descritivas, principalmente quando buscam a relação causa-efeito entre os fenômenos e também pela facilidade de poder descrever a complexidade de determinada hipótese ou de um problema, analisar a interação de certas variáveis, compreender e classificar processos dinâmicos experimentados por grupos sociais, apresentar contribuições no processo de mudança, criação ou formação de opiniões de determinado grupo e permitir, em maior grau de profundidade, a interpretação das particularidades dos comportamentos ou das atitudes dos indivíduos (PRODANOV, C.C., 2013, p. 69).

A presente pesquisa é caracterizada como descritiva, na medida em que se pretende estabelecer as razões pertinentes para a ocorrência de determinado evento, no caso do estudo, avaliar a evolução dos pacientes acometidos pela TB-MR. Segundo Crespo (2002), são inúmeros os estudos que podem ser classificados sob este título, e uma de suas características mais significativas está na utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados.

3.2 Cenário da pesquisa

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), na cidade de Belém, Pará (PA), Brasil, especificamente no serviço de prontuários médicos.

O HUIBB é um serviço público de referência secundária do Estado para o tratamento da TB-MR, em regime de terapia supervisionada diária de segunda a sexta feira, durante o tratamento de 18 meses. Este serviço é composto por uma equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, assistentes sociais e técnicos de enfermagem.

Pacientes residentes no interior do Estado após obterem a alta satisfatória, permanecem em acompanhamento compartilhado com alguma unidade de saúde próxima a residência do paciente durante todo o tratamento e não surgindo recidiva da doença, recebem alta e são orientados a procurarem um novo serviço em caso de novo adoecimento por tuberculose.

3.3. Sujeitos da pesquisa

Foram analisados 63 prontuários de pacientes cadastrados na Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) do HUIBB com diagnóstico para TB-MR e que estiveram em tratamento no ambulatório durante os anos de 2010 a 2014.

Para se atingir os objetivos propostos, também foram utilizados dados do Banco de Dados /TBMR da Secretaria Estadual de Saúde Pública do Estado do Pará (SESPA), dos anos de 2005 a 2014.

3.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos prontuários na pesquisa: ser maior de 18 anos de idade, possuir diagnóstico positivo para TB-MR após realização do teste de sensibilidade, ter iniciado o tratamento entre os anos de 2010 a 2012 e ter finalizado o tratamento entre os anos de 2012 a 2014.

Desta forma foram excluídos os prontuários da pesquisa: Prontuários com informações incompletas, comunicantes de pacientes e que o diagnóstico seja de TB monorresistente.

3.5. Produção de dados

Com o intuito de se alcançar os objetivos da pesquisa, a mesma ocorreu em cinco etapas:

Etapa I – Submissão do projeto ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) e do HUIBB e após sua aprovação foram iniciadas as atividades da pesquisa;

Etapa II – Ocorreu a pesquisa no banco de dados ambulatorial do HUIBB, onde foram identificados os registros (número dos prontuários) de todos os pacientes com o diagnóstico de TB-MR;

Etapa III - Após a seleção da amostra, os pacientes selecionados foram contactados por carta ou por telefone com o objetivo de obter a autorização ao acesso aos dados constantes em seus prontuários;

Etapa IV – dada a autorização de acesso, nesta etapa, ocorreu a coleta e a verificação crítica dos dados constantes nos prontuários com o objetivo de identificar possíveis erros, informações confusas, distorcidas ou incompletas e que possivelmente poderiam prejudicar o resultado da pesquisa;

Etapa V - Ocorreu a tabulação e codificação dos dados selecionados nos prontuários. A apresentação descritiva dos dados se deu através do software *Microsoft Excel 2010* onde os dados foram analisados e, posteriormente, houve a distribuição das frequências, média e comparação dos resultados com a literatura específica, para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

Os dados foram coletados através de um formulário, dividido em duas partes: a primeira com informações acerca do paciente (dados pessoais e dados socioeconômicos) e a segunda contendo informações acerca da doença (histórico da doença, forma clínica, exames e informações sobre a TB-MR). Tais informações foram direcionadas para obtenção dos dados necessários, de acordo com os sujeitos da pesquisa e da patologia que se deseja investigar, bem como pela afinidade com o tipo de pesquisa e os materiais utilizados.

Para os dados coletados da SESPA, solicitou-se a autorização para o acesso para as informações sobre as notificações de TB-MR nos anos de 2005 a 2014.

3.6. Aspectos éticos.

O trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética e, conforme os preceitos ético-legais, a pesquisa atendeu as normas da Resolução N° 466/2012, além da aprovação em dois CEP's: da Universidade Federal do Pará (UFPA) com parecer de número 951.882 e do HUIBB com parecer de número 1.035.923.

Os participantes da pesquisa tiveram sua dignidade e autonomia reconhecidas, foi garantida a sua vontade de contribuir e permanecer na pesquisa por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida.

O consentimento livre e esclarecido foi obtido através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - APÊNDICE C. Por se tratar de dados retrospectivos constantes em prontuários, o participante foi comunicado acerca da solicitação através de carta ou por contato telefônico, e após a explicação dos objetivos do estudo e a finalidade dos resultados, houve a autorização de acesso aos dados constantes em seu prontuário.

3.7. Riscos

Os riscos que permeiam esta pesquisa são: os dados dos prontuários dos pacientes terem suas informações reveladas e para se minimizar este risco os dados serão coletados como anônimos, e a de não se alcançar um número de pesquisados suficientes e ocasionando uma amostra não significativa.

3.8. Benefícios

Os benefícios, em contrapartida são variados, pois através do estudo poderá compreender se o tratamento instituído pelo MS para TB-MR está realmente atingido suas metas propostas pelo MS, contribuindo para o controle e melhoria do tratamento/cura da doença. Poderemos também identificar o perfil social e epidemiológico dos pacientes e de que forma estas características estão contribuindo para a disseminação da doença em nosso Estado.

Diante do exposto, em uma análise final, o maior benefício do estudo será gerar conhecimento para a comunidade científica através da publicação dos resultados desta pesquisa em formato de artigo favorecendo a agregação de novos conhecimentos e práticas profissionais no combate à TB-MD em nossa sociedade.

Capítulo 4:

Apresentação e Análise dos Resultados

4. Apresentação e análise dos resultados

Os resultados da pesquisa serão apresentados na forma de quatro manuscritos:

Manuscrito 1 - Efetividade do tratamento para a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Brasil: uma análise de duas décadas e meia (1990 a 2014).

Manuscrito 2 - Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005- 2014.

Manuscrito 3 - Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.

Manuscrito 4 - Perfil de resistência a tuberculostáticos apresentados por pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Amazônia, Brasil.

Manuscrito 1 - Efetividade do tratamento para a Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil: uma análise de duas décadas e meia (1990 a 2014).

Paula Sousa da Silva Rocha ¹, Marcos Valério Santos da Silva ¹, Marcieni Ataíde de Andrade ¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiente e Sociedade na Amazônia da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A TB-MR é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, onde, segundo a OMS, no ano de 2013 cerca de 480.000 casos mundialmente e este cenário está se disseminando rapidamente. O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a efetividade do tratamento para tuberculose multirresistente em nosso país desde o ano de 1990 até 2014. **Métodos:** A coleta de dados foi realizada em setembro e outubro de 2014 nas bases de dados da *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *National Library of Medicine, Estados Unidos (MEDLINE)*, na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e no portal de periódicos da **CAPES**, de todos os estudos publicados no período de 1990 a 2014. **Resultados:** Inicialmente identificaram-se 23 estudos que, após análise criteriosa, foram selecionados apenas 4 que atendiam os critérios de inclusão na pesquisa, onde os assuntos levantados foram: epidemiologia da doença correlacionando o desenvolvimento da multirresistência a resistência primária, tratamentos irregulares, presença de lesão cavitária e ao HIV, também acerca da efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da TBMR onde foram utilizados dois esquemas alternativos e um outro ponto discutido foi a evolução clínica de um grupo de portadores de TBMR ao longo de 8 anos após o término do tratamento. **Conclusão:** Os resultados encontrados revelam que a maioria das pesquisas estão voltadas para o perfil epidemiológico da doença e pouco se tem acerca da efetividade do tratamento em sua forma multirresistente em nosso país.

Palavras-chaves: Efetividade, Terapêutica, Tuberculose Resistente à Múltiplos Medicamentos.

ABSTRACT

Background and Objectives: The MDR-TB is a major challenge to be faced by public health, where, according to WHO, in 2013 about 480,000 cases worldwide and this scenario is spreading quickly. This study aimed to carry out an integrative literature review on the effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis in our country from 1990 to 2014. **Methods:** Data collection was conducted in September and October 2014 in the databases of the Latin Literature -American and Caribbean Health Sciences (LILACS), National library of Medicine, United States (MEDLINE), the electronic library Scientific electronic library Online (SciELO) and the portal of CAPES, of all studies published between 1990 to 2014. **Results:** Initially we identified 23 studies that, after careful analysis, we selected only four that met the criteria for inclusion in the survey, where the issues raised were: epidemiology of the

disease correlate the development of multiresistant primary resistance, treatments irregular, presence of pulmonary lesions and HIV, also about the effectiveness of alternative schemes for the treatment of MDR-TB where we used two alternative schemes and another point discussed was the clinical evolution of a group of patients with MDR-TB over 8 years after the end of treatment. **Conclusion:** The results show that most research is focused on the epidemiology of the disease and little is about the effectiveness of treatment in its multidrug-resistant form in our country.

Keywords: Effectiveness, therapy, tuberculosis resistant Multidrug.

Endereço para correspondência:

Paula Sousa da Silva Rocha

Passagem Getúlio Vargas, número 40, apartamento 102. Telefone: (91) 33527883. E-mail: paulatuc@msn.com

INTRODUÇÃO

A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TBMR) é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo onde, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2010, cerca de 650.000 foram acometidos em todo o mundo pela doença ¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para efeitos de padronização de definição de caso, a TBMR é caracterizada como a resistência do *Mycobacterium tuberculosis* à isoniazida e rifampicina. Trata-se de uma doença em que seu tratamento requer o uso alternativo de fármacos de segunda linha, mais tóxicos e de maiores custos financeiros, durante o período de, no mínimo, 20 meses. durante um período de cerca de 8 meses ².

A terapêutica é um elemento importante no combate à disseminação do bacilo, e o início do tratamento da tuberculose (TB) se deu na década de 40, com o esquema de monoterapia após a descoberta da estreptomina (S) que rapidamente mostrou-se ineficaz ao tratamento da doença devido à sua rápida evolução com de casos de resistência. Diante do fato, a comunidade internacional começou a realizar testes e logo vieram as descobertas nas duas décadas seguintes de outros fármacos para a utilização em associação à monoterapia, como: Ácido Paraminosalicílico (PAS), Capreomicina (CM), Cicloserina (Cs), Etambutol (E),

Etionamida (Et), Kanamicina (KN), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Tiosemicarbazona (TCZ)³.

Com a necessidade de implementação da poliquimioterapia para o sucesso do tratamento anti-TB, no início da década de 50 surge o primeiro regime de tratamento (padronizado em alguns países) composto por no mínimo três medicamentos (S, PAS e H) com duração de 24 meses. Somente o esquema de combinação não era suficientemente eficaz para o sucesso do tratamento, sendo o longo período e as dificuldades de tolerância do PAS as justificativas para busca por regimes de tratamento com menor duração, maior aceitação e eficácia³.

Na década de 60, houve a gradual substituição do PAS por E e assim, permitindo implementação de um novo esquema com duração de 12 meses e composto por S, H e E. Em 1966 com a descoberta da rifampicina (R) e sua introdução no esquema anti-TB constituiu importante marco para o tratamento, devido a sua ação esterilizante nas fases de multiplicação rápida na fase de manutenção do tratamento contra o *M. tuberculosis*^{2,3}.

Na década de 70 com os resultados favoráveis obtidos com a introdução da R no tratamento para tuberculose houve a implementação dos regimes chamados de curta duração reduzindo o tempo de tratamento de 12 para 6 meses^{3,4}.

No Brasil em 1979, o Ministério da Saúde (MS) através da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS) diante do cenário da tuberculose no país, criou o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) com o objetivo de padronizar o esquema de tratamento em todo o território nacional. Esta medida colocou o Brasil em um ponto de destaque no cenário mundial na busca pela erradicação e controle da TB, pois foi o primeiro país não desenvolvido a padronizar um esquema de curta duração com associação da R à H e Z, o Esquema 1 para os casos sem tratamento prévio (E1 – 4RHZ/2RH) e para os casos e falência ao E1 padronizou-se um esquema com duração de 12 meses, o esquema 3 (E3 – 3SZEEt/9EEt)⁴.

Como toda antibioticoterapia, cada vez mais novos casos de multirresistência começaram a surgir devido, principalmente, a tratamentos inadequados e abandono do tratamento pelos pacientes. Na década de 80 iniciaram os primeiros estudos nacionais sobre multirresistência, mas somente na década de 90 quando uma

epidemia da doença em pacientes com HIV nos Estados Unidos e Europa começou a chamar a atenção da comunidade científica sobre a doença. Diante da disseminação da multirresistência, a OMS em 1994 lançou o Projeto Global de Vigilância a Resistência às Drogas Antituberculosas (para os casos de resistência primária e adquirida)⁵.

Com o cenário da multirresistência no Brasil, foram realizados dois inquéritos nacionais nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008 sobre a resistência primária aos fármacos anti-TB e verificou-se aumento dos índices de resistência à isoniazida de 4,4% para 6,0%, da rifampicina de 1,3% para 1,4% e da associação da rifampicina – isoniazida de 1,1% para 1,4% respectivamente. Diante desse contexto, no ano de 2009 o Comitê Técnico Assessor do PNCT do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979 e, desta forma, implementando no ano de 2010 um novo esquema, somente com bases nos inquéritos e em revisões literárias sem nenhum teste de verificação de eficácia antes de ser padronizado em todo o território nacional. As principais alterações dos esquemas padronizados foram: no esquema clássico de poliquimioterapia adotou o etambutol como quarta droga - esquema básico (EB) composto por RHZE (EB – 2RHZE/4RH) e aumentou o tempo de tratamento para os casos de multirresistência - esquema para multirresistência (EMR) composto por S, E, levofloxacina (L), Z e terizidona (T) (EMR– 2S5ELZT / 4S3ELZT / 12ELT). Esse processo de implementação do novo esquema de tratamento e seus impactos serão avaliados através de estudos clínicos segundo o Ministério da Saúde⁶.

Tabela 1 – Evolução do Tratamento da Tuberculose da década de 40 até os dias atuais, 2014.

Ano	Evento
DÉCADA DE 40	Início da terapêutica para o tratamento da tuberculose como monoterapia após a descoberta da estreptomicina.
DÉCADA DE 50	Surgimento do primeiro regime de tratamento composto por três medicamentos (S, PAS, H).

DÉCADA DE 60	Gradual substituição do PAS pela E e assim permitindo a implementação de um novo esquema com duração de 12 meses composto por S, H e E. Em 1966 a descoberta da R permitiu sua inserção no esquema e constituiu importante marco ao tratamento anti- TB.
DÉCADA DE 70	Com os resultados favoráveis com a introdução da rifampicina no esquema anti-TB, permitiu a implementação dos regimes de curta duração com redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses. O Brasil tornou-se o primeiro país não desenvolvido a padronizar um esquema de curta duração com associação da R à H e Z, o esquema 1 para os casos sem tratamento prévio (E1 – 4RHZ/2RH) e para os casos e falência ao E1, um esquema com duração de 12 meses foi padronizado, esquema 3 (E3 - 3SZEet/9EEt).
DÉCADA DE 80	Iniciaram os primeiros estudos nacionais sobre multirresistência.
DÉCADA DE 90	Epidemia da multirresistência em pacientes com HIV nos EUA e Europa chamou a atenção da comunidade científica sobre a doença; 1994 – Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o Projeto Global de Vigilância a Resistência às Drogas Antituberculosas (para os casos de resistência primária e adquirida). 1995 a 1997 – I Inquérito Nacional de resistência aos Fármacos Anti-TB, que apresentou como resultados resistência primária à isoniazida (4,4%) e resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (1,1%).
DE 2007 A 2008	II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB, que apresentou aumento nos índices de resistência (resistência primária à H para 6% e a resistência primária à H associada à R para 1,4%).
ANO DE 2009	Com base nos inquéritos sobre multirresistência realizados nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008, onde verificou-se aumento da resistência primária da H e da R, o Comitê Técnico Assessor do PNCT do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979.
ANO DE 2010	Implementação de um novo esquema ao combate da TB. As principais alterações dos esquemas padronizados foram: no esquema clássico de poliquimioterapia adotou o E como quarta droga e aumentou o tempo de tratamento para os casos de multirresistência.

Com base no contexto exposto, esta pesquisa tem por objetivo identificar estudos sobre a efetividade do tratamento para tuberculose multirresistente em nosso país do ano de 1990 até 2014.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, por ser o tipo de estudo que melhor se adequa aos propósitos deste trabalho, por tratar-se de um método que permite que estudos com temáticas similares ou idênticas sejam sintetizados com finalidade teórica e/ou intervencionista ⁷.

Esta revisão integrativa seguiu as seguintes etapas: formulação do problema, coleta dos dados, avaliação do material pesquisado, análise e interpretação dos artigos e apresentação dos resultados e conclusões.

Para a condução deste trabalho, partimos do seguinte questionamento: existem estudos científicos acerca da efetividade do tratamento para TBMR no Brasil?

A coleta de dados foi realizada em setembro e outubro de 2014 nas bases de dados da *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *National Library of Medicine, Estados Unidos (MEDLINE)*, na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e no portal de periódicos da **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), de todos os estudos publicados no período de 1990 a 2014.

Inicialmente a seleção dos artigos ocorreu a partir da seleção dos títulos e, quando disponíveis, após a leitura dos resumos obtidos com a busca eletrônica. Para a seleção utilizou-se os seguintes critérios: no título conter os descritores em parte ou completos – efetividade, tratamento, tuberculose resistente a múltiplos fármacos, tuberculose resistente a múltiplos medicamentos, tuberculose multirresistente, Brasil e seus correspondentes em inglês.

RESULTADOS

Identificou-se inicialmente 23 artigos e após a análise criteriosa, com exclusão de artigos em duplicata e que não haviam relação com o tema foram selecionados 04 artigos que atendiam o critério de inclusão.

Desconsiderando os artigos que se encontravam em duplicidade, os títulos encontrados, de pesquisas brasileiras, segundo o autor e ano de publicação (tabela 2).

Tabela 2 – Estudos encontrados segundo título, ano de publicação e autor.

Ano	Título
1996 ⁸	Multidrug-resistant tuberculosis.
1999 ⁹	Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil / Outcomes of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) treatment in Brasil – Partial results.
2006 ¹⁰	Tuberculosis treatment default among Brazilian children.
2009 ¹¹	Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro.
2011 ¹²	Caracterização da Tuberculose multidroga resistente durante a gravidez em Campinas, Estado de São Paulo, Brasil, no período de 1995 a 2007.
2011 ¹³	Uma contribuição para a discussão sobre avaliações de programas de controle da tuberculose.
2012 ¹⁴	Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008.
2013 ¹⁵	Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: analysis of surveillance data
2013 ¹⁶	Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis.

A seleção dos estudos que se enquadravam nos critérios de inclusão foi realizada por dois revisores que, após uma reunião de consenso, selecionaram 04 estudos para compor a mostra. As informações selecionadas para a análise dos artigos foram: ano de publicação, tipo de estudo, objetivo do estudo, metodologia e resultados (tabela 3).

Tabela 3 – Estudos selecionados nos anos de 1990 a 2014 pela pesquisa.

ANO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
1996 ⁸	Série de correspondências.	São relatos de três estudos realizados por 1 – Telzak et al (Denver) que relatam que cepas de TBMR em indivíduos não infectados por HIV podem ser tratados com medicamentos de segunda linha; 2- outro estudo realizado por Goble et al (Nova Iorque) que em seu desfecho, pacientes com TBMR com resistência a agentes de primeira linha e com doença cavitária estão mais propensos à falha do tratamento e a óbito e 3- estudo de Silva et al onde descrevem que cerca de 25 novos casos por ano de TB-MR a fármacos de primeira e segunda linha, e a maioria destes não infectados por HIV, tendo como principal causa de multirresistência são os tratamentos irregulares.
1999 ⁹	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, não randomizado e controlado.	Do total de 149 pacientes, 68,4% eram do sexo masculino, idade média de 36,9 anos; prevalência de casos de HIV foi de 1,6%; tempo médio entre o primeiro episódio de TB e o início para o tratamento para TBMR foi de 3,8 anos; 92% apresentaram lesão cavitária bilateral e 8% lesão cavitária unilateral; 8% apresentaram resistência primária e 92% resistência secundária. Nos resultados parciais, 79,5% negativaram a cultura em 3 meses, cura em 53% dos casos, 31% evoluiu com falência do tratamento, 10% abandonaram e 6% evoluíram a óbito. Por se tratar de um estudo com publicação de resultados parciais, informa que os pacientes deverão ser acompanhados por um período mínimo de 12 a 24 meses após o término do tratamento para controle de recidivas, a partir da avaliação clínica, radiológica e bacteriológica de 4/4 meses.
2008 ¹⁰	N/I	A média do número de tratamentos prévios foi de 2,3 ± 0,9. O tempo médio entre o diagnóstico inicial e o desenvolvimento de TBMR foi de 2 ± 1,7 anos. Após dois anos do tratamento inicial para TBMR houve 2 abandonos, 8 óbitos, 18 curas e 22 falências. A análise bivariada mostrou que o comprometimento pulmonar bilateral e o padrão cavitário reduziram acentuadamente a chance de cura, com risco relativo de 1-0,6 (40%) e 1-0,7 (30%), respectivamente. Ao final do seguimento, houve 2 abandonos, 9 falências, 17 curas e 22 óbitos.
2010 ¹⁰	Retrospectivo	Sete gestantes apresentaram resistência a duas ou mais drogas. Três já estavam grávidas, antes do início do tratamento e quatro engravidaram depois. Duas estavam com AIDS, uma foi a óbito e em outra ocorreu falência de tratamento. Todas apresentaram tuberculose avançada com achados radiológicos graves e para cinco pacientes

o tempo médio da conversão do escarro foi de quatro meses. Duas gestantes foram curadas. Dois recém-nascidos foram infectados com o HIV por suas progenitoras.

DISCUSSÃO

Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é um grande desafio a ser enfrentado, devido à deterioração dos programas de controle no terreno das doenças infectocontagiosas; apesar de ser uma doença que acompanha há milhares de anos o desenvolvimento da humanidade e nos dias atuais ainda se mantém como importante problema de saúde pública mundial. No ano de 1993 a OMS declarou o combate à doença como uma prioridade mundial, pautada nos indicadores de altos índices de incidência e mortalidade, principalmente nos países com péssimas condições socioeconômicas ¹⁷.

Em alguns estudos^{8,11}, a epidemiologia da multirresistência está correlacionada ao desenvolvimento da resistência primária, tratamentos irregulares, presença de lesão cavitária e ao HIV, com desfecho, neste último caso, com o óbito do portador da doença.

A TB-MR é definida como a infecção por micobactérias com estirpes mutantes de bactérias resistentes à rifampicina e a isoniazida, resultantes de tratamentos inadequados. Estudos demonstram que o fenômeno da multirresistência é criado pelo homem, onde a exposição ao tratamento inadequado permite a multiplicação seletiva de bacilos resistentes, que por sua vez são transmitidas de pessoa a pessoa. Neste contexto de desenvolvimento e disseminação da doença, as estirpes multirresistentes são consideradas problemáticas nos países em desenvolvimento, principalmente pelo fato de que agentes alternativos (amicacina, quinolonas e outras) são caras, menos toleradas e menos eficazes, resultando em uma sobrecarga crescente de recursos públicos à saúde pública, principalmente em países em que os índices da doença são elevados ¹⁸.

Na pesquisa ⁸ que aborda acerca da efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da TBMR, os autores utilizaram dois esquemas alternativos divididos conforme o perfil de sensibilidade, mas os resultados apresentados pelos autores

foram parciais, descrevem o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes acompanhados e informam que os pacientes serão acompanhados de 4 em 4 meses durante um período de 1 a 2 anos após o término do tratamento para observar possíveis recidivas, através da avaliação clínica, radiológica e bacteriológica. Não ficou claro qual dos dois regimes terapêuticos alternativos é o mais eficiente.

Pesquisas destacam que, alguns fatores relacionados ao desenvolvimento da multirresistência estão, além da gestão inadequada, ausência de tratamento diretamente observado, a falta de uniformidade entre os setores público e privado, dentre outros, também relacionada a má qualidade de medicamentos antituberculosos. Estudos também destacam que as opções de tratamento disponíveis possuem um alto custo e são limitadas, nem sempre os medicamentos estão disponíveis e os efeitos adversos das drogas são constantes entre os pacientes, o que reforça a necessidade de investimentos em novas medicações mais eficazes para o tratamento da doença^{19,20}.

CONCLUSÃO

Dos quatro artigos selecionados, nenhum abordou sobre a efetividade do tratamento para a TBMR implementado pelo MS, durante o período em estudo de 1990 a 2014. A maioria tratava-se apenas em descrever o perfil epidemiológico dos portadores da doença.

Um outro ponto a ser destacado é que, em nenhum entre os artigos selecionados e não selecionados apresentaram estudos realizados no Estado do Pará, o que denota a escassez de pesquisas a nível de Estado e até mesmo, de Brasil sobre esta temática.

Estudos que abordem a efetividade do esquema para tratamento da tuberculose multirresistente são de extrema importância, visto que é um novo esquema que está sendo utilizado pela população e que necessita que sejam monitorados os impactos desse novo tratamento nos pacientes, as reações adversas e a forma de como esse organismo está reagindo a esta nova poliquimioterapia, se está sendo efetivo para a cura dos mesmos e se ocorre uma maior adesão dos pacientes ao tratamento. Caso contrário, o que poderemos ter é o

agravamento da multirresistência em nossa população e o aumento de casos de tuberculose extensivamente resistente a fármacos (TB-XDR).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Al-Hajoj S, Varghese B, Shoukr MM, Al-Omari R, Al-Herbwai M, AlRabiah F et al. Epidemiology of Antituberculosis Drug Resistance in Saudi Arabia: Findings of the First National Survey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5): 2161–2166. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459478>.

2 - Ribeiro L, et al. Avaliação da perda auditiva em doentes com tuberculose multirresistente, *Acta Med Port* 2015 Jan-Feb;28(1):87-91

3 – Dalcomo, MP. Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil. [Internet]. 2011. [citado 2014 jun 14]. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/TB-Medicamentos-INCO-TB-Margareth-AT-1.pdf>.

4 – Melo FAF. A Experiência Brasileira no Controle da Multidroga-Resistência. São Paulo. [Internet]. 2011. [citado 2014 Set 03]; 75 (7). Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/bepa75_mr.pdf.

5 - Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Bras Pneumol.* [Internet]. 2003. [citado 2014 dez 13]; 29(2):89-97. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=959.

6 – Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2. [Internet]. 2010. [citado 2014 out 03]; Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1339785771_Nota%20T%C3%A9cnica%20sobre%20as%20Mudan%C3%A7as%20no%20Tratamento%20da%20Tuberculose%20no%20Brasil%20para%20Adultos%20e%20Adolescentes%20-%20Vers%C3%A3o%202.pdf.

7 – Santos JLG, Erdmann AL, Andrade SR, Mello ALSF, Lima SBSL, Pestana AL. Governança em enfermagem: revisão integrativa da literatura. *Rev. esc. enferm. USP São Paulo.* [Internet]. 2013. [citado 2014 dez 13]; 47(6). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342013000601417&lng=en&nrm=iso.

8 - Carlos L, da Silva C, Muller L, da Silva C. Multidrug-resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine.* 1996; 334(4): 267-8; author reply 268-9.

9 – Dalcomo MP, Fortes A, Melo FF, Motta R, Ide Neto J, Cardoso N et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol.* 1999; 25(2).

10 - Oliveira VL, da Cunha AJ, Alves R. Tuberculosis treatment default among Brazilian children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006 Aug;10(8):864-9.

11 - Siqueira HR, Freitas FAD, Oliveira DN, Barreto AMW, Dalcolmo MP, Albano RM. Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. *J. bras. Pneumol.* [Internet]. 2009. [citado 2014 Out 15]; 35(1):54-62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000100008&lng=en.

12 – Oliveira HB, Mateus SHR. Caracterização da tuberculose multidroga resistente durante a gravidez, em Campinas, Estado de São Paulo, Brasil, no período de 1995 a 2007. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2011 Out [citado 2014 Set 03]; 44(5): 627-630. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000500020&lng=pt.

13 - Chrispim, PPM. Uma contribuição para a discussão sobre avaliações de programas de controle da tuberculose [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2011.

14 - Sanchez M, Bartolomay P, Arakaki-Sanchez D, Enarson D, Bissell K, Barreira D et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008. *PLoS ONE* [Internet]. 2012. [cited 2014 out 25]; 7(3): e33129. Available from: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0033129&representation=PDF>.

15 - Falzon D, Juramillo E, Warens F, Zignol M, Floyd K, Raviglione MC. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data. *The Lancet Infectious Diseases*[Internet]. 2013. [cited 2014 out 26]; v.13, Issue 8, 690 – 697. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70130-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70130-0/abstract).

16 - Ribeiro M L, Reis-Santos B, Roley LW, Maciel EL. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013. [citado 016 mar 23]; 17(11):1427-34. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125446>.

17 - Ivanete Alves Mauricio Batistaa ; Larissa Rodriguesa ; Rafaela Toledo de Almeidaa ; Alexandro Marcos Menegócioa *. O Papel do Enfermeiro na Prevenção da Farmacorresistência das Micobactérias Tuberculosas Entre os Pacientes Alcoolistas.

18 - Drug resistance patterns in pulmonary tuberculosis Haji Khan Khoharo,1 Imran Ali Shaikh2 Department of Medicine, Muhammad Medical College Hospital, Mirpurkhas,1. *J Pak Med Assoc*. Vol. 61, No. 3, March 2011.

19 – Mahfuza Rifat , et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. Plos One. Published. 2014; 9 (8): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105214>

20 - WHO. What is multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and how do we control it?? Atualizado outubro 2015. <http://www.who.int/features/qa/79/en/>

Manuscrito 2 - Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005- 2014.

Tuberculosis Historical Series Multidrug-Resistant (MDR-TB) in the State of Pará, Brazil, 2005- 2014.

Paula Sousa da Silva Rocha ¹, Marcos Valério Santos da Silva ¹, Marcieni Ataíde de Andrade ¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiente e Sociedade na Amazônia da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Endereço: Passagem Getúlio Vargas, nr. 40 – Belém (PA)

Telefone: (91) 33527883.

E-mail: paularocha@ufpa.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado, pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas acometidas. O presente estudo teve por objetivo avaliar a evolução histórica da TB-MR no Estado do Pará nos anos de 2005 a 2014. **Métodos:** Pesquisa descritiva, retrospectiva de série histórica e de abordagem quantitativa. Os dados analisados foram de 284 casos de TB-MR ocorridos entre os anos de 2005 a 2014 no Estado, fornecidos pela Secretaria do Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA) e para a análise dos dados utilizou-se o *software Microsoft Excel 2010®*. **Resultados:** Houve redução da porcentagem de altas por cura e no ano de 2006 houve o maior índice (92,6%) e em 2014 o menor (46,7%). Observou-se também um aumento na porcentagem no abandono do tratamento no período analisado. A falência apresentou a porcentagem mais alta em 2013 (8,8%), seguido do ano de 2014 (6,7%). Em relação aos óbitos, o pico se deu em 2008 (18,9%) seguido do ano de 2007 (13,6%). O coeficiente de incidência da doença mostrou-se reduzido ao longo do período analisado. **Conclusão:** Foi possível conhecer as características da evolução da TB-MR no Pará e também observamos que não houveram melhoras nos índices da doença. Neste contexto, vale ressaltar a importância de políticas públicas de controle da doença mais eficazes e o incentivo às pesquisas voltadas para a epidemiologia da multirresistência no Pará e no Brasil.

DESCRITORES: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Distribuição, Saúde Coletiva, Brasil, Pará.

ABSTRACT:

Background and Objectives: Tuberculosis, Multidrug-Resistant (MDR-TB) is a major challenge to be faced by their difficult treatment and control as well as the large number of affected people. This study aimed to evaluate the historical development

of MDR-TB in the state of Pará in 2005 to 2014. Methods: descriptive study, retrospective time series and a quantitative approach. The data analyzed were 284 cases of MDR-TB occurred between the years 2005-2014 in the state, provided by the Secretary of State for Public Health of Pará (SESPA) and data analysis used the Microsoft Excel 2010® software . Results: There was a reduction in the percentage of high cure and in 2006 was the highest rate (92.6%) and in 2014 the lowest (46.7%). There was also an increase in the percentage abandonment of treatment in this period. The failure had the highest percentage in 2013 (8.8%), followed by the year of 2014 (6.7%). Regarding the deaths, the peak occurred in 2008 (18.9%) followed by 2007 (13.6%). The incidence rate of the disease was shown to be reduced over the period analyzed. Conclusion: It was possible to know the evolution of the characteristics of MDR-TB in Pará and also noted that there were no improvements in the rates of disease in our state. In this context, it emphasizes the importance of public policies to control the disease more effective and the encouragement of research for the epidemiology of multidrug resistance in Pará and Brazil

KEYWORDS: Tuberculosis , Multidrug-Resistant , Distribution, Public Health, Brazil, Pará.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública mundial, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo no Brasil e no mundo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) relatam que mais de 650.000 casos surgem mundialmente por ano. Oficialmente foram registrados 300 000 casos de pacientes com tuberculose (TB), dos quais, 136 000 foram diagnosticados com sucesso como sendo a forma resistente da doença, mas, deste total identificado, somente 97 000 pessoas foram tratadas corretamente ¹⁻⁴.

A OMS define a TB-MR como uma doença causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, a pelo menos, isoniazida e rifampicina, diagnosticado através da realização do teste bacteriológico. O desenvolvimento da TB-MR pode ser atribuído a diversos aspectos como: tratamentos inadequados, má absorção das medicações, baixa adesão ao tratamento pelo paciente, diagnóstico e início do tratamento específico tardio apesar de ser uma doença de conversão bacteriológica lenta.³

No cenário mundial entre os 22 países com as maiores cargas da doença, o Brasil ocupa a 19ª posição, com taxa de incidência de 37,9/100.000 habitantes. No ano de 2010, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 70.550 casos novos da doença foram notificados e foram realizados 10.459

retratamentos, o que representa 12,1% dos casos ⁵. No Brasil, a incidência de casos de TB-MR é maior nos Estados mais populosos e o Rio de Janeiro possui a maior proporção com 37,4%, seguido pelos Estados de São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também se destacam pelo grande número de casos ⁶.

A resistência aos medicamentos ameaça gravemente o controle da tuberculose no mundo, uma vez que levanta a possibilidade de um evento onde as drogas não são mais eficazes para o tratamento da doença. Esta resistência bacteriana pode ocorrer em duas formas: a primária, quando o paciente nunca recebeu tratamento e a adquirida, decorrente do uso inadequado dos fármacos, como esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou por falta temporária de medicamentos, ocorrendo a seleção de bacilos resistentes ^{7,8}.

Em nosso país, 95,8% dos casos notificados são de resistência secundária, ou seja, casos em que o indivíduo foi tratado com medicamentos anti-tuberculose ou com história prévia de uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TBMR, entre os casos novos de TB, é de 0,4% ao ano ⁶.

Apesar de se ter observado o desenvolvimento de políticas nacionais específicas para o controle da doença, ainda observamos um aumento de casos de TB-MR nos últimos 20 anos, embora a distribuição da medicação no Brasil seja gratuita. Isto se deve ao fato de que possuímos um frágil sistema de saúde, aliado a problemas relacionados à adesão dos pacientes ao tratamento como, por exemplo, o abandono e a utilização de maneira inadequada e irregular dos medicamentos ^{9,10}.

Trata-se de uma doença que possui um efeito substancialmente negativo na economia por seu elevado custo, pois possui longos e caros regimes de tratamento, frequentes internações, utilização de drogas injetáveis e dentre outros aspectos ³. Outro fator importante a ser destacado trata-se da diferença de custo médio para o tratamento da TB sensível e da TB-MR, pois além de piorar o prognóstico da doença, ocorre o aumento dos gastos para o governo em mais de 30 vezes. Enquanto o tratamento para TB sensível custa em média US\$ 120, para a TB-MR este custo é de US\$ 3.200 ¹¹.

Diante deste contexto, não devemos somente considerar os gastos com o tratamento, mas também o impacto negativo advindo com extensa destruição do parênquima pulmonar o que reflete negativamente na qualidade de vida do paciente, e este quadro também dificulta o cálculo de futuros gastos, tanto para o paciente

quanto para os cofres públicos, o que caracteriza a TB-MR como uma doença de gastos incalculáveis^{11,12}.

Para tal, os estudos voltados para a análise da evolução da doença a partir da análise social, epidemiológica e clínica da patologia são de extrema importância, por permitir o uso destes dados como ferramenta para o combate e controle eficazes da TB-MR¹³.

Com a finalidade de contribuir para a construção de conhecimento acerca da doença, este artigo traz os resultados da pesquisa cujo objetivo foi o de avaliar a evolução histórica da TB-MR no Estado do Pará nos anos de 2005 a 2014.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa descritiva, retrospectiva de série histórica e de abordagem quantitativa. Os dados selecionados foram todos os casos de TB-MR notificados no Estado do Pará entre os anos de 2005 a 2014, totalizando 284 casos. Os dados foram fornecidos pela Secretaria do Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA).

Esta pesquisa é parte da dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014”, que foi aprovada pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Pará e do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob número de pareceres 1.259.706 e 1.338.289, respectivamente.

Materiais e fontes

As informações referentes à doença (falência, cura, abandono, óbito, tratamento completo) foram coletados através do banco de dados da SESPA e os dados referentes à população do Estado do Pará e utilizados para os cálculos de incidência da doença, foram coletadas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), todos referentes ao período analisado.

Variáveis Independentes

Ano de notificação.

Variáveis Dependentes

Desfecho do tratamento (cura, tratamento completo, abandono, falência e óbito). Estes desfechos foram considerados segundo padronização definida pela OMS¹⁰:

- Cura: paciente cujo resultado de pesquisa de BAAR no escarro foi negativo no último mês de tratamento ou em, pelo menos, em uma ocasião prévia;
- Tratamento completo: paciente que completou o tratamento mas que não atende aos critérios definidos para alta por cura;
- Abandono: interrupção de tratamento por dois meses ou mais;
- Falência: paciente que durante o tratamento apresentou resultado positivo na pesquisa de BAAR no quinto mês ou posteriormente;
- Óbito: óbito do paciente durante a realização do tratamento, independente da causa.

Processamento e análise dos dados

Os desfechos do tratamento foram analisados segundo o ano de ocorrência das notificações. Para o cálculo dos coeficientes de incidência da TB-MR, utilizou-se a proporção para 100.000 habitantes.

Os dados foram tabulados e analisados por meio do *software Microsoft Excel 2010*® e, posteriormente, houve a distribuição das frequências dos resultados em tabelas e gráficos para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

RESULTADOS

Neste estudo foi observado que no período de 2005 a 2014, foram realizadas 284 notificações de casos de TB-MR no Estado do Pará, com uma média de 28 notificações por ano. O ano de 2010 foi o que mais ocorreram notificações da doença (n=39), seguido de 2008 (n=37) e 2011 (n=35) e a menor frequência ocorreu no ano de 2014 (n=15).

Tabela 1 – Desfecho dos casos de TB-MR notificados no Estado do Pará nos anos de 2005 a 2014.

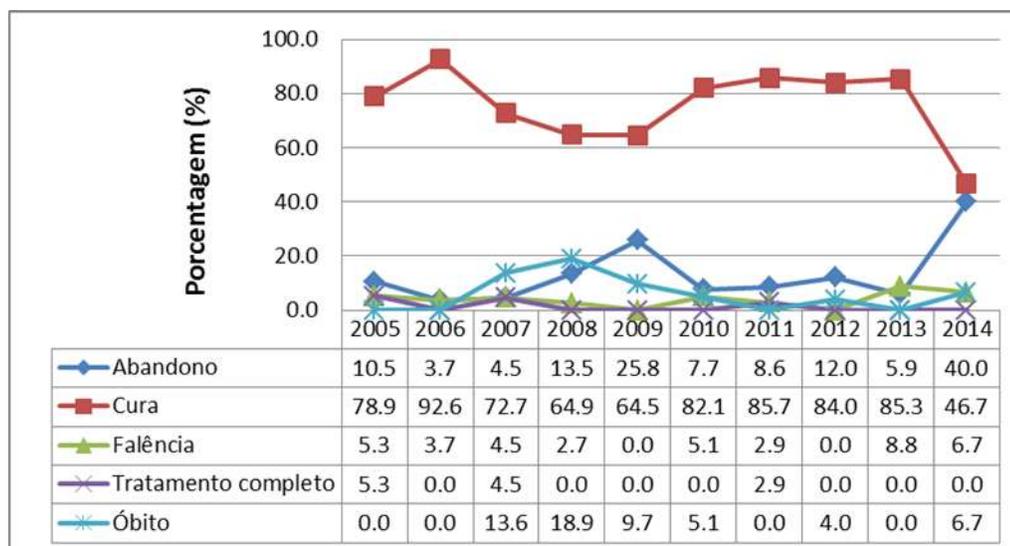
Desfecho	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Abandono	2	1	1	5	8	3	3	3	2	6	34
Cura	15	25	16	24	20	32	30	21	29	7	219
Falência	1	1	1	1	0	2	1	0	3	1	11
Tratamento completo	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
Óbito	0	0	3	7	3	2	0	1	0	1	17
Total de notificações	19	27	22	37	31	39	35	25	34	15	284

No que se refere ao abandono do tratamento, o ano de 2009 foi o que apresentou o maior índice, com 8 casos, seguido do ano de 2014 com 6 casos. Os anos de 2006 e 2007 apresentaram os menos índices, com 1 caso em cada ano.

Outro indicador importante a ser analisado refere-se à falência do tratamento e o ano de 2013 foi o que mais se apresentou elevado em relação a este índice (n=3), seguido do ano de 2010 (n= 2). Nos anos de 2009 e 2012 não foram notificados casos de falência do tratamento para TB-MR (n=0).

Em relação aos óbitos dos pacientes com TB-MR, a taxa atingiu seu pico máximo no ano de 2008 com 7 casos, seguido dos anos de 2007 e 2009 com 3 casos cada. Nos anos de 2005, 2006, 2011 e 2013 não foram registrados óbitos (n=0).

Gráfico 1– Evolução dos desfechos do tratamento para TB-MR no Estado do Pará nos anos de 2005 a 2014 (Porcentagem).



O referido gráfico foi construído levando-se em consideração os desfechos (abandono, cura, falência, tratamento completo e óbito) em relação ao número de notificações por ano.

No que se refere ao abandono do tratamento, observou-se um aumento na evolução deste indicador. O ano de 2014 (40%) foi o que apresentou a maior taxa de abandono seguido dos anos de 2009 (25,8%) e 2008 (13,5%). O menor índice ocorreu no ano de 2006 (3,7%).

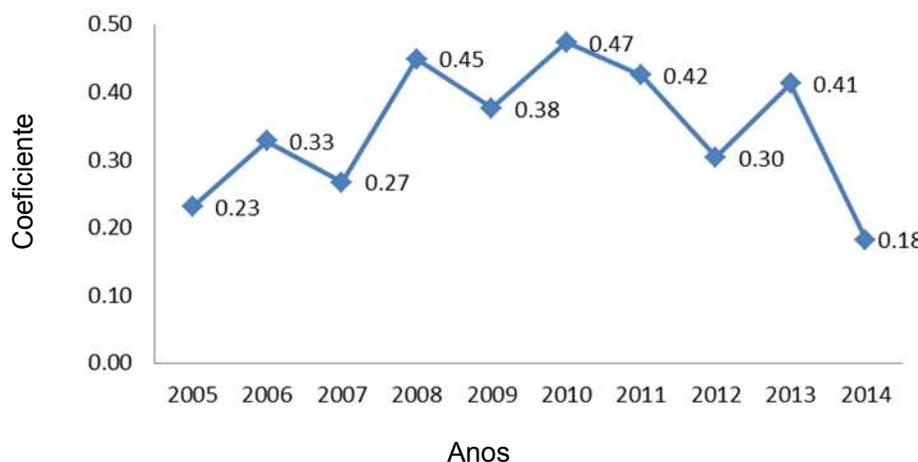
Segundo a evolução dos desfechos do tratamento, no período analisado, houve uma redução da porcentagem de pacientes que receberam alta por cura, onde o ano que esta porcentagem foi maior ocorreu em 2006 (92,6%) e a menor em 2014 (46,7%). Os anos que apresentaram os índices de cura acima de 85%, conforme preconizado pelo MS, foram os anos de 2006 (92,6%), 2011 (85,7%) e 2013 (85,3%).

A falência do tratamento apresentou a porcentagem mais alta no ano de 2013 (8,8%), seguido do ano de 2014 (6,7%). Os anos de 2009 e 2012 não houveram notificações portanto, apresentando as menores porcentagens do período analisado.

O óbito é outro importante indicador a ser analisado, por possuir grande impacto negativo nos indicadores da TB-MR. O pico das taxas no período analisado ocorreu no ano de 2008 (18,9%) seguido do ano de 2007 (13,6%). As menores

porcentagens ocorreram nos anos de 2005, 2006, 2011 e 2013 por não terem nenhum caso notificado nos períodos, conforme apresentado no gráfico 1.

Gráfico 2– Coeficiente de incidência de TB-MR no Estado do Pará nos anos de 2005 a 2014*.



* Cada 100 mil habitantes

O coeficiente de incidência é um bom indicador do andamento do controle da doença em nosso Estado. Com a realização da pesquisa observou-se que este indicador seguiu ao longo do período analisado com redução dos seus índices, tendo no ano de 2010 atingindo seu pico (0,47 / 100.000 hab.), seguido dos anos de 2008 (0,45 / 100.000 hab.) e 2011 (0,42 / 100.000 hab.). Os menores índices ocorreram nos anos de 2014 (0,18 / 100.00 hab.) e 2005 (0,23 / 100.000 hab).

DISCUSSÃO

Os resultados desse artigo surgiram a partir da análise de desfecho dos casos de TB-MR no Estado do Pará. A avaliação dos Programas Nacionais, Estaduais e Municipais de controle da doença ocorre através da análise de diversos indicadores, e o principal destes é o índice de cura, incluído nas principais pactuações realizadas por municípios, Estados e pela esfera nacional ¹⁴.

A TB é uma doença de distribuição mundial e sua distribuição apresenta características que variam segundo a região, as quais estão diretamente relacionadas com aspectos socioeconômicos, ecológicos, raciais, a sua relação com outras doenças como VIH/SIDA, o controle da doença e o desenvolvimento da

multirresistência. A TB-MR, assim como a TB sensível, apresenta suas características próprias de distribuição no Brasil ¹⁵.

Globalmente, segundo a OMS, dos casos de TB identificados, cerca de 480.000 tratavam-se de TB-MR e somente a metade dos pacientes que entraram em tratamento conseguiram concluir. Este fato se deve às altas taxas de mortalidade e pela perda de dificuldade do acompanhamento do paciente durante o tratamento ¹⁶.

O Pará é considerado área endêmica segundo o MS. Dos 315 municípios brasileiros considerados prioritários no combate à doença, 11 estão no Estado do Pará. Só na capital, a cidade de Belém, é responsável pela metade de todos os casos novos no Estado. Esta realidade demonstra a doença está distante de ser erradicada, pois ainda os desafios aos problemas relacionados às questões sociais, econômicas e estruturais da região, o que contribui para o agravamento da epidemia da TB-MR ¹⁷.

Estudos relatam a fragilidade do sistema de saúde do nosso país em manejar eficientemente casos diagnosticados de TB, favorecendo o desenvolvimento de cepas resistentes ao tratamento. As principais causas deste cenário estão os tratamentos inadequados, as dificuldades de acesso aos serviços de saúde e baixa adesão ao tratamento da TB ⁵.

Foi possível observar que houve um aumento nas taxas de abandono no período analisado. Sabe-se que, dentre as causas da falência e do abandono da terapêutica estão a prescrição incorreta, reações adversas a terapia medicamentosa, etilismo e problemas relacionados à situação socioeconômica do paciente. Este aumento nas taxas de falência e abandono identificados alertam para a necessidade para a detecção precoce dos casos de TB-MR, para que ocorra a diminuição da cadeia de transmissão e a redução dos gastos com tratamentos ¹⁸.

Em relação ao coeficiente de incidência da TB-MR, foi observado que houve um aumento importante de 2005 a 2009 mas, a partir do ano de 2010 ocorreu uma redução destes índices. Autores afirmam que esta redução é devido ao desenvolvimento de outros bancos de dados de notificação de TB-MR (como o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente - Sistema TBMR) que deu origem ao Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose – SITETB – onde ambos têm a função de acompanhar e notificar os casos especiais da doença como, por exemplo, a toxicidade, resistência

medicamentosa, comorbidades associadas e reações adversas ao esquema de tratamento que dificultam o uso do esquema para TB sensível ⁵.

A elevada proporção de abandono entre pacientes com TB-MR observada na pesquisa é preocupante, por favorecer a disseminação do bacilo resistente entre a população e conseqüentemente, aumentar os índices de morbi-mortalidade da doença ¹⁹.

Dentro desse contexto de controle e erradicação da TB, uma das principais preocupações está relacionada às taxas de abandono de tratamento, onde no Brasil, a taxa de abandono é de 17%, considerada alta, mas, em algumas regiões essa porcentagem é maior. Esse cenário leva ao não rompimento da cadeia de transmissibilidade da doença, pois os doentes permanecem como fonte de transmissão do bacilo, o desenvolvimento da resistência medicamentosa e a recidiva da doença o que demanda um aumento no tempo e no custo do tratamento. Essa realidade é refletida no percentual insatisfatório de cura da TB que no nosso país não ultrapassa os 75% dos casos tratados apesar do Brasil ter sido o país pioneiro a utilizar o tratamento de 6 meses em 1980 ²⁰.

Pacientes com TB-MR estão mais propensos a evoluírem à óbito e a fracassos de tratamento, o que pode ser relacionado ao desenvolvimento de efeitos colaterais das medicações utilizadas no tratamento da doença. Mundialmente, no ano de 2009 somente 48% dos pacientes que iniciaram o tratamento, foram tratados com sucesso. No mesmo ano, observou-se também que mortalidade atingiu 15% destes pacientes e a falência ou abandono ocorreram em 28% dos acometidos pela doença ⁹.

A multirresistência é uma porta aberta ao desenvolvimento da TB-XDR, que possui proporções negativas muito maiores nos indicadores epidemiológicos da doença. Também em 2009, em 14 países foram identificados 200 pacientes com esta forma e o tratamento ocorreu em somente 33% dos casos identificados e 26% evoluíram a óbito, respectivamente ^{9, 21}.

Neste cenário, estudos relatam que somente haverá redução na incidência de TB-MR quando 75% dos casos forem detectados e 80% deles apresentarem tratamento favorável. Diante destes desafios e para cumprir as metas do Plano Global da OMS **Stop TB Partnership** para o controle da TB proposto no ano de 2006 e com a perspectiva de erradicar a doença no ano de 2050, o controle das formas TB-MR/XDR passaram ser grande prioridade pela comunidade internacional,

tendo ações como: o acesso a um diagnóstico "rápido e efetivo"; o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doença ativa e infecção e novas abordagens nas ações de controle de infecção em contatos institucionais e intradomiciliares. Os indivíduos pertencentes aos grupos de maior risco de serem portadores de cepas de *M. tuberculosis* resistentes são: portadores de infecção por HIV ou de comorbidades, contatos de TB-MR, moradores de rua e pacientes atendidos em hospitais/ emergências, delegacias ou prisões e que não dispõem de medidas eficazes para o controle da doença ²².

Outro fator que dificulta o tratamento dos doentes multirresistentes diz respeito ao acompanhamento destes por mais de um serviço de saúde. Segundo o Ministério da Saúde (MS) e em consonância com a OMS, orienta que o acompanhamento dos pacientes ocorra em uma unidade de referência terciária, além de se garantir o Tratamento Diretamente Observado (TDO). Nos casos em que não existe a possibilidade da supervisão do serviço terciário por motivos como: distância geográfica da moradia dos doentes, dificuldades de acesso diário à residência do paciente ou do paciente em ir ao serviço, cabe a Atenção Básica (AB) realizar esse acompanhamento por meio da supervisão do tratamento ²³.

CONCLUSÃO

Com a realização desta pesquisa, foi possível observar que o desafio em se combater a doença ainda é muito grande, pois apesar do coeficiente da doença ter diminuído na população, possivelmente em decorrência da melhora no manejo dos casos de TB sensível, ainda temos baixos índices de cura da doença. Emerge nesse cenário, a grande necessidade de esquemas mais eficazes em períodos menores de tratamento.

Também é relevante destacar que houve uma escassez de trabalhos sobre a epidemiologia da TB-MR no Estado do Pará, o que dificulta a territorialização da doença segundo aspectos culturais, clínicos, sociais e epidemiológicos. Desta forma, a presente pesquisa possui grande relevância por descrever a evolução da doença em nosso Estado, desta forma, auxiliando no desenvolvimento de estratégias de combate à doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à divisão de controle da Tuberculose da Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA) em disponibilizar as informações necessárias à construção desta pesquisa.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. WHO, World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. [Internet]. World Health Organization. . [citado 2016 jan 25]. 171 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1 .
2. Arbex MA, Varella MC, Siqueira HR, Mello FA. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010; 36(5): 626-640. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>
3. Moonan PK et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(9): 777–784. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70128-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70128-2)
4. Walker TM et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015; 15 (10): 1193-1202. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00062-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00062-6)
5. Coelho AGV. Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP), Brasil. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
6. Ribeiro FK. A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente. [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2014.
7. Almeida MG, Barbosa DR, Almeida DF. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. *Revista de epidemiologia e controle de infecção*. 2013. 3 (4): 117-122. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v3i4.3564>.

8. Latrilha FO. Transmissão e prevalência da resistência de *Mycobacterium tuberculosis*, após a implantação do DOTS, no município de Guarulhos no período de 2007 a 2011. [dissertação]. São Paulo: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; 2014.
9. Ferreira AC et al . 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. São Paulo. 2013; 39 (1): 76-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100011>.
10. Dalcolmo MP. Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil [Internet]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. [citado 2016 fev 16]. 23 p. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/TB-Medicamentos-INCO-TB-Margareth-AT-1.pdf>
11. Lopes ML et al . Annual frequency and distribution of tuberculosis resistance in the public health laboratory network of Pará State, Brazil. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua. 2012; 3 (4): 27-33. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232012000400003>
12. Arbex MA, Siqueira HR, D'Ambrosio L, Migliori GB. The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. J. bras. pneumol. 2015; 41(6): 554-559. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000299>.
13. Barbosa IR et al . Análise da Distribuição Espacial da Tuberculose na Região Nordeste do Brasil, 2005-2010. Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília. 2013; 22 (4): 687-695. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000400015>
14. Bartholomay P. Fatores associados ao abandono de tratamento da tuberculose nos municípios considerados prioritários para o desenvolvimento das ações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2013.
15. Melo FA. Brazilian experience in the management of multidrug-resistance. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2010. 16 (supplement A): 11-20. [doi:10.1016/S0873-2159\(15\)30087-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30087-8)
16. Wallis RS et al. Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 16 (4): 34 - 46. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0).
17. Ribeiro WA. Tuberculose: um perfil epidemiológico dos municípios de Belém e Ananindeua-PA no período de 2006 a 2008. Rev. Para. Med. Belém. 2011; 25(1).
18. Ferreira KR, Cavalcante EGR, De-La-Torre-Ugarte-Guanilo MC, Berti RA, Bertolozzi MR. Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. Rev. esc. enferm. 2011;

45(suplemento 2): 1685-1689. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342011000800008>.

19. Micheletti VC, Moreira JS, Ribeiro MO, Kritski AL, Braga JU. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. 2014; 40(2): 155-163. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200009>.

20. Chirinos NE; Meirelles BH. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. Ver Texto & Contexto Enfermagem. 2011; 20 (3): 399-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072011000300023>

21. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2013; 34: 03- 16. DOI: 10.1055/s-0032-1333467

22. Kritski AL. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. J Bras Pneumol. 2010; 6 (2):157-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200001>.

23. Ballesteros JGA et al. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. Esc Anna Nery. 2014;18(3):515-521. <http://dx.doi.org/10.5935/1414-8145.20140073>

Manuscrito 3 - Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos

Paula Sousa da Silva Rocha ¹, Marcos Valério Santos da Silva ¹, Marcieni Ataíde de Andrade ¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiente e Sociedade na Amazônia da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

E-mail: paularochoa@ufpa.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013 estimou-se que cerca de 480.000 novos casos de TB-MR surgiram em todo o mundo e que, juntamente com a forma extensivamente resistente (TB-XDR), estão se disseminando rapidamente. O presente estudo teve por objetivo avaliar a evolução clínica de pacientes com TB-MR atendidos em um centro de referência na região Amazônica, entre os anos de 2010 a 2014. **Métodos:** Pesquisa transversal, descritiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados de pacientes atendidos no HUIBB entre os anos de 2010 e 2014 e para a análise dos dados utilizou-se o *software Microsoft Excel 2010®*. **Resultados:** Houve a predominância do sexo masculino e a faixa etária mais acometida foi a que está na fase mais produtiva (18 a 55 anos), a forma secundária da doença esteve presente em 94,1% dos casos, o tempo de diagnóstico e o início do tratamento para TB-MR de 1 a 10 dias apresentou-se na maioria, quanto ao perfil de resistências às drogas que prevaleceram foram a rifampicina, isoniazida e a estreptomicina e a comorbidades mais associada foi o diabetes. **Conclusão:** Observamos que existe uma grande complexidade que envolve os aspectos relacionados ao tratamento de TB-MR, e que estes fatores acabam por contribuir para a manutenção dos altos índices da doença, como a escassez de tecnologias como o diagnóstico rápido da doença e a disponibilidade de mais alternativas de tratamento mais eficazes aos doentes. O fator limitante da pesquisa se deu ao fato de se tratar de dados de prontuários, não houve um padrão de registros e em alguns, a escassez de informações.

DESCRITORES: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Saúde Coletiva, Amazônia.

ABSTRACT

Background and Objectives: According to the World Health Organization (WHO), in 2013 it was estimated that about 480,000 new cases of MDR-TB emerged worldwide and that, along with the extensively drug-resistant form (XDR-TB) are spreading rapidly. This study aimed to evaluate the clinical course of patients with MDR-TB treated at a referral center in the Amazon region, between the years 2010 to 2014. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and quantitative approach search through data collection of patients treated at HUIBB between the years 2010 and 2014 and the data analysis was used Microsoft Excel 2010® software. **Results:** There was a

predominance of males and the most affected age group was the one in the most productive years (18-55 years), the secondary form of the disease was present in 94.1% of cases, the diagnostic time and early treatment for MDR-TB 1 to 10 days showed up at most, the profile of resistance to drugs that prevailed were rifampicin, isoniazid and streptomycin and was the most comorbidities associated diabetes.

Conclusion: We observed that there is a complexity that involves aspects related to the treatment of MDR-TB, and that these factors ultimately contribute to the maintenance of high rates of disease, such as shortage of technologies such as rapid diagnosis of the disease and the availability the most effective treatment alternative for patients. The limiting of the research factor was the fact that it records data, there was no standard records and in some, the lack of information.

KEY WORDS: Tuberculosis, Multidrug-Resistant, Public Health, Amazon

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2013 estimou-se que nove milhões de pessoas desenvolveram a forma ativa da tuberculose (TB) e cerca de 1,5 milhões de pessoas evoluíram à óbito. Agravando este cenário preocupante, as formas da TB multirresistentes (TB-MR) e extensivamente resistentes (TB-XDR) estão se disseminando mundialmente, onde estimou-se para o ano de 2013 cerca de 480.000 novos casos. Estas formas da doença são mais agressivas e reduzem consideravelmente os índices de sucesso do tratamento, o que sugere a necessidade do desenvolvimento de maneira emergencial de novos fármacos e de terapias adjuvantes para a melhora dos indicadores epidemiológicos da doença ¹.

O fenômeno da resistência às drogas durante o tratamento da TB foi conhecido após a introdução da estreptomicina entre os anos de 1946-1947. O desenvolvimento da resistência às drogas durante o tratamento de pacientes com TB sensível deve-se, em grande parte, a um fenômeno de iatrogenia, resultando na seleção artificial de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos medicamentos durante a terapia inadequada ou incompleta, onde estas cepas resistentes podem ser transmitidas à comunidade, limitando a eficácia da terapia utilizada pelos programas de tratamento da doença ²⁻⁴.

Nos últimos 40 anos foram observados aumento dos índices da epidemiologia da resistência aos medicamentos, principalmente com o aumento da TB-MR e mais recentemente, da tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR). A OMS define a TB-MR como a resistência do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* a, pelo menos,

isoniazida e rifampicina que são as duas principais drogas de primeira linha mais eficazes contra a doença, e esta forma requer uso de esquemas de drogas de segunda linha, considerados menos eficazes, mais caros e tóxicos e que necessitam de um tempo maior de tratamento ^{2,5}.

Trata-se de uma doença com graves consequências clínicas, onde as taxas de cura são as piores (40% a 80%) em pacientes infectados por cepas de TB-MR. As consequências clínicas destes desenvolvimentos são graves em relação a infecções por cepas de TB sensível, que possui taxas de cura acima de 90% quando se desenvolve programas bem sucedidos de controle e combate à doença ².

No Brasil, com o cenário da multirresistência, foram realizados dois inquéritos nacionais nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008 sobre a resistência primária aos fármacos anti-TB e verificou-se aumento dos índices de resistência à isoniazida de 4,4% para 6,0%, da rifampicina de 1,3% para 1,4% e da associação da rifampicina – isoniazida de 1,1% para 1,4% respectivamente. Diante desse contexto, no ano de 2009 o Comitê Técnico Assessor do PNCT do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979 ⁶.

Em outubro de 2009, foi publicada em nosso país uma norma técnica ⁷ e em consenso com a literatura internacional ⁸ determinou-se como casos de TB-MDR pacientes portadores cepas de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a rifampicina e isoniazida ou resistentes a rifampicina, isoniazida e pelo menos a algum outro fármaco de primeira linha, ou ainda, também serão considerados os pacientes que apresentarem falência ao esquema básico (EB). Segundo essa norma técnica, um esquema para a TB-MDR foi proposto, sendo constituído por estreptomicina (STM), etambutol (EMB), terizidona (TRZ), pirazinamida (PZA) e uma quinolona, que poderá ser a levofloxacina (LFX) ou ofloxacina (OFX). Na impossibilidade de se utilizar a STM, esta é substituída por amicacina (AMI) ⁹.

Pesquisas demonstram que a efetividade do tratamento é fundamental para o processo de combate à doença e, segundo a OMS, recomenda-se para o tratamento da TB-MR medicamentos de segunda linha com duração de 18-24 meses ou mais, mas, no entanto, essas diretrizes são baseadas em evidências de baixo grau, opinião de especialistas, pouco dados observacionais e não tem o rigor de provas baseadas em dados da evolução do paciente. Assim, os novos regimes para TB-

MR ou TB-XDR que são mais curtos, mais toleráveis, mais eficazes, e terem sido submetidas a testes em condições favoráveis, são urgentemente necessários¹.

Com a finalidade de contribuir para a construção de conhecimento acerca da doença, este artigo traz os resultados da pesquisa cujo objetivo foi o de avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de TB-MDR atendidos pelo ambulatório de referência do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de pesquisa transversal, descritiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados de pacientes atendidos no HUIBB entre os anos de 2010 e 2014.

Esta pesquisa faz parte da dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014”, que foi aprovada pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Pará e do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob número de pareceres 1.259.706 e 1.338.289, respectivamente.

Materiais e fontes

Para a realização deste estudo, analisaram-se os prontuários de 63 pacientes que constavam no banco de dados da Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) com o diagnóstico de TB-MR.

Deste total analisado, foram excluídos prontuários de pacientes que abandonaram o tratamento, que evoluíram a óbito, de comunicantes, de casos de TB monorresistente e de TB sensível, restando, ao final, uma amostra de 17 pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão desta pesquisa: ter mais de 18 anos, iniciado o tratamento no ano de 2010 e ter finalizado o tratamento até o ano de 2014 e que tivesse o diagnóstico de TB-MR confirmada através de testes de sensibilidade.

Variáveis dependentes

Sexo, idade, escolaridade, procedência, situação empregatícia.

Variáveis independentes

Consumo de bebida alcoólica, consumo de cigarro.

Processamento e análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados por meio do *software Microsoft Excel* 2010® e, posteriormente, houve a distribuição das frequências dos resultados em tabelas e gráficos para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

RESULTADOS

A amostra total analisada foi de 65 sujeitos, que estavam cadastrados no banco de dados do DAME do HUIBB. Deste total, apenas 17 sujeitos aderiram ao tratamento da TBMR até a obtenção da alta médica por cura. O período analisado foi de 2010 a 2014.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

Tabela 1 – Perfil sócio demográfico dos pacientes portadores de TB-MR. Belém - 2010 a 2014.

Variável	Categorias	17	%
Gênero	Masculino	9	52.9
	Feminino	8	47.1
Faixa etária	21-30	3	17.6
	31-40	3	17.6
	41-50	6	35.3
	51-60	2	11.8
	61-70	3	17.6
Procedência	Belém (PA)	13	76.5
	Santa Bárbara (PA)	1	5.9
	Ananindeua (PA)	1	5.9
	Curuçá (PA)	1	5.9
	Barcarena (PA)	1	5.9
Escolaridade	Sem escolaridade	2	11.8
	Ensino fundamental incompleto	4	23.5
	Ensino fundamental completo	4	23.5
	Ensino médio incompleto	2	11.8
	Ensino médio completo	1	5.9

	Não Informado	4	23.5
Situação empregatícia	Desempregado	5	29.4
	Empregado	4	23.5
	Autônomo	3	17.6
	Aposentado	4	23.5
	Não informado	1	5.9
Consumo de bebida alcoólica	Sempre	6	35.3
	As vezes	3	17.6
	Nunca	7	41.2
	Não informado	1	5.9
Consumo de cigarro	Sempre	7	41.2
	As vezes	8	47.1
	Não informado	2	11.8

Os resultados da análise do perfil sócio demográfico mostraram que maioria dos sujeitos eram do gênero masculino 09 (52,9%); 14 (82,4%) encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (18-55 anos).

Quanto à procedência, 15 (88,2%) pacientes residiam na região metropolitana de Belém, que atualmente é composta por sete municípios (Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides, Santa Bárbara do Pará, Santa Isabel do Pará e Castanhal) e a capital foi a que apresentou os maiores índices da doença 13 (76,5%).

Em relação à escolaridade, 04 (23,5%) possuíam ensino fundamental incompleto, 04 (23,5%) o ensino fundamental completo. Somente 01 (5,9%) paciente possuía o ensino médio completo.

No que se refere a situação empregatícia dos participantes, 05 (29,4%) estavam desempregados, 04 (23,5%) estavam empregados e possuíam renda mensal fixa e 03 (17,6%) eram autônomos, com atividades de: carroceiro, vendedor de doces nos ônibus urbanos da região metropolitana de Belém e pintor.

Na população estudada, no que se refere ao consumo de bebida alcoólica, 07 (41,2%) informaram nunca ter consumido, 06 (35,3%) relataram consumir de forma frequente, 3 (17,6%) informaram que às vezes consomem e 1 (5,9%) não informou o consumo de bebida.

O consumo de cigarro entre a população estudada, foi observado que 8 (47,1%) informou consumir as vezes, 7 (41,2%) consome sempre e 2 (11,8%) não informou o consumo.

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Tabela 2 - Aspectos do Tratamento Anterior para Tuberculose dos pacientes Portadores de TB-MR. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.

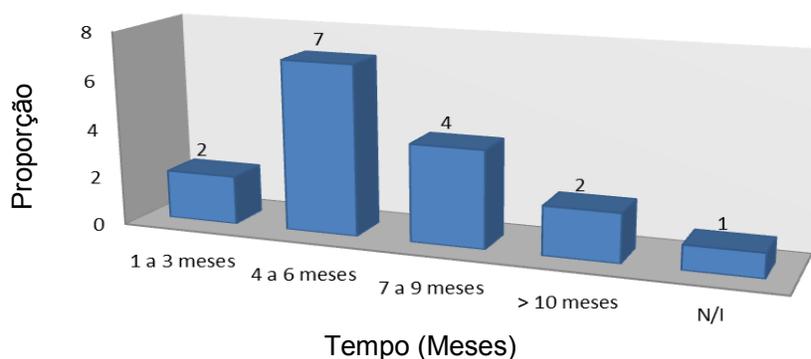
Variável	Categorias	N (17)	%
Tratamento anterior	Nunca Realizou	1	5.9
	Regular	10	58.8
	Irregular	6	35.3
Número de tratamentos anteriores para TB	Nunca Realizou	1	5.9
	1	11	64.7
	2	4	23.5
	3	1	5.9
Tipo multirresistência	Primária	1	5.9
	Secundária	16	94.1

No que se refere ao tipo de tratamento anterior, 10 (58,8%) foram feitos de maneira regular, 06 (35,3%) realizaram tratamento de maneira irregular e apenas 1 (5,9%) nunca realizou, por tratar-se de um caso de TB-MR primária.

Em relação ao número de tratamentos anteriores, 11 (70,6%) fizeram uma vez tratamento para TB, 04 (23,5%) realizaram duas vezes tratamento e pacientes que nunca realizaram e que fizeram três vezes correspondem por apenas 01 (5,9%) paciente cada.

A pesquisa também identificou que 16 casos (94,1%) tratavam-se de multirresistência secundária e apenas 1 (5,9%) apresentou resistência primária.

Gráfico 1 – Tempo entre o diagnóstico da TB e da TB-MR. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.



Dentre os 16 casos de TB-MR secundária, em relação ao tempo de diagnóstico da TB e da TB-MR, a maior parte dos pacientes, 07 (43,8%) apresentaram o período de 4 a 6 meses, (gráfico a seguir).

Tabela 3 - Aspectos do Tratamento dos pacientes Portadores TBMR. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N (17)	%
Forma clínica	Pulmonar	16	94.1
	Extrapulmonar	1	5.9
Tempo de diagnóstico da TB-MR e o início do tratamento (dias).	1 a 10	8	47.1
	11 a 20	3	17.6
	21 a 30	3	17.6
	Acima de 30	3	17.6
Perfil de resistência (Número de Drogas)	2 drogas	2	11.8
	3 drogas	7	41.2
	4 drogas	7	41.2
	5 drogas	1	5.9
Resultado dos testes de sensibilidade	H+R+S+Z	4	23.5
	H+R+S	3	17.6
	H+R	2	11.8
	H+R+Z	2	11.8
	H+R+S+Ofx	2	11.8
	H+R+E	1	5.9
	H+S+Ofx	1	5.9
	H+R+E+S	1	5.9
H+R+S+E+Ofx	1	5.9	

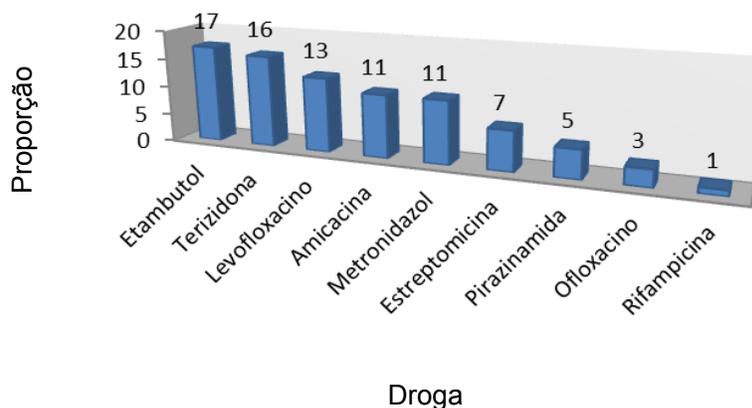
No que se refere à forma clínica, 16 (94,1%) apresentaram a forma pulmonar e somente 01 (5,9%) a apresentou a forma extrapulmonar (pleural). Quase a metade dos pacientes, 08 (47,1%), apresentou o período entre o diagnóstico da TB-MR e o início do tratamento de 1 a 10 dias. No tocante ao perfil de resistência, maioria apresentou resistência a 3 e 4 drogas, 07 (41,2%) cada grupo e o resultado dos testes de sensibilidade demonstraram que o padrão de multirresistência mais encontrado foi a de H, R, S e P com 04 pacientes, o que representa 23,5% do total.

Tabela 4 – Distribuição isolada dos resultados dos testes de sensibilidade às drogas antituberculosas. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém – 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N	%
Padrão isolado dos testes de sensibilidade às drogas.	H	17	29.3
	R	16	27.6
	S	12	20.7
	Z	6	10.3
	Ofx	4	6.9
	E	3	5.2

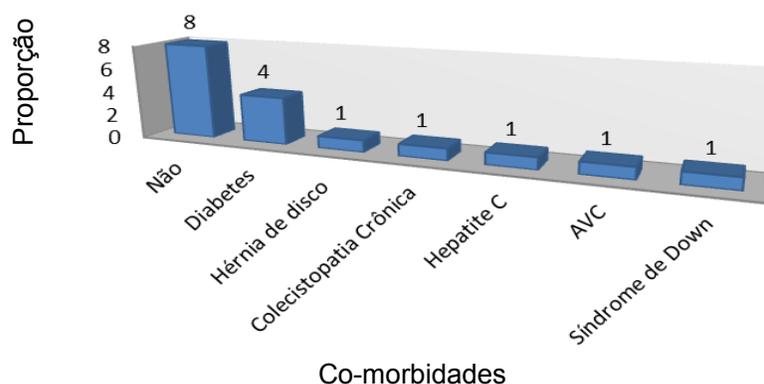
Em relação ao perfil de resistência às drogas apresentado pelos pacientes, isoladamente, houve a predominância da isoniazida e da rifampicina, com 29,3% e 27,6% respectivamente. Por se tratar de TB-MR, conforme o conceito proposto pela OMS, que considera multirresistência quando o teste de sensibilidade às drogas apresentar resistência à isoniazida associada à rifampicina este padrão já é esperado. Em seguida a droga que apresentou a maior taxa foi a estreptomicina (20,7%) (PASCHUALINOTO, SILVA, CARMO; 2012).

Gráfico 2 - Distribuição dos casos de tuberculose resistentes às drogas segundo o esquema terapêutico adotado. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.



Verifica-se que o etambutol foi a droga mais utilizada, em 100% (n=17) dos casos, seguida pela terizidona com 94,1% (n=16), levofloxacin com 75,5%(n=13) e amicacina e metronidazol com 64,7% (n=11) cada, sendo elas em sua maioria drogas de terceira linha.

Gráfico 3 – Co-morbidades relacionadas à TB-MR. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.



No tocante às comorbidades, oito (47,1%) dos pacientes não apresentaram nenhuma comorbidades associada ao processo patológico da TB-MR e a doença que mais se apresentou associada foi o diabetes, com quatro (23,5%) pacientes acometidos. Observou-se também a relação do HIV com a multirresistência e apenas um paciente era portador do vírus.

Tabela 5 - Efeitos colaterais ao tratamento da TB-MR. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém - 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N	%
Efeitos adversos	Nenhum	3	17.6
	Artralgia	7	41.2
	Náuseas	4	23.5
	Parestesia	2	11.8
	Zumbido no ouvido	2	11.8
	Astenia	2	11.8
	Insuficiência renal	1	5.9
	Surdez	1	5.9
	Irritação gástrica	1	5.9
	Adnamia	1	5.9
	Redução acuidade visual	1	5.9
	Tontura	1	5.9

Acne medicamentosa	1	5.9
Diarréia	1	5.9
Urticária	1	5.9
Vômitos	1	5.9
Tremores	1	5.9

Em relação aos efeitos colaterais, o evento mais relatado foi a artralgia com 7 (41,2%) dos pacientes acometidos seguido de náuseas com 4 (23,5%). Parestesia, zumbido no ouvido e astenia aparecem com 2 relatos cada (11,8%).

DISCUSSÃO

O Estado do Pará concentra 11 dos 315 municípios brasileiros considerados pelo MS como prioritários no combate à TB. A doença está longe de ser erradicada devido os graves problemas de ordem social, econômica e estrutural da região e, segundo o MS, o Pará é considerado como área endêmica da TB ¹¹.

Em pesquisas nacionais e internacionais, também se observou que o sexo masculino e a faixa etária mais acometida pela doença pertencem ao grupo que está em sua plena fase produtiva. Tal situação deve-se ao fato de que esta faixa etária mais cometida entra mais em contato com pessoas portadoras do bacilo multirresistente, por ser um grupo mais ativo, através de atividades laborais e de estudos, em comparação aos grupos de maior idade. Outro fator aponta também o fato de que indivíduos dessa faixa etária seguem o tratamento de maneira irregular, pois não se adequam ao sistema de dose supervisionada por ser conflitante com a jornada de trabalho, tendo como resultado a baixa adesão ao tratamento. Pesquisas também apontam para o fato de que, possivelmente, a rifampicina foi introduzida nas últimas 3 décadas e muitos idosos de hoje possivelmente não foram expostos a ela ¹²⁻¹⁴. No que se refere aos casos de TB-MR primária, estas explicações possivelmente não se aplicam. Em nossa pesquisa, apenas 1 caso (5,9%) tratava-se de TB-MR primária e 16 casos (94,1%) tinham histórico de tratamento anterior.

Quanto à procedência, 17 (88,9%) pacientes residiam na região metropolitana de Belém, que atualmente é composta por sete municípios (Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides, Santa Bárbara do Pará, Santa Isabel do Pará e Castanhal) e a capital foi a que apresentou os maiores índices da doença 13 (72,22%). A capital paraense possui a maior concentração populacional e de equipamentos urbanos em

relação ao conjunto de municípios metropolitanos e também é a que apresenta a maior implantação de serviços e empregos ¹⁵. Neste contexto, o homem é o principal reservatório do bacilo e sua transmissão ocorre de pessoa a pessoa a partir de micropartículas dispersas no ar. Sendo assim, os maiores reservatórios geográficos de bacilo estão nos grandes conglomerados urbanos, o que contribui para manutenção das altas taxas de prevalência da doença ao longo dos anos e segundo os autores, as regiões do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Pará apresentaram os maiores índices de notificações de TB-MR ¹⁶.

Em relação à escolaridade, a maioria dos pacientes (27,78%), possuíam ensino fundamental incompleto. A instrução formal é fator determinante para o acesso à educação em saúde, para as possibilidades de ingresso no mercado de trabalho e o favorecimento de aquisição de renda, fatores que se refletem nas condições de vida, moradia e da própria saúde. Tratando-se de doenças infectocontagiosas, o conhecimento adequado dessa patologia, bem como das medidas de controle e do seu tratamento são de importância essencial para a evolução do paciente, de modo que, a formação escolar do indivíduo é bastante relevante para a compreensão da assistência à saúde, como também para a adoção de um estilo de vida mais apropriado que favoreça essa assistência ^{16,17}.

O tabagismo e o consumo de bebida alcoólica são considerados fatores de risco crescente para a doença, principalmente em países subdesenvolvidos. O presente estudo identificou que 35,3% dos pacientes sempre faziam consumo de bebida alcoólica e 88,2% eram tabagistas. Em relação ao álcool, o aumento nos níveis sérios aumenta os riscos de efeitos adversos do tratamento e também reduzem a adesão e a regularidade do tratamento ¹⁸. No que se refere ao fumo, estudos relatam que o fumo modifica a fisiologia pulmonar, ocorrendo a redução da concentração de oxigênio sanguíneo, o que favorece desenvolvimento de lesões necrotizantes e o retardamento da cicatrização das lesões, como também ocorre a modificação dos mecanismos de defesa da árvore respiratória, onde a exposição à fumaça do tabaco, de maneira passiva ou ativa, associa-se consideravelmente à recidiva e mortalidade da doença ^{19,20}.

O desenvolvimento da TB-MR está associado a diversos fatores de risco, dentre estes está o número de tratamentos anteriores para TB. Na presente pesquisa, detectamos que 94,5% dos pacientes possuíam histórico de tratamento anterior para TB. Estudos relatam que indivíduos que possuem histórico de

tratamentos anteriores para TB possuem catorze vezes chances de desenvolver a resistência do que pacientes sem histórico de tratamento ²¹.

Diante deste cenário da TB-MR, torna-se fundamental para deter a epidemia global a quebra da cadeia de transmissão da doença para se prevenir novos casos e novas infecções da doença. Para tal, o diagnóstico precoce da TB-MR permite a implementação em tempo hábil do tratamento. No entanto, em ambientes de alta carga de tuberculose, busca ativa de casos muitas vezes não é implementada, resultando em longos atrasos no diagnóstico e tratamento ²². Um fato rotineiramente vivenciado neste processo refere-se aos resultados dos testes de sensibilidade para o diagnóstico da doença, onde, enquanto os resultados não estão disponíveis, o paciente é tratado com medicamentos de primeira linha ou ficam sem medicamentos, acarretando no manejo inadequado do paciente e também ocorre a manutenção da cadeia de transmissão de cepas multirresistentes na comunidade ¹⁴.

Em relação aos tratamentos anteriores, 94,1% haviam realizado o tratamento o que sugere que o desenvolvimento da TB-MR está diretamente associado ao retratamentos e ao maior tempo de diagnóstico da doença, em decorrência da falta de tratamento imediato e do atraso no diagnóstico da TB, agravando o cenário e dificultando o controle da doença ¹⁴.

O tempo entre o diagnóstico da TB e da TB-MR é fundamental para a redução da transmissão do bacilo multirresistente entre os contatos intradomiciliares, em ambientes hospitalares, abrigos e prisões. A maioria dos pacientes desta pesquisa (41,2%) apresentaram o tempo de detecção da TB-MR após o diagnóstico da TB de 4 a 6 meses, o que contribui para o agravamento da situação epidemiológica da doença no Estado do Pará. Estudos relatam que possivelmente esta situação ocorre por falhas no sistema de saúde, onde os pacientes procuram os serviços de saúde diversas vezes até receberem o diagnóstico, ou quando são diagnosticados com a doença não são submetidos aos testes de sensibilidade para identificar casos de multirresistência e implementar em tempo hábil o tratamento adequado ¹⁴.

O padrão de resistência identificado na pesquisa apresentou predominância de associações de drogas da rifampicina + isoniazida e a associação dessas à estreptomicina que, somadas, responderam por 41,1% dos casos. A combinação mais frequente foi a que incluía isoniazida + rifampicina + estreptomicina + pirazinamida apresentando 23,5% dos casos. Em relação ao padrão de resistência individual, a rifampicina e a isoniazida se apresentaram as mais elevadas, padrão

esperado para os casos de multirresistência e a droga que se destaca juntamente com estas duas foi a estreptomicina, com 20,7%. No Brasil, a reativação endógena de cepas de estreptomicina anteriores à década de 80 pois a estreptomicina não é utilizada em casos novos da doença²³.

Pacientes portadores de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* recebem recomendações do Programa Nacional de Controle da TB e devem ser submetidos ao teste de pesquisa para HIV, como uma rotina. Diversos estudos brasileiros destacam que a associação da TBMR e o HIV ocorrem de maneira esporádica e não é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de multirresistência. Em nossa pesquisa, todos atenderam aos critérios do PCNT e foram submetidos a teste para a infecção pelo HIV mas apenas um paciente apresentou positividade para o HIV^{24,25}.

Este cenário de associação entre TB-MR e HIV está mudando, e a patologia mais encontrada em nossa pesquisa, associada à multirresistência, foi o diabetes (23,5%). Devido ao crescimento global da multirresistência, torna-se fundamental a compreensão da relação entre diabetes e a TB-MR, pois esta associação está aumentando. Em estudos realizados na Índia, Filipinas, Espanha e Turquia mostraram que o diabetes possui prevalência entre os pacientes com TB-MR, apresentando cerca de 10-23% dos pacientes, o que corrobora com nossos resultados. Além disso, estudos que relacionem esta associação são escassos, principalmente no que se refere à relação entre o controle do diabetes com as características de cuidados clínicos e os desfechos dos pacientes com TB-MR^{12,26}.

Um outro fator que influencia diretamente na adesão dos pacientes ao tratamento para TB-MR está relacionado também aos efeitos colaterais. Tratam-se de eventos de origem multifatoriais e, segundo o MS, estão divididos em dois grandes grupos segundo a gravidade das reações. Em nosso estudo, o principal efeito colateral foi a dor articular com 41,2% dos relatos dos pacientes, mas estes sintomas são considerados como efeitos colaterais menores²⁷.

CONCLUSÃO

A TB-MR é uma realidade que demonstra um cenário preocupante de uma crescente epidemia em todo o mundo, onde neste estudo observamos a

predominância da resistência a 3 ou mais drogas, favorecendo o desenvolvimento de cepas de micobactérias extensivamente resistente à fármacos.

O Pará, não diferente de outras regiões do Brasil, precisa investir mais em políticas de combate e controle da doença, pois estamos diante de uma epidemia sem precedentes e de tratamentos cada vez mais difíceis e caros para o sistema de saúde brasileiro, com impactos imensuráveis uma vez que os pacientes portadores ou que já foram acometidos pela doença tem sua qualidade de vida significativamente reduzida pela patologia.

Espera-se com o estudo contribuir para as políticas de saúde em nosso Estado e no país, chamando a atenção acerca da importância da melhoria do manejo da doença e da grande necessidade de novos tratamentos mais eficazes e de curta duração.

REFERÊNCIAS

1. Zumla AI et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 : 327-340.
2. Migliori GB et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 42 (1) :169-79. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136312>
3. Migliori GB et al. TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged?. *European Respiratory Journal* Mar 2012; 39 (3): 619-625. DOI: 10.1183/09031936.00170411
4. Rangaka MX et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. 2015. 10010 (386): 2344-2353. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00323-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00323-2)
5. Gandhi, Neel R et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet* .2010; 9728 (375): 1830 – 1843.
6. Dalcolmo MP. Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil [Internet]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. [citado 2016 fev 16]. 23 p. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/TB-Medicamentos-INCO-TB-Margareth-AT-1.pdf>.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília. 2009. [citado 2016 mai 02]. 5 p. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1339785771_Nota%20T%C3%A9cnica%20sobre

[%20as%20Mudan%C3%A7as%20no%20Tratamento%20da%20Tuberculose%20no%20Brasil%20para%20Adultos%20e%20Adolescentes%20-%20Vers%C3%A3o%202.pdf.](#)

8. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva. 2008. [citado 2016 abr 10]. 272 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43965/1/9789241547581_eng.pdf.

9. Arbex MA, Varella MC, Siqueira HR, Mello FA. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010; 36(5): 626-640. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>

10. Paschualinoto AL, Silva RR, Carmo AM. Patterns of drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis IAL santo André. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2012; ano 10, nº 31: 67-70.

11. Ribeiro, WA. Tuberculose: um perfil epidemiológico dos municípios de Belém e Ananindeua-PA no período de 2006 a 2008. *Rev. para. Med. Belém*. 2011; 25(1):1-7.

12. Mahfuza Rifat , et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *Plos One*. Published. 2014; 9(8): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105214>

13. Ferreira KR. A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente. [TESE]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. 2014.

14. Micheletti VC, Moreira JS, Ribeiro MO, Kritski AL, Braga JU. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. 2014; 40(2): 155-163. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200009>.

15. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Relatório de Pesquisa Governança Metropolitana no Brasil: Caracterização e Quadros de Análise Comparativa da Governança Metropolitana no Brasil: arranjos institucionais de gestão metropolitana (Componente 1). 2015. [citado 2016 mai 01]. 82 P. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/redeipea/images/pdfs/governanca_metropolitana/rel_1_1_rm_belem.pdf.

16. Almeida MG, Barbosa DR, Almeida DF. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. *Revista de epidemiologia e controle de infecção*. 2013. 3 (4): 117-122. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v3i4.3564>.

17. Nogueira JA, Marques RR, Silva TR, França UM, Villa TC , Palha PF. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose

resistente às drogas em João Pessoa, PB. Rev. Eletr. Enf. 2008; 10(4): 979-89. Available from: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a10.htm>.

18. Filho MPS, Luna IT, Silva KL, Pinheiro PNC. Pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfeção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. Rev Gaúcha Enferm. Porto Alegre (RS). 2012 jun;33(2):139-145.

19. Brioschi AP. Tuberculose pulmonar associada ao tabagismo. [Dissertação]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo. 2011. 86 f.

20. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília. 2011b. 288 p.

21. Rocha DS; Adorno RC. Dropouts or discontinuity of the treatment of tuberculosis in Rio Branco, Acre. Saude soc., São Paulo. 2010; 21(1): 232-245. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902012000100022>

22. Yuen, Courtney M et al. Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. The Lancet. 2015. 10010 (386): 2334-2343. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00322-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00322-0)

23. Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade SM. Perfil de resistência de Mycobacterium tuberculosis no Estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006*. J Bras Pneumol. 2010; 36(2):224-231. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200011>

24. Coelho AG, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli LW, 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000600009>.

25. Coelho AGV. Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP), Brasil. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.

26. Magee MJ et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. International Journal of Infectious Diseases. 2013; 17 (6): 404–412. [doi:10.1016/j.ijid.2012.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.029)

27. Resende LSO, Santos-Neto, ET. Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculosos. J Bras Pneumol. 2015; 41(1):77-89. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>.

Manuscrito 4 - Perfil de resistência a tuberculostáticos apresentados por pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Amazônia, Brasil.

Paula Sousa da Silva Rocha ¹, Marcos Valério Santos da Silva ¹, Marcieni Ataíde de Andrade ¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiente e Sociedade na Amazônia da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

RESUMO

Justificativa e objetivo: Identificar o padrão de resistência aos medicamentos apresentados por pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos no Estado do Pará. Métodos: Foi realizada pesquisa documental, a partir de dados constantes em prontuários de pacientes cadastrados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém. Os dados foram relativos às amostras positivas às culturas submetidas ao teste de sensibilidade aos tuberculostáticos de durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

Resultados: A maioria das amostras eram de homens, da faixa etária entre 18-55 anos, a maioria (26 pacientes) não eram HIV positivo, a cura foi o maior desfecho (77,4%), em relação ao padrão de resistência a maioria apresentou resistência à 3 drogas (41,9%) e destes, o padrão que mais se apresentou foi o de R,H e E (16,13%), a droga mais utilizadas nos tratamentos foi o E com 28 tratamentos e o esquema mais utilizado foi a que contém levofloxacino, terizidona, etambutol, amicacina e metronidazol com 22,6% dos esquemas. **Conclusão:** Identificar o perfil de resistência entre os pacientes com TB-MR é de fundamental importância, pois permite um melhor planejamento assistencial em cima dos resultados obtidos e o melhor manejo do paciente, através de tratamentos personalizados e com melhores resultados.

DESCRITORES: Efetividade, Terapêutica, Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, Saúde Coletiva, Resistência a Medicamentos.

ABSTRACT

Background and objective: To identify the pattern of drug resistance presented by patients with TB, Multidrug-Resistant State of Pará. Methods: documentary research was carried out from data contained in records of patients enrolled in the University Hospital João de Barros Barreto ., in Belém data concerning the positive samples for cultures submitted to susceptibility testing of TB drugs during the period January 2010 to December 2014. results: most of the samples were from men, the age group 18-55 years, the majority (26 patients) were not HIV positive, healing endpoint was the highest (77.4%), compared to most resistance pattern showed resistance to drugs 3 (41.9%) and of these, the pattern more introduced was the R, H and E (16.13%), the drug most widely used in treatments was E with 28 treatments and the most used scheme was that contains levofloxacin, terizidone, ethambutol, metronidazole and amikacin with 22.6% of the schemes. **Conclusion:** Identify the

resistance profile of patients with MDR-TB is extremely important because it allows better care planning on the results obtained and the better management of patients with personalized treatments and better results.

KEY WORDS: Effectiveness, therapy, Tuberculosis, Multidrug-Resistant, Public Health, Drug Resistance.

INTRODUÇÃO

A TBMR é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo onde, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2010, cerca de 650.000 foram acometidos em todo o mundo pela doença ¹.

A terapêutica é um elemento importante no combate à disseminação do bacilo, e o início do tratamento da tuberculose (TB) se deu na década de 40, com o esquema de monoterapia após a descoberta da estreptomicina (S) que rapidamente mostrou-se ineficaz ao tratamento da doença devido à sua rápida evolução com de casos de resistência. Diante do fato, a comunidade internacional começou a realizar testes e logo vieram as descobertas nas duas décadas seguintes de outros fármacos para a utilização em associação à monoterapia, como: Ácido Paraminosalicílico (PAS), Capreomicina (CM), Cicloserina (Cs), Etambutol (E), Etionamida (Et), Kanamicina (KN), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Tiosemicarbazona (TCZ) ².

Com a necessidade de implementação da poliquimioterapia para o sucesso do tratamento anti-TB, no início da década de 50 surge o primeiro regime de tratamento (padronizado em alguns países) composto por no mínimo três medicamentos (S, PAS e H) com duração de 24 meses. Somente o esquema de combinação não era suficientemente eficaz para o sucesso do tratamento, sendo o longo período e as dificuldades de tolerância do PAS as justificativas para busca por regimes de tratamento com menor duração, maior aceitação e eficácia ².

Na década de 60, houve a gradual substituição do PAS por E e assim, permitindo implementação de um novo esquema com duração de 12 meses e composto por S, H e E. Em 1966 com a descoberta da rifampicina (R) e sua introdução no esquema anti-TB constituiu importante marco para o tratamento, devido a sua ação esterilizante nas fases de multiplicação rápida na fase de manutenção do tratamento contra o *M. tuberculosis* ².

Na década de 70 com os resultados favoráveis obtidos com a introdução da R no tratamento para tuberculose houve a implementação dos regimes chamados de curta duração reduzindo o tempo de tratamento de 12 para 6 meses ².

No Brasil em 1979, o Ministério da Saúde (MS) através da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária (DNPS) diante do cenário da tuberculose no país, criou o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) com o objetivo de padronizar o esquema de tratamento em todo o território nacional. Esta medida colocou o Brasil em um ponto de destaque no cenário mundial na busca pela erradicação e controle da TB, pois foi o primeiro país não desenvolvido a padronizar um esquema de curta duração com associação da R à H e Z, o Esquema 1 para os casos sem tratamento prévio (E1 – 4RHZ/2RH) e para os casos e falência ao E1 padronizou-se um esquema com duração de 12 meses, o esquema 3 (E3 - 3SZEEt/9EEt) ³.

Como toda antibioticoterapia, cada vez mais novos casos de multirresistência começaram a surgir devido, principalmente, a tratamentos inadequados e abandono do tratamento pelos pacientes. Na década de 80 iniciaram os primeiros estudos nacionais sobre multirresistência, mas somente na década de 90 quando uma epidemia da doença em pacientes com HIV nos Estados Unidos e Europa começou a chamar a atenção da comunidade científica sobre a doença. Diante da disseminação da multirresistência, a OMS em 1994 lançou o Projeto Global de Vigilância a Resistência às Drogas Antituberculosas (para os casos de resistência primária e adquirida) ⁴.

Com o cenário da multirresistência no Brasil, foram realizados dois inquéritos nacionais nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008 sobre a resistência primária aos fármacos anti-TB e verificou-se aumento dos índices de resistência à isoniazida de 4,4% para 6,0%, da rifampicina de 1,3% para 1,4% e da associação da rifampicina – isoniazida de 1,1% para 1,4% respectivamente. Diante desse contexto, no ano de 2009 o Comitê Técnico Assessor do PNCT do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979 e, desta forma, implementando no ano de 2010 um novo esquema, somente com bases nos inquéritos e em revisões literárias sem nenhum teste de verificação de eficácia antes de ser padronizado em todo o território nacional. As principais alterações dos esquemas padronizados foram: no esquema clássico de poliquimioterapia adotou o etambutol como quarta droga - esquema

básico (EB) composto por RHZE (EM – 2RHZE/4RH) e aumentou o tempo de tratamento para os casos de multirresistência - esquema para multirresistência (EMR) composto por S, E, levofloxacina (L), Z e terizidona (T) (EMR– 2S5ELZT / 4S3ELZT / 12ELT). Esse processo de implementação do novo esquema de tratamento e seus impactos serão avaliados através de estudos clínicos segundo o Ministério da Saúde ⁵.

Tabela 1 – Resumo da Evolução do Tratamento da Tuberculose da década de 40 até os dias atuais.

Ano	Evento
DÉCADA DE 40	Início da terapêutica para o tratamento da tuberculose como monoterapia após a descoberta da estreptomicina.
DÉCADA DE 50	Surgimento do primeiro regime de tratamento composto por três medicamentos (S, PAS, H).
DÉCADA DE 60	Gradual substituição do PAS pela E e assim permitindo a implementação de um novo esquema com duração de 12 meses composto por S, H e E. Em 1966 a descoberta da R permitiu sua inserção no esquema e constituiu importante marco ao tratamento anti- TB.
DÉCADA DE 70	Com os resultados favoráveis com a introdução da rifampicina no esquema anti-TB, permitiu a implementação dos regimes de curta duração com redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses. O Brasil tornou-se o primeiro país não desenvolvido a padronizar um esquema de curta duração com associação da R à H e Z, o esquema 1 para os casos sem tratamento prévio (E1 – 4RHZ/2RH) e para os casos e falência ao E1, um esquema com duração de 12 meses foi padronizado, esquema 3 (E3 - 3SZEEt/9EEt).
DÉCADA DE 80	Iniciaram os primeiros estudos nacionais sobre multirresistência.
DÉCADA DE 90	Epidemia da multirresistência em pacientes com HIV nos EUA e Europa chamou a atenção da comunidade científica sobre a doença; 1994 – Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o Projeto Global de Vigilância a Resistência às Drogas Antituberculosas (para os casos de resistência primária e adquirida). 1995 a 1997 – I Inquérito Nacional de resistência aos Fármacos Anti-TB, que apresentou como resultados resistência primária à isoniazida (4,4%) e resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (1,1%).

DE 2007 A 2008	II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB, que apresentou aumento nos índices de resistência (resistência primária à H para 6% e a resistência primária à H associada à R para 1,4%).
ANO DE 2009	Com base nos inquéritos sobre multirresistência realizados nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008, onde verificou-se aumento da resistência primária da H e da R, o Comitê Técnico Assessor do PNCT do MS viu-se obrigado a rever o tratamento para as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979.
ANO DE 2010	Implementação de um novo esquema ao combate da TB. As principais alterações dos esquemas padronizados foram: no esquema clássico de poliquimioterapia adotou o E como quarta droga e aumentou o tempo de tratamento para os casos de multirresistência.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de pesquisa transversal, descritiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados de pacientes atendidos no HUIBB entre os anos de 2010 e 2014.

Esta pesquisa faz parte da dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014”, que foi aprovada pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Pará e do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob número de pareceres 1.259.706 e 1.338.289, respectivamente.

Materiais e fontes

Para a realização deste estudo, analisaram-se os prontuários de 63 pacientes que constavam no banco de dados da Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) com o diagnóstico de TB-MR.

Deste total analisado, foram excluídos prontuários de pacientes que abandonaram o tratamento, que evoluíram a óbito, de comunicantes, de casos de TB monorresistente e de TB sensível, restando, ao final, uma amostra de 31 pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão desta pesquisa: ter mais de

18 anos, iniciado o tratamento no ano de 2010 e que tivesse o diagnóstico de TB-MR confirmada através de testes de sensibilidade.

Variáveis dependentes

Sexo, idade.

Variáveis independentes

Número de tratamentos anteriores, desfecho do tratamento, resultados dos exames laboratoriais para HIV, padrão de resistência dos testes de sensibilidade, perfil das drogas utilizadas pelos pacientes, perfil dos esquemas implementados, resultado amostras de escarro e cultura antes do início do tratamento e o tempo de negatização das amostras após o início do tratamento.

Processamento e análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados por meio do *software Microsoft Excel 2010®* e, posteriormente, houve a distribuição das frequências dos resultados em tabelas para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

RESULTADOS

PERFIL SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICO

Tabela 1 – Distribuição da faixa etária e gênero dos pacientes analisados nos anos de 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N=31	%
Sexo	Masculino	18	58.1
	Feminino	13	41.9
Faixa etária (anos)	20-39	16	51.6
	40-59	8	25.8
	60-64	3	9.7
	65-69	3	9.7
	70-79	1	3.2
Tratamento anterior para TB	REGULAR		
	1 vez	13	41.9
	2 vezes	4	12.9

	3 vezes ou mais	0	0.0
	IRREGULAR		
	1 vez	5	16.1
	2 vezes	3	9.7
	3 vezes ou mais	6	19.4
	Cura	24	77.4
	Abandono	2	6.5
Desfecho tratamento	Nunca iniciou	2	6.5
	Óbito	1	3.2
	Mudança de diagnóstico (TB-XDR)	2	6.5
	Não	4	12.9
Realizou teste HIV?	Sim	26	83.9
	Não realizou o teste	1	3.2

Os resultados da análise do perfil sócio demográfico mostraram que maioria dos sujeitos eram do gênero masculino 18 (58,1%); 24 (77,4%) encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (18-55 anos).

A maioria dos pacientes pesquisados apresentaram 1 tratamento regular (41,9%). Dentre os tratamentos irregulares, a maioria apresentou 3 tratamentos prévios ou mais (19,4%).

A cura como desfecho do tratamento aparece com a maior taxa (77,4%) dos pacientes, seguido de abandono, nunca iniciou o tratamento e mudança para o diagnóstico para TB extensivamente resistente (TB-XDR) com 6,5% cada. Em relação à duração do tratamento, todos os pacientes que receberam alta por cura, realizaram o tratamento por 18 meses.

Em relação à realização do teste de HIV, rotina obrigatória para os pacientes com diagnóstico de TB-MR, 26 (83,9%) realizaram o teste e 4 (12,9%) não realizaram o teste.

RESULTADO DOS TESTES DE BAAR E CULTURA

Tabela 2 – Análise dos resultados das amostras de escarro e cultura nos anos de 2010 a 2014.

Variável	Categorias	n (31)	%	n (31)	%
		BAAR		CULTURA	
Resultado da amostra (Início do tratamento)	+	7	22.6	4	12.9
	++	8	25.8	3	9.7
	+++	7	22.6	15	48.4
	-	6	19.4	3	9.7
	MI	0	0.0	2	6.5
	Contaminada	0	0.0	1	3.2
	Não realizou	3	9.7	3	9.7
Negativou com quanto tempo após início tratamento	1 mês	12	38.7	12	38.7
	2 meses	6	19.4	6	19.4
	3 meses	5	16.1	6	19.4
	4 meses ou mais	5	16.1	4	12.9
	Não realizou	3	9.7	3	9.7

No que se refere aos resultados das amostras iniciais, o BAAR com ++ mostrou-se com as maiores taxas, com 8 (25,8%) dos pacientes e a cultura com +++ predominou com 15 (48,8%) das amostras analisadas. Dos três pacientes que não realizaram os exames de BAAR e cultura, dois não iniciaram o tratamento e um evoluiu à óbito.

O tempo de negatificação das amostras de BAAR e cultura após o início do tratamento também foi avaliada. A maioria apresentou negatificação de BAAR e cultura com 1 mês de tratamento (38,7%), cada.

PADRÃO DE RESISTÊNCIA

Tabela 3 - Análise dos padrões de Resistência apresentados nos Testes de Sensibilidade nos anos de 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N (31)	%	
Resistência (nr. de drogas)	2 drogas	6	19.4	
	3 drogas	13	41.9	
	4 drogas ou +	12	38.7	
2 DROGAS				
Resultado dos Testes de Sensibilidade	R+H	4	12.9	
	R+S	1	3.2	
	H+E	1	3.2	
	3 DROGAS			
	R+H+E	5	16.1	
	R+H+S	4	12.9	
	R+H+Z	3	9.7	
	H+S+O	1	3.2	
	4 DROGAS OU MAIS			
	H+R+S+Z	6	19.4	
	H+R+S+Z+E	1	3.2	
H+R+E+S	2	6.5		
H+R+S+O	2	6.5		
H+R+S+E+O	1	3.2		

R=Rifampicina, H= Isoniazida, E= Etambutol, S= Estreptomicina, Z= Pirazinamida, O= Ofloxacino.

Na análise do padrão de resistência apresentado pelos pacientes, a maioria apresentou resistência a 3 drogas (41,94%) e destes, o padrão que se apresentou em uma maior proporção foi a combinação de RHZ com 16,1% dos resultados analisados.

O padrão de resistência a 4 drogas aparece em seguida com 38,7% dos resultados, e dentre estes, o padrão que se apresentou em uma maior proporção foi de isoniazida, rifampicina, estreptomicina e pirazinamida com 19,4% das amostras analisadas.

PERFIL DAS DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO

Tabela 4 – Perfil das drogas utilizadas pelos pacientes com diagnóstico de TB-MR os anos de 2010 a 2014.

Variável	Categorias	Nr. de vezes
Drogas utilizadas nos esquemas	E	28
	T	26
	L	23
	Am	16
	M	16
	S	14
	Z	12
	O	5
	R	2
Et	1	

E= Etambutol, T= Terizidona, L= Levofloxacino, Am= Amicacina, M= Metronidazol, S= Estreptomicina, Z= Pirazinamida, O= Ofloxacino, R= Rifampicina, Et= Etonamida.

Dentre as drogas utilizadas no tratamento dos pacientes, a mais utilizada foi o Etambutol, com 28 vezes do total dos esquemas, seguidos de terizidona e levofloxacino.

Tabela 5 – Perfil dos esquemas implementados aos pacientes com diagnóstico de TB-MR os anos de 2010 a 2014.

Variável	Categorias	N	%
Esquemas utilizados	L+T+E+Am+M	7	22.6
	S+L+T+E+M	6	19.4
	S+L+T+Z+E	5	16.1
	L+T+Z+E+Am	3	9.7
	L+T+E+Am+R	1	3.2
	Z+E+A+O+Et	1	3.2
	S+Z+R+O	1	3.2
	S+T+E+M+O	1	3.2
	T+Z+E+Am+O	1	3.2
	S+T+E+M+Am	1	3.2
	T+Z+E+M+O	1	3.2
	L+E+Am+M	1	3.2
	Nunca iniciou o tratamento		2

E= Etambutol, T= Terizidona, L= Levofloxacino, Am= Amicacina, M= Metronidazol, S= Estreptomicina, Z= Pirazinamida, O= Ofloxacino, R= Rifampicina, Et= Etonamida.

Em uma análise dos esquemas implantados, verificou-se que o mais utilizado foi a combinação das drogas levofloxacino, terizidona, etambutol, amicacina e metronidazol com 22,6% dos esquemas, seguido da combinação de estreptomicina, levofloxacino, terizidona, etambutol e metronidazol com 19,4%.

DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde possui 315 municípios brasileiros considerados como prioritários no combate à TB, e dentre destes, o Estado do Pará concentra 11 municípios, o que situa o Estado como área endêmica da doença, e seus indicadores demonstram que, devido os graves problemas de ordem social, econômica e estrutural da região, a doença está longe de ser erradicada ⁶.

A pesquisa realizada aponta como o sexo masculino e a faixa etária economicamente ativa (18-55 anos) como os mais acometidos. Este cenário deve-se ao fato de que esta população mais cometida entra mais em contato com pessoas portadoras do bacilo multirresistente, pois trata-se de um grupo de pessoas mais ativas, pois exercem atividades laborais e de estudos em uma maior frequência, em comparação aos grupos de maior idade. Outro fator também aponta para o fato de que indivíduos que se situam nesta faixa etária não aderem ao tratamento de maneira adequada e acabam fazendo o tratamento irregular, por não se adaptarem ao sistema de dose supervisionada por ser conflitante com sua jornada de trabalho. Pesquisas também demonstram que, possivelmente, o fato da rifampicina ter sido introduzida nas últimas 3 décadas, muitos idosos de hoje possivelmente não foram expostos a ela ⁷⁻⁹.

Outra característica da doença é que, nos países desenvolvidos a maioria dos infectados está na faixa etária superior a 50 anos enquanto, nos países em desenvolvimento a maior parte dos infectados (80%) está na faixa etária entre 15 e 59 anos, que é considerada o período de maior produtividade do indivíduo. Em relação à incidência da doença, oito milhões foram infectados no mundo, sendo que deste total, 5% ocorrem em países desenvolvidos e 95% em países em desenvolvimento ¹⁰.

Para o desenvolvimento da TB-MR, diversos fatores de risco contribuem, como o número de tratamentos anteriores para TB. Na presente pesquisa, detectamos que 100% dos pacientes possuíam histórico de tratamento anterior para TB e estudos demonstram que indivíduos com histórico de tratamentos anteriores possuem catorze vezes chances de desenvolver a resistência do que pacientes sem histórico de tratamento ¹¹.

Outro fator que contribui para o agravamento da TB-MR está relacionado à fragilidade do sistema de saúde do nosso país em manejar eficientemente casos

diagnosticados de TB, o que favorece o surgimento de cepas resistentes ao tratamento. As principais causas deste cenário são: baixa adesão ao tratamento da TB, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e os tratamentos inadequados ¹².

Durante o processo de manejo do paciente portador do bacilo do *Mycobacterium tuberculosis* diversas orientações são recomendadas pelo Programa Nacional de Controle da TB e, dentre estas recomendações, temos a rotina de realização do teste de pesquisa para HIV. Na pesquisa realizada, encontramos que 26 (83,9%) realizaram o teste, sendo que o ideal é que 100% dos pacientes realizem. Estudos brasileiros destacam que a associação da TBMR e o HIV ocorrem de maneira esporádica e não é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de multirresistência ^{13,14}.

Nossos resultados indicaram mais da metade dos pacientes negativaram a baciloscopia após o segundo mês (51,6%), situação considerada como regular ao se levar em conta condições sociodemográficas (como por exemplo, a baixa escolaridade, uso de drogas e as elevadas taxas de uso do tabaco e álcool) e clínicas (comorbidades e infecção pelo HIV) do grupo. Pesquisas com pacientes portadores de multirresistência apresentam os piores resultados em relação ao tempo de negatificação da baciloscopia quando comparados com os casos de tuberculose não resistente, provavelmente decorrente da menor efetividade do tratamento para TB-MR. Estes resultados mais uma vez confirmam que a duração do efeito terapêutico dos esquemas de tratamento usados para estes pacientes são mais demorados quando comparados aos casos de TB sensível ¹⁵.

Uma outra questão observada está relacionada a duração do tempo de tratamento. Os pacientes que receberam alta por cura mantiveram o seu tratamento por 18 meses, entretanto, alguns autores sugerem o tratamento pelo período mínimo de 20 meses, pois segundo pesquisas recentes, a fase de manutenção pelo período de 18 meses após a negatificação da cultura é importante para a prevenção de casos de recidiva, falência e a mortalidade, e nossos achados mostraram que a maioria dos pacientes negativaram as culturas após 2 meses do início do tratamento (51,6%) ¹⁶.

Para a análise dos resultados dos testes de sensibilidade (TS), levou-se em consideração a definição de caso adotada no Brasil, onde se considera como caso de TB-MR o portador do bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* resistente à, pelo menos 3 drogas antituberculosas, entre elas, a Rifampicina, a Isoniazida e uma

terceira droga. Vale destacar que, segundo a OMS, basta que o portador do bacilo seja resistente apenas às duas principais drogas utilizadas no tratamento, que são a Rifampicina e a Isoniazida, sendo essa a definição internacionalmente aceita; o que corrobora com os achados de nossa pesquisa, onde nos resultados dos testes de sensibilidade, o padrão composto somente pelas duas drogas foi o que mais se apresentou (12,9%) e o padrão composto pelas duas drogas (R e H) mais uma terceira droga, se apresenta em 77,5% dos resultados dos testes de sensibilidade ¹⁷.

Diante do cenário de crescimento da TB-MR, novas estratégias de tratamento desenvolveram-se através do uso de novas e antigas drogas tuberculostáticas, divididas em 3 categorias segundo a OMS: as drogas de primeira linha (mais efetivas), de segunda linha (menos efetivas, mais tóxicas, menos eficazes e que demandam um período mais prolongado de tratamento), e as consideradas de reforço (dependendo de sua eficácia e tolerabilidade). O tratamento para a TB-MR pode ser padronizado ou individualizado, segundo os resultados dos testes de sensibilidade às drogas. Com a realização do estudo, identificamos 12 esquemas de tratamento diferentes implantados aos pacientes analisados e a combinação das drogas: levofloxacino, terizidona, etambutol, amicacina e metronidazol, foi a mais utilizada, com 22,6% do total dos esquemas ¹⁶.

No Brasil, o MS é o responsável pela padronização dos esquemas de tratamento, mas existem recomendações da OMS, que classifica o tratamento em duas fases: intensiva e de manutenção. A fase intensiva dura 8 meses e deve incluir, no mínimo, quatro drogas potencialmente efetivas (uma droga injetável - grupo 2, uma fluoroquinolona - grupo 3, uma droga oral - grupo 4- e um fármaco de reforço - grupo 5. Na fase de manutenção, retira-se a droga injetável, e as outras drogas devem ser mantidas por 12 meses após a negatificação da cultura do escarro ¹⁶.

CONCLUSÃO

Estudos voltados para a identificação do perfil de resistência entre os pacientes com TB-MR é de fundamental importância, pois permite um melhor planejamento assistencial em cima dos resultados obtidos e o melhor manejo do paciente, através de tratamentos personalizados e com melhores resultados.

O que chama a atenção no estudo foi um número considerável de pacientes com resistência a quatro drogas ou mais e o padrão de resistência mais apresentado

pelos pacientes (3 drogas) foi o R,H,E o que é preocupante, pois o etambutol é utilizado no tratamento para TB sensível e entrou no ano de 2010 como uma das alterações no esquema básico. Estes achados que evidenciam a gravidade da situação da doença em nosso Estado, despertando a necessidade de políticas públicas e de tratamentos mais eficazes.

Com a realização deste estudo pretende-se chamar a atenção para a atual situação da TB-MR e espera-se que estes achado contribuam na busca de estratégias de combate e controle da doença em nosso Estado.

REFERÊNCIAS

- 1 - Al-Hajoj S, Varghese B, Shoukr MM, Al-Omari R, Al-Herbwai M, AlRabiah F et al. Epidemiology of Antituberculosis Drug Resistance in Saudi Arabia: Findings of the First National Survey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5): 2161–2166. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459478>.
- 2 – Dalcolmo MP. Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil [Internet]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. [citado 2016 fev 16]. 23 p. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/TB-Medicamentos-INCO-TB-Margareth-AT-1.pdf>.
- 3 – Melo FAF. A Experiência Brasileira no Controle da Multidroga-Resistência. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2011; 17 (1A): s17-s20. doi:10.1016/S0873-2159(15)30087-8
- 4 - Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Bras Pneumol.* 2003; 29(2):89-97.
- 5 – Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília. 2009. [citado 2016 mai 02]. 5 p. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/1339785771_Nota%20T%C3%A9cnica%20sobre%20as%20Mudan%C3%A7as%20no%20Tratamento%20da%20Tuberculose%20no%20Brasil%20para%20Adultos%20e%20Adolescentes%20-%20Vers%C3%A3o%202.pdf.
- 6 - Ribeiro, WA. Tuberculose: um perfil epidemiológico dos municípios de Belém e Ananindeua-PA no período de 2006 a 2008. *Rev. para. Med. Belém.* 2011; 25(1):1-7.
- 7 - Mahfuza Rifat , et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *Plos One.* Published. 2014; 9(8): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105214>
- 8 - Micheletti VC, Moreira JS, Ribeiro MO, Kritski AL, Braga JU. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis

Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. 2014; 40(2): 155-163. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200009>.

9 - Ferreira KR. A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente. [TESE]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. 2014.

10 - Coelho DM, Viana RL, Madeira CA, Ferreira LO, Campelo V. Perfil epidemiológico da tuberculose no Município de Teresina-PI, no período de 1999 a 2005. Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília. 2010; 19(1):33-42.

11 - Rocha DS; Adorno RC. Dropouts or discontinuity of the treatment of tuberculosis in Rio Branco, Acre. Saude soc., São Paulo. 2010; 21(1): 232-245. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902012000100022>

12 - Almeida MG, Barbosa DR, Almeida DF. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. Revista de epidemiologia e controle de infecção. 2013. 3 (4): 117-122. <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v3i4.3564>.

13 - Coelho AG, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli LW, 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000600009>.

14 - Coelho AGV. Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP), Brasil. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.

15 - Micheletti VC, Moreira JS, Ribeiro MO, Kritski AL, Braga JU. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. 2014; 40(2): 155-163. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200009>.

16 - Arbex MA, Varella MC, Siqueira HR, Mello FA. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2010; 36(5): 626-640. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>

17 – Medeiros JC, Medeiros EM, Maciel SS. Perfil Epidemiológico dos Clientes Portadores de Tuberculose Multirresistente Acompanhados no Ambulatório do Hospital Geral Otávio de Freitas em Recife, no Período de Janeiro de 2002 a Janeiro de 2007. Hist. enferm., Rev. Eletrônica. 2011; 2(1):121-136.

Capítulo 5:

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Primeiramente, realizou-se uma revisão integrativa de literatura acerca da efetividade do tratamento para TB-MR no Brasil, baseando-se na perspectiva de que para o sucesso ao combate e controle da doença é de extrema importância o desenvolvimento de tratamentos eficazes, uma vez que no Brasil no ano de 2010 houveram mudanças no tratamento para a tuberculose que era utilizado desde a década de 60. Observou-se que existem poucos assuntos relacionados à temática e os estudos encontrados baseavam-se somente nos aspectos epidemiológicos da doença e não avaliaram se o tratamento está ou não sendo efetivo, o que denota a extrema necessidade de trabalhos voltados para a temática em estudo.

Em seguida com a realização do estudo sobre a série histórica da TB-MR, identificou-se que os índices da doença no Pará no período de 2005 a 2010, com destaque aos índices, evoluiu de maneira satisfatória, mas no ano de 2014 houve o seu menor índice com 46,7% de casos de cura. Neste ano também houveram os maiores índices de abandono do tratamento (40%), o que sugere-se ser este o motivo da redução dos índices de cura. Um outro fato observado também foi, que fazendo um comparativo entre os períodos de 2005 a 2009 e de 2010 a 2014 com o intuito de avaliar a efetividade do tratamento em decorrência das alterações no tratamento para TB-MR no ano de 2010 pelo MS, a partir dos índices de cura, pode-se concluir que houve uma discreta melhora neste indicador, onde a média acumulada no período de 2005 a 2009 foi de 74,9% e no período de 2010 a 2014 foi de 76,8%. Tais resultados demonstram a necessidade de se investir mais em estudos voltados para a descoberta de novas drogas para o tratamento da TB-MR e com redução do tempo de tratamento da doença.

Com a pesquisa sobre a avaliação da evolução de pacientes com TB-MR atendidos em um centro de referência e da análise do perfil de resistência, foi possível observar a extrema necessidade do manejo adequado dos pacientes com TB sensível para que estes não evoluam e sejam focos de transmissão dos bacilos multirresistentes.

Para que os pacientes tenham suas necessidades atendidas segundo os princípios do SUS, o que realmente falta é colocar em prática estes princípios, destacando o que se refere à integralidade da assistência, pois os pacientes em estudo não tinham suas necessidades atendidas e muitos abandonavam o

tratamento, como alguns trabalhadores que abandonavam o tratamento para não parar de trabalhar e sustentar a sua família.

Outro ponto a destacar foram as limitações que o presente estudo enfrentou, como por exemplo a escassez de estudos sobre as temáticas abordadas, não somente em nosso Estado, mas a nível de Brasil, não permitindo em alguns momentos comparações dos resultados deste estudo com de outros autores.

Espera-se que com a realização deste estudo, os dados disponibilizados sejam utilizados pelos gestores para melhorar a qualidade assistencial ao paciente portador de TB-MR, desta forma, contribuindo para que esta doença seja controlada e quem sabe, até erradicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUBAKAR, Ibrahim et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. **The Lancet Infectious Diseases** , 2013, v. 13, n. 6, 529 – 539. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70030-6.

AL-HAJOJ S et al. Epidemiology of Antituberculosis Drug Resistance in Saudi Arabia: Findings of the First National Survey. **Antimicrob Agents Chemother.** 2013, v. 57, n. 5, 2161–2166. DOI: 10.1128 / AAC.02403-12.

ALMEIDA, Manoel Guedes de, BARBOSA, Débora Regina Marques, ALMEIDA, Dhony Ferraz da Silva. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. **Revista de epidemiologia e controle de infecção.**2013, v. 3, n. 4.

ALMEIDA, Nemésio Dario. Health in Brazil, Dilemmas and Challenges Faced by the Brazilian Public Health System. **Revista Psicologia e Saúde.** 2013, v. 5, n. 1.

BARBOSA, Isabelle Ribeiro; et al . Análise da Distribuição Espacial da Tuberculose na Região Nordeste do Brasil, 2005-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde.** Brasília. 2013, v. 22, n. 4.

BRASIL. **Diretrizes Brasileiras para Tuberculose.** II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Jornal da SBPT. 2004. 30: 24-38.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

_____. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** Brasília : Ministério da Saúde, 2011b.

_____. Ministério da Saúde. **Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais.** Brasília, 2014.

_____. Ministério da Saúde. **Manual do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.** Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>. 2016.

BUEHLER, Anna Maria et al . Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. **Rev. bras. ter. intensiva.** São Paulo. 2009, v. 21, n. 2 .

CASTRO, Ione Rodrigues. **Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos: Análise de casos em moradores do Recife.** 2010. 77 p. Dissertação (Mestrado). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife. 2010.

CECILIO, Hellen Pollyanna Mantelo; et al. Perfil das Internações e Óbitos Hospitalares por Tuberculose. **Acta Paulista de Enfermagem.** São Paulo (SP). 2013, v.26, n. 3.

CHIRINOS, Narda Estela Calsin; MEIRELLES, Betina Hörner Schindwein. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**. Santa Catarina (SC). 2011, v. 20, n. 3. 399-406.

COELHO, Andrea Gobetti Vieira. **Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP), Brasil**. 2014. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2014.

COELHO, Danieli Maria Matias et al. Perfil epidemiológico da tuberculose no Município de Teresina-PI, no período de 1999 a 2005. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília. 2010, v.19, n. 1, 33-42.

COX, Helen et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. **PLoS Med**. 2006; v. 3, n. 10, 384. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030384>

CRESPO, Antônio A; **Estatística Fácil**. 18º ed. São Paulo-Sp: Saraiva. 2002.

DALCOLMO, Margareth Pretti. **Considerações sobre a situação atual da produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil**. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2010. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70128-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70128-2)

EGRY, Emiko Yoshikawa; FONSECA, Rosa Maria Godoy Serpa da; OLIVEIRA, Maria Amélia de Campos. Ciência, Saúde Coletiva e Enfermagem: Destacando as Categorias Gênero e Geração na Episteme da Práxis. **Revista Brasileira de Enfermagem**. Brasília. 2013, v. 66, n. spe..

FARIAS, Sheila Nascimento Pereira et al. Integralidade no cuidado: estudo da qualidade de vida dos usuários com tuberculose. **Esc. Anna Nery**. 2013; v. 17, n. 4, 749-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1414-8145.20130020>

FERREIRA, Anna Carolina Galvão et al . 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**. São Paulo. 2013, v. 39, n. 1, 76-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100011>.

FERREIRA, Kuitéria Ribeiro **A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente**. São Paulo. 2014. 281 p. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2014.

FERREIRA, Kuitéria Ribeiro et al. Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis In a Reference Center: Sociodemographic and Clinical-Epidemiological Profile. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. São Paulo. 2011, v. 45 n. spe. 2.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro, 2008

GANDHI NR et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet Infect Dis**. 2010; 375: 1830–43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60410-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60410-2)

GARRIDO, Marlucia Silva et al. Primary Multidrug-Resistant Tuberculosis and Its Control Implications in the State of Amazonas, Brazil: Report of 3 Cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba. 2012, v. 45, n. 4, 530-532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000400024>.

HOCHMAN, Bernardo et al . Desenhos de pesquisa. **Acta Cir. Bras**. São Paulo. 2005. v. 20, supl. 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>.

INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA. **Desafios da Tuberculose Diante da Resistência Microbiana**. Revista de Saúde Pública. São Paulo, v. 45, n. 5, 2011. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt .

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. **Relatório de Pesquisa Governança Metropolitana no Brasil: Caracterização e Quadros de Análise Comparativa da Governança Metropolitana no Brasil: arranjos institucionais de gestão metropolitana (Componente 1)**. 2015. Disponível em <http://www.ipea.gov.br/redeipea/images/pdfs/governanca_metropolitana/rel_1_1_rm_belem.pdf>.

KRITSKI, Afrânio Lineu. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. **J. bras. pneumol**. São Paulo. 2010, v. 36, n. 2, p. 157-158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200001>.

LATRILHA, Fábio Oliveira. **Transmissão e Prevalência da Resistência de *Mycobacterium tuberculosis*, após a Implantação do DOTS, no Município de Guarulhos no Período de 2007 a 2011**. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-graduação em ciências da coordenadoria de controle das doenças da secretaria do Estado de Saúde de São Paulo, São Paulo. 2014.

LEAL, Mariana Bertol; CAMARGO JUNIOR, Kenneth Rochel de. **Saúde Coletiva em Debate: Reflexões Acerca de um Campo em Construção**. **Interface**. Botucatu. 2012, v. 16, n. 40. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-32832012000100005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 de fevereiro de 2014.

MACEDO, Maíra Bidart et al. **Ensaio do Nitrato Redutase Utilizando Nitrato de Sódio para a Detecção Rápida da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos**. Brazilian Journal of Microbiology, São Paulo, v 43, n.3, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822012000300019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 de fevereiro de 2014.

MENSCHHEIN, Caroline Liana; SANDIN, Gilberto Ramos; SAKAE, Thiago Mamoru. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no Estado de Santa

Catarina entre 2004 e 2008. **Revista Arquivos Catarinenses de Medicina**. 2009, v. 38, n.4: 81-88.

MEDEIROS, Julius Cezar de Melo; MEDEIROS, Eduardo de Melo; MACIEL, Shirley Suely Soares Veras. Perfil Epidemiológico dos Clientes Portadores de Tuberculose Multirresistente Acompanhados no Ambulatório do Hospital Geral Otávio de Freitas em Recife, no Período de Janeiro de 2002 a Janeiro de 2007. **Revista História De Enfermagem**. 2011, v. 2, n. 1, 121-136. Disponível em <<http://www.here.abennacional.org.br/here/n3vol1artigo8.pdf>>

NOGUEIRA, Jordana de Almeida; MARQUES, Rosa Rita da Conceição, SILVA, Tatiana Rodrigues et al. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. **Rev. Eletr. Enf.** 2008, V. 10, N. 4, 979-89. Disponível em <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a11.htm>>.

MELO, Fernando Augusto Fiuza de. **A Experiência Brasileira no Controle da Multidroga-Resistência**. São Paulo, v. 7, n. 75, 2011. Disponível em <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/bepa75_mr.pdf>. Acesso em 18 de fevereiro de 2014.

MICHELETTI, Vania Celina Dezoti et al. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. **J. bras. pneumol.** 2014; 40(2): 155-163. <https://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000200009>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DE MOÇAMBIQUE. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Tuberculose Resistente e Multidroga Resistente**. Moçambique. 2009.

MOONAN, Patrick K et AL. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases** 2013, v. 13, n. 9: 777-784.

NOËL, François. **Eficácia, Efetividade e Eficiência de um fármaco**. Instituto Virtual de Fármacos do Estado do Rio de Janeiro. Ano II, 16 de ago de 2006 (ON-LINE). Disponível em: <http://www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/ivfonline/edicao_0033/terminologia.html> Acesso em 24 de junho de 2016.

OLIVEIRA, Marco Aurélio Pinho de; PARENTE, Raphael Câmara Medeiros. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. **Bras. J. Video-Sur**, 2010, v. 3, n. 4: 176-180.

ONU. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **Relatório alerta que 3 milhões de pessoas ainda não acessam tratamento contra tuberculose**. Disponível em <<http://www.onu.org.br/relatorio-alerta-que-3-milhoes-de-pessoas-ainda-nao-acessam-tratamento-contra-tuberculose/>>. Acesso em 30 de julho de 2016

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Casos de MDR-TB Estimados Entre os Casos Notificados de Tuberculose Pulmonar**. 2014. Disponível em <http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=1364>. Acesso em 20 de fevereiro de 2014.

PINHEIRO R. **Práticas de saúde e integralidade: as experiências inovadoras na incorporação e desenvolvimento de novas tecnologias assistenciais de atenção aos usuários no SUS**. Ministério da Saúde; 2002. p. 15, Brasília (DF).

PRODANOV, C.C., Pesquisa científica. In: **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas do trabalho científico e do trabalho acadêmico**. 2 ed. Novo Hamburgo: Feevale. 2013.

Região Metropolitana e Municípios do Interior do Estado de Pernambuco. 2010.

ROCHA, Jorge Luiz da et al . **Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos**. Revista Pulmão RJ, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, 2008. Disponível em <<http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/8.pdf>>. Acesso em 16 fevereiro de 2014.

SANT'ANNA, Cynthia Fontella; et al. **Determinantes Sociais de Saúde: Características da Comunidade e Trabalho das Enfermeiras na Saúde da Família**. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Porto Alegre. 2010, v. 31, n. 1. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v31n1/a13v31n1.pdf>>. Acesso em Acesso em 17 de fevereiro de 2014.

SAVIOLLI, Marcia Telma; et al. **Tuberculosis With Extensive Resistance to Drugs In a Tuberculosis Reference Center In São Paulo, Brazil**. Chest Meeting, Califórnia, v. 136, n. 4, 2009. Disponível em <<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1095473>>. Acesso em 16 de fevereiro de 2014.

SCATENA, Lúcia Marina et al . **Dificuldades de acesso a serviços de saúde para diagnóstico de tuberculose em municípios do Brasil**. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 43, n. 3, 2009. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000300001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 16 de fevereiro de 2014.

THE LANCET INFECTIOUS DISEASES. Tuberculosis reaches new milestones, good and bad. The Lancet Infectious Diseases, **The Lancet Infectious Diseases**. 2015, v. 15, n. 10: 1193-1202. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00062-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00062-6)

TOVAR-CUEVAS, Luis Miguel; ARRIVILLAGA-QUINTERO, Marcela. VIH/SIDA y Determinantes Sociales Estructurales en Municipios Del Valle Del Cauca-Colombia. **Revista Gerencia y Políticas de Salud**, Bogotá, v. 10, n. 21, 2011. Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-70272011000200008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 18 de fevereiro de 2016.

VASCONCELOS, Karla Anacleto de; et al. **Avaliação Audiométrica de Patients Los Tratamento de Para Tuberculose Pulmonar**. Jornal Brasileiro de

Pneumologia, São Paulo, v. 38, n. 1, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000100012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 de fevereiro de 2014.

VIEIRA, Rafael da Cruz Araújo; et al . **Perfil Epidemiológico dos Casos de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos do Espírito Santo**. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 10, n. 1, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 18 de fevereiro de 2014.

WALKER Timothy M et al, 2015. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**. 2015, v. 15, nr.10: 1193-1202.

WALLIS, Robert et al. Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. **The Lancet Infectious Diseases**. 2016, v. 16, nr.4: 34-46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report** [homepage on the Internet]. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html .

ZELLE, Mafalda Van et al. **Multidrug Resistant Tuberculosis Diagnosed by Synovial Fluid Analysis**. **Portuguese Journal of Pneumology**. 2012, v. 18, n. 5, 2012.

ZUMLA Al et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. **The Lancet Infect Dis**. 2014; 14 : 327-340.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MESTRADO EM SAÚDE, AMBIENTE E SOCIEDADE NA AMAZÔNIA**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa **Avaliação da Evolução de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014**, de autoria da pesquisadora mestrandia Paula Sousa da Silva Rocha e tem como orientador da pesquisa o Dr. Marcos Valério dos Santos. O objetivo desta pesquisa é avaliar a evolução dos pacientes portadores da TB-MR após a mudança no esquema de tratamento a partir do ano de 2010.

Após a sua aceitação em participar deste estudo, iremos agendar um encontro marcado previamente por telefone, conforme conveniência de todos (as) os (as) participantes e o mesmo ocorrerá para a leitura e após a explicação dos objetivos da presente pesquisa, a sua assinatura neste documento.

Informamos, ainda, que lhe são assegurados:

- O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração;
- O acesso a qualquer momento às informações e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para resolver dúvidas que possam ocorrer;
- A garantia de anonimato e sigilo e, para tal, não serão divulgadas quaisquer informações que possam identificá-lo (a) ou que estejam relacionados com sua intimidade, onde seus dados serão coletados como anônimos.
- A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, durante o andamento da pesquisa, sem que isto lhe traga prejuízo na instituição e toda informação coletada lhe será devolvida;
- Os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa e guardados por cinco anos e depois serão inutilizados;

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos de gradações e avaliamos como risco do estudo para os pesquisadores e a comunidade científica: de não alcançar um número de pesquisados suficientes, ocasionando uma amostra não significativa.

Os benefícios, em contrapartida são variados, pois através do estudo poderemos compreender se o novo tratamento instituído pelo MS em 2010 para TB-MR está tendo efetividade, contribuindo para o controle e melhoria do tratamento/cura da doença. Poderemos também identificar o perfil social e epidemiológico dos pacientes e de que forma estas características estão contribuindo para a disseminação da doença em nosso Estado.

Vale ressaltar que os resultados da pesquisa serão analisados e publicados em revistas e congressos científicos.

Se você tiver dúvidas e desejar esclarecimentos sobre a pesquisa poderá fazer contato com pesquisadora: Paula Sousa da Silva Rocha (91)98880-5313 e com o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) da Universidade Federal do Pará, Cidade Universitária Professor José da Silveira Netto (Guamá) ou pelo telefone (91) 3201-7735 .

Consentimento Pós-Infomação

Eu, _____, fui informado sobre o que as pesquisadoras querem fazer e porque precisam da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelas pesquisadoras, ficando uma via com cada parte envolvida.

Data: ___/ ___/ _____

Assinatura do participante
Responsável

Assinatura do Pesquisador (a)

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados clínico-epidemiológicos

a) Informações do paciente	Nr.	Prontuário:
1.	Iniciais do nome: _____	
2.	Sexo: 1 – feminino 2 – Masculino	
3.	Idade: _____	
4.	Endereço: _____	
5.	Cidade: _____	
6.	Raça / cor: 1 – Branco 2 – Preto 3 – Pardo 4- Amarelo 5 – Indígena	
7.	Estado Civil: 1- Solteiro 2 – Casado/união estável 3 - Separado/divorciado 4 – Viúvo	
8.	Nível de escolaridade: 1 – Sem escolaridade 2 – Ensino fundamental incompleto (1ª fase) 3 - Ensino fundamental completo (1ª fase) 4 - Ensino fundamental incompleto (2ª fase) 5 - Ensino fundamental completo (2ª fase) 6 - Ensino médio incompleto 7 - Ensino médio completo 8 - Ensino superior incompleto 9 - Ensino superior completo	
9.	Situação Empregatória: 1 – Desempregado 2 – Empregado 3 – Autônomo 4 – Do lar 5 – Estudante 6 – Aposentado 7 – Afastado	
10.	10.1 - Local onde habita: 1 – Casa 2 – Instituição (lar, abrigo, presídio) 3 – Morador de rua 10.2 - Reside com quantas pessoas: _____	
11.	Zona: 1 – Urbana 2 – Rural 3 – Não Informado	

b) Informações Acerca da Doença	
12.	Quando começou a sentir os primeiros sintomas procurou qual serviço de saúde: 1 – UBS 2 – PSF 3 – Nasf 4 – Hospital 5 - Outros _____
13.	Faz Uso de Bebida Alcoólica: 1 – Sempre 2 – As vezes 3 – Quase nunca 4 - Nunca
14.	Faz uso de Cigarro: 1 – Sempre 2 – As vezes 3 – Quase nunca 4 - Nunca
15.	Fez algum tratamento prévio para TB: 1 – Sim 2 – Não 3 – Não Informado
16.	Forma clínica da TB: 1 – Pulmonar 2 – Extrapulmonar
17.	Quanto tempo depois de diagnosticado a TB foi dado o diagnóstico para a TB-MR: _____
18.	Em qual serviço de saúde foi dado o diagnóstico para TB-MR _____
19.	Quais exames realizados: 1 – Baciloscopia 2 – PPD 3 – Raio-X 3 – Biópsia 4 – Cultura de escarro 5- Anti-HIV 6 – Outros: _____
20.	Quanto tempo depois de ter recebido o diagnóstico de TB-MR se deu o início do tratamento:
21.	Tipo de caso: 1 – Novo (TB-MR primária) 2 – Falência do esquema básico (TB-MR secundária)
22.	Co-Infecção pelo HIV: 1 – Sim 2 – Não
23.	Co-morbidades associadas à TB-MR: 1 – Não 2 – Sim. Quais: _____ _____ _____
24.	Tempo de tratamento medicamentoso para TB-MR: _____

25.	Quais medicamentos utilizados: _____
26.	TB-MR cavitária? _____
27.	Apresentou Efeitos adversos ao esquema de tratamento? 1 – Sim 2 – Não Quais: _____
28.	Tipo de alta recebida para TB-MR: 1 – Cura 2 – Abandono 3 – Transferência 4 – Óbito 5 – Mudança de diagnóstico

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde - ICS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014.

Pesquisador: Paula Sousa da Silva Rocha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47263615.2.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.259.706

Apresentação do Projeto:

A Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) é um grande desafio a ser enfrentado pela saúde pública, tanto pelo seu difícil tratamento e controle como também pelo grande número de pessoas portadoras do bacilo onde, segundo a OMS, no ano de 2010 cerca de 650.000 pessoas foram acometidas em todo o mundo (HAJOJ et al; 2013). A efetividade do tratamento atualmente padronizado pelo MS é de cerca de 60%, bem abaixo do que é considerado ideal para o sucesso de qualquer tipo de farmacoterapia. No ano de 2010 o Ministério da Saúde determinou modificações no esquema que foi preconizado na década de 80, onde após a realização de inquéritos nacionais de padrões de resistência à fármacos apresentados pelos pacientes, observou-se um aumento no número de casos de resistência primária à isoniazida e a rifampicina. O estudo tem por objetivo avaliar a evolução clínica dos pacientes portadores de TB-MR no Estado do Pará tratados em um centro de referência, entre os anos de 2010 a 2014 após a implementação do novo esquema de tratamento. Trata-se de uma pesquisa analítica, descritiva, retrospectiva e de abordagem quantitativa onde será utilizado um formulário para a coleta dos dados em prontuários de pacientes tratados no período do estudo no Hospital Universitário João de Barros Barreto, que é referência para este tipo de tratamento no Estado do Pará.

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 1.259.706

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução clínica dos pacientes acometidos pela Tuberculose resistente a múltiplos fármacos no Estado do Pará, atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Objetivo Secundário:

Traçar o perfil social, epidemiológico e clínico dos pacientes com diagnóstico de TBMR atendidos pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em Belém do Pará no período em estudo; identificar o padrão de resistência às drogas utilizadas no tratamento para a TB-MR e verificar se o programa de controle à tuberculose multirresistente no Estado está atingindo as metas de cura propostas pelo Ministério da Saúde (cura de 85%), após a implementação em 2010 do novo esquema de tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que permeiam esta pesquisa são: os dados dos prontuários dos pacientes terem suas informações reveladas e para se minimizar este risco os dados serão coletados como anônimos, e a de não se alcançar um número de pesquisados suficientes e ocasionando uma amostra não significativa.

Benefícios:

Os benefícios, em contrapartida são variados, pois através do estudo poderá compreender se o tratamento instituído pelo MS para TB-MR está realmente atingido seu objetivo através da análise da sua efetividade e caso contrário, qual a dosagem recomendada para que o país obtenha sucesso no tratamento/cura da doença. Poderemos também identificar o perfil social e epidemiológico dos pacientes e de que forma estas características estão contribuindo para a disseminação da doença. Diante do exposto, em uma análise final, o maior benefício do estudo será gerar conhecimento para a comunidade científica através da publicação dos resultados desta pesquisa em formato de artigo em um periódico a definir e a promoção de ações de educação continuada do grupo analisado, favorecendo a agregação de novos conhecimentos e práticas profissionais no combate à tuberculose multirresistente em nossa sociedade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo apresentado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/**



Continuação do Parecer: 1.259.706

do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados contemplam os sugeridos pelo Sistema CEP/CONEP.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_414280.pdf	10/07/2015 23:04:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/07/2015 23:02:08		Aceito
Outros	carta de aceite HJBB.pdf	10/07/2015 22:35:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Multirresistente (TBMR) no Estado do Pará.doc	10/07/2015 22:34:48		Aceito
Outros	Aceite orientador.pdf	24/06/2015 16:36:50		Aceito
Outros	Termo de compromisso do pesquisador.pdf	24/06/2015 16:36:09		Aceito
Outros	Encaminhamento ao CEP.pdf	24/06/2015 16:35:01		Aceito
Outros	Isenção de ônus.pdf	24/06/2015 16:34:17		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	24/06/2015 16:26:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARÁ - ICS/



Continuação do Parecer: 1.259.706

BELEM, 06 de Outubro de 2015

Assinado por:
Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

ANEXO B – Parecer do Hospital Universitário João de Barros Barreto

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará nos Anos de 2010 a 2014.

Pesquisador: Paula Sousa da Silva Rocha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47263615.2.3001.0017

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.338.289

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa transversal, descritiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados presentes em prontuários de pacientes atendidos no HUIBB entre os anos de 2010 a 2014, após a implementação do novo esquema no Brasil no ano de 2010 para o tratamento da tuberculose clássica e para suas demais formas. Fará parte do estudo 50 prontuários de pacientes cadastrados e em tratamento no HUIBB com diagnóstico para TB-MR e que estiveram em tratamento no ambulatório durante os anos de 2010 a 2014. Os dados serão coletados através de um formulário, dividido em duas partes: a primeira com informações acerca do paciente (dados pessoais e dados socioeconômicos) e a segunda contendo informações acerca da doença (histórico da doença, forma clínica, exames e informações sobre a TB-MR). O consentimento livre e esclarecido será obtido através da assinatura do TCLE (APÊNDICE C). Por se tratar de dados retrospectivos constantes em prontuários, o participante será comunicado acerca da solicitação através de carta ou por contato telefônico, e após a explicação dos objetivos do estudo e a finalidade dos resultados, será solicitada a autorização de acesso aos dados constantes em seu prontuário. A participação dos sujeitos será de caráter voluntário e com a garantia de confidencialidade de suas informações.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 1.338.289

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução clínica dos pacientes acometidos pela Tuberculose resistente a múltiplos fármacos no Estado do Pará, atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Objetivo Secundário:

Traçar o perfil social, epidemiológico e clínico dos pacientes com diagnóstico de TBMR atendidos pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em Belém do Pará no período em estudo; identificar o padrão de resistência às drogas utilizadas no tratamento para a TB-MR e verificar se o programa de controle à tuberculose multirresistente no Estado está atingindo as metas de cura propostas pelo Ministério da Saúde (cura de 85%), após a implementação em 2010 do novo esquema de tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que permeiam esta pesquisa são: os dados dos prontuários dos pacientes terem suas informações reveladas e para se minimizar este risco os dados serão coletados como anônimos, e a de não se alcançar um número de pesquisados suficientes e ocasionando uma amostra não significativa.

Benefícios:

Os benefícios, em contrapartida são variados, pois através do estudo poderá compreender se o tratamento instituído pelo MS para TB-MR está realmente atingido seu objetivo através da análise da sua efetividade e caso contrário, qual a dosagem recomendada para que o país obtenha sucesso no tratamento/cura da doença. Poderemos também identificar o perfil social e epidemiológico dos pacientes e de que forma estas características estão contribuindo para a disseminação da doença. Diante do exposto, em uma análise final, o maior benefício do estudo será gerar conhecimento para a comunidade científica através da publicação dos resultados desta pesquisa em formato de artigo em um periódico a definir e a promoção de ações de educação continuada do grupo analisado, favorecendo a agregação de novos conhecimentos e práticas profissionais no combate à tuberculose multirresistente em nossa sociedade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Poderá gerar conhecimento para a comunidade científica através da publicação dos resultados desta pesquisa.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 1.338.289

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados.

Recomendações:

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá também ser informado ao CEP:

Relatório Semestral;

Relatório Final;

Envio de Relatório de Cancelamento;

Envio de Relatório de Suspensão de projeto;

Comunicação de Término do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo aprovado para ser desenvolvido no serviço de Divisão de Arquivo Médico e Estatístico- DAME da Instituição Coparticipante Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Além de apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; de elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Cabe ainda ao pesquisador:

1- desenvolver o projeto conforme delineado;

2- Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa. Os relatórios deverão ser inseridos no Sistema Plataforma Brasil pelo ícone "Inserir Notificação" disponível para projetos aprovados.

3- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP, a qualquer momento;

4- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 05 anos após o término da pesquisa;

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 1.338.289

5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;

6- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_414280.pdf	10/07/2015 23:04:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/07/2015 23:02:08		Aceito
Outros	carta de aceite HJBB.pdf	10/07/2015 22:35:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Avaliação da Evolução Clínica de Pacientes Portadores de Tuberculose Multirresistente (TBMR) no Estado do Pará.doc	10/07/2015 22:34:48		Aceito
Outros	Aceite orientador.pdf	24/06/2015 16:36:50		Aceito
Outros	Termo de compromisso do pesquisador.pdf	24/06/2015 16:36:09		Aceito
Outros	Encaminhamento ao CEP.pdf	24/06/2015 16:35:01		Aceito
Outros	Isenção de ônus.pdf	24/06/2015 16:34:17		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	24/06/2015 16:26:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 25 de Novembro de 2015

Assinado por:
João Soares Felício
(Coordenador)

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 1.338.289

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO C – Comprovante de Submissão e Aceite do Manuscrito 2 na Revista Brasileira de Epidemiologia e Controle de Infecção

31/07/2016

#7691 Avaliação

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção

PUBLICAÇÃO OFICIAL DO NÚCLEO HOSPITALAR DE EPIDEMIOLOGIA DO HOSPITAL SANTA CRUZ & PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA DA UNISC

ISSN 2238-3360




Sumários.ORG e-revist@s

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS NORMAS
PARA AUTORES HOSPITAL SANTA CRUZ FACEBOOK PPGPS - PROMOÇÃO DA SAÚDE SUBMISSÕES
ONLINE

Capa > Usuário > Autor > Submissões > #7691 > Avaliação

#7691 Avaliação

RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO

Submissão

Autores Paula Sousa da Silva Rocha, Marcos Valério Santos da Silva, Marcieni Ataíde de Andrade 
Título Série Histórica da Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Estado do Pará, Brasil, 2005- 2010.
Seção ARTIGO ORIGINAL
Editor Lia Possuelo 

Avaliação

Rodada 1

Versão para avaliação	7691-33844-1-RV.DOCX	2016-06-06
Iniciado	2016-06-08	
Última alteração	2016-07-19	
Arquivo enviado	Avaliador B 7691-34228-2-RV.DOCX	2016-06-23
	Avaliador B 7691-34228-3-RV.DOCX	2016-06-23

Decisão Editorial

Decisão Aceitar 2016-07-29

Notificar editor Comunicação entre editor/autor  2016-07-29

Versão do editor [7691-33849-1-ED.DOCX](#) 2016-06-06

Versão do autor [7691-33855-1-ED.DOCX](#) 2016-06-05 [EXCLUIR](#)
[7691-33859-2-ED.DOCX](#) 2016-07-27 [EXCLUIR](#)

Transferir Versão do Autor Nenhum arquivo selecionado



Esta obra está licenciada com uma Licença [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](#).



Disponibilidade para depósito: permite o depósito das versões pré-print e pós-print de um artigo

IDIOMA

Seleção o idioma
[Português \(Brasil\)](#) ▼

USUÁRIO

Logado como:
paulatuc

- [Meus periódicos](#)
- [Perfil](#)
- [Sair do sistema](#)

AUTOR

Submissões

- [Ativo \(1\)](#)
- [Arquivo \(0\)](#)
- [Nova submissão](#)

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Escopo de Busca

Todos ▼

Procurar

- [Por Edição](#)
- [Por Autor](#)
- [Por Título](#)
- [Outras revistas](#)

INFORMAÇÕES

- [Para leitores](#)
- [Para Autores](#)
- [Para Bibliotecários](#)

TAMANHO DE FONTE

[OPEN JOURNAL SYSTEMS](#)

[Ajuda do sistema](#)

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção - ISSN 2238-3360

Hospital Santa Cruz
Núcleo de Epidemiologia Hospitalar/Comissão de Controle de Infecção
Rua Fernando Abbott, 174
Santa Cruz do Sul - RS - Brasil

ANEXO D – Comprovante de Submissão do Manuscrito 3 na Revista Brasileira de Epidemiologia

22/06/2016

ScholarOne Manuscripts



Revista Brasileira de Epidemiologia

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Revista Brasileira de Epidemiologia

Manuscript ID

RBEPID-2016-0009

Title

Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos – Amazônia - Brasil.

Authors

Rocha, Paula

Silva, Marcos

Andrade, Marcieni

Date Submitted

22-Jun-2016

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)