



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CURSO DE ENFERMAGEM

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA TUBERCULOSE
DROGARRESISTENTE NO ESTADO DO MARANHÃO**

São Luís
2017

MARCO VINICIUS SILVA MARQUES

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA
TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DO
MARANHÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para
obtenção do título de Bacharel em Enfermagem

Orientadora: Profª Drª Arlene de Jesus Mendes Caldas

**São Luís
2017**

MARQUES, MARCO VINICIUS SILVA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DO MARANHÃO / MARCO VINICIUS SILVA MARQUES. - 2017.

45 f.

Orientador(a): ARLENE DE JESUS MENDES CALDAS.

Monografia (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, UFMA BACANGA SÃO LUIS, 2017.

1. Clínico- epidemiológico. 2. Tuberculose. 3. Tuberculose drogarresistente. I. CALDAS, ARLENE DE JESUS MENDES. II. Título.

MARCO VINICIUS SILVA MARQUES

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA TUBERCULOSE
DROGARRESISTENTE NO ESTADO DO MARANHÃO**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao
Curso de Enfermagem da Universidade Federal do
Maranhão para obtenção do título de Bacharel em
Enfermagem

Aprovada em _____/_____/ de 2017 Nota: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Arlene de Jesus Mendes Caldas (Orientadora)

DOUTORA EM PATOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Prof^ª Elza Lima da Silva

DOUTORA EM FISIOPATOLOGIA CLÍNICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Prof^ª Pollyanna da Fonseca Silva Matsuoka

MESTRE EM SAÚDE COLETIVA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

**São Luís
2017**

AGRADECIMENTOS

A Deus por guardar a minha vida e a minha família, pela sua bondade e misericórdia que cuida de nós sempre.

A Universidade Federal do Maranhão pela oportunidade de acesso ao conhecimento.

A minha família, Marco Antonio, Denilsa e Daniel, pelo apoio, compreensão, por estar presente nos momentos que eu mais precisei.

A minha orientadora, Prof^a Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas, por acreditar no meu potencial, pela paciência, pelas orientações e pelo apoio que foram de grande aprendizado.

Aos meus amigos Vanessa Jacinto, Thalysya Lima e Jean Soares que sempre estiveram comigo nos momentos alegres e permaneceram nos difíceis.

RESUMO

Introdução: A tuberculose continua a se destacar como uma grande preocupação para a saúde global. É vista como uma "calamidade negligenciada" e ainda não solucionada em pleno século XXI. A doença é responsável pela segunda principal causa de morte por doença infecciosa no mundo, perdendo somente para o HIV. O surgimento da resistência aos tuberculostáticos é considerado pela Organização Mundial da Saúde e organizações parceiras, um dos grandes desafios para o controle da doença no mundo. **Objetivos:** Descrever as características clínico-epidemiológico de TB drogarresistente no Estado do Maranhão. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo retrospectivo e descritivo, com os casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) no Estado do Maranhão ocorridos entre 2000 a 2013. A população do estudo inclui a totalidade dos casos de TBDR residentes no Estado durante o período estudado. Os dados foram coletados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) do Ministério da Saúde e do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) da vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão. As variáveis utilizadas no estudo foram: sexo, idade, raça/cor, escolaridade em anos de estudo, ocupação, procedência, tipo de entrada, forma clínica, local de contágio, regime de tratamento, tratamento anterior, tipo de resistência, padrão de resistência. As análises descritivas (frequência absoluta e relativa) foram realizadas no programa STATA, versão 11.0. **Resultados:** Observou-se predominância do sexo masculino (59,7%), na faixa etária entre 20 a 39 anos (48,6%), de cor/raça parda (52,1%), escolaridade <8 anos de estudo (61,8%), de trabalhadores autônomos (18,0%), procedentes de municípios do interior do Estado (21,5%). A predominância foi de casos novos (85,4%), da forma clínica pulmonar (97,2%), do contágio social (14,6%), do regime de tratamento TB-MDR (79,9%), de tratamentos anteriores de 2 a 3 (59,7%). Quanto à resistência, houve predominância, da resistência adquirida (89,6%), e do padrão de multirresistência (81,3%). A mais elevado padrão de resistência foi registrado para isoniazida (90,3%) e rifampicina (86,8%), seguido por Etambutol (38,2%) e estreptomicina (29,1%). **Conclusão:** O percentual de casos de TB-MDR e a resistência adquirida refletem a fragilidade da atenção ao doente de TB em ações que perpassam pela prevenção, detecção e acompanhamento dos casos.

Palavras-chave: Tuberculose. Tuberculose drogarresistente. Clínico- epidemiológico.

ABSTRACT

Introduction: The tuberculosis continues to stand out as a major concern for global health. It is seen as a "neglected calamity" and not yet resolved in the 21st century. The disease is responsible for the second leading cause of death from infectious disease in the world, second only to HIV. The emergence of resistance to tuberculostatics is considered by the World Health Organization and partner organizations, one of the great challenges for the control of the disease in the world.. **Main goals:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of TB resistant to drugs in the state of Maranhão from 2000 to 2013; • To describe the resistance profile to TB treatment. **Methodology:** This is an epidemiological study, retrospective and descriptive, with cases of tuberculosis resistant to drugs (TBDR) in the State of which occurred between 2000 and 2013. The study population includes all cases of TBDR resident in the State during the study period. Data were collected in the Information System of Tuberculosis Special Treatments (SITETB) of the Ministry of Health and Notifiable Diseases Information System (SINAN) epidemiological surveillance of the Secretary of State of Maranhão Health. The variables used in the study were: sex, age, race / color, schooling in years of study, occupation, origin, type of entry, clinical form, site of infection, treatment regimen, previous treatment, type of resistance, resistance pattern. The descriptive statistics (absolute and relative frequency) were performed in STATA version 11.0. **Results:** It was observed the prevalence of males (59.7%), age between 20 to 39 years (48.6%), color / brown breed (52.1%), schooling <8 years of schooling (61, 8%), of self-employed workers (18.0%), procedural of municipalities of the interior of the State (21.5%). The predominance of new cases (85.4%), pulmonary clinical form (97.2%), social contagion (14.6%), and treatment of TB 2 to 3 (59.7%). There was a predominance of acquired resistance (89.6%) and of the multiresistance pattern (81.3%). (86.8%), followed by Etambutol (38.2%) and streptomycin (29.1%). The highest standard was recorded for the exemption (90.3%) and rifampicin (86.8%). **Conclusion:** The percentage of cases of MDR-TB and acquired resistance reflect the fragility of attention to TB patient actions that pervade the prevention, detection and monitoring of cases.

Descriptors: Tuberculosis. Tuberculosis resistant to drugs. Clinical and epidemiological.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Geral	10
2.2	Específicos	10
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Tuberculose no mundo	11
3.2	Tuberculose nas Américas	12
3.3	Tuberculose no Maranhão	14
3.4	Aspectos clínicos, diagnósticos e tratamentos	14
3.5	Tuberculose drogarresistente	20
4	METODOLOGIA	24
4.1	Tipo de estudo	24
4.2	Local e período do estudo	24
4.3	População	24
4.4	Definições utilizadas no estudo	24
4.5	Coleta de dados	25
4.6	Análise dos dados	25
4.7	Aspectos éticos	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	ANEXO	45

1 INTRODUÇÃO

A maioria dos casos de multirresistência no mundo é adquirida por tratamentos irregulares e abandono do tratamento. Essa resistência além de associada à ocorrência de tratamentos que não foram bem conduzidos seja por fatores ligados aos serviços de saúde, está também ligada a fatores relacionados ao próprio doente, como comorbidades, a associação com o HIV, o uso de drogas ilícitas e o alcoolismo, que está cada vez mais presente, o que requer estratégias cada vez mais diferenciadas, visto que os pacientes colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, que poderão causar uma doença de difícil cura, pelo menos até que novos medicamentos sejam disponibilizados, (CAMINERO, 2003; BRASIL 2011).

O fenômeno da resistência bacilar foi identificado na década de 1940, com a descoberta da estreptomicina e o seu uso no tratamento da tuberculose. Desde a introdução da rifampicina aos esquemas terapêuticos no final da década de 1970, tem sido verificado em todo o mundo a incidência crescente de tuberculose multirresistente. Esse surgimento da resistência simultânea tanto à rifampicina quanto à isoniazida, é considerado pela Organização Mundial da Saúde e organizações parceiras, um dos grandes desafios para o controle da doença no mundo, pois se trata da resistência aos dois mais importantes medicamentos disponíveis para o tratamento da TB (BRASIL, 2011).

Tem sido verificado também em diferentes regiões do mundo a ocorrência da resistência extensiva após a identificação de bacilos extensivamente resistentes - XDR (extensive drug-resistant). Esse fenômeno ocorre naturalmente pelo mecanismo de mutação genética do *Mycobacterium tuberculosis*, no seu processo de multiplicação, principalmente em ambientes com condições favoráveis de nutrição, oxigenação e pH, tal qual ocorre no interior da cavidade pulmonar (BRASIL, 2011).

Os bacilos mutantes originados de uma mesma colônia se comportam como resistentes a um ou mais tuberculostáticos, o que pode levar ao desenvolvimento de bacilos extensivamente resistentes. Constituído-se um problema relevante para a saúde pública considerando que o portador do *M.tuberculosis* resistente tem o potencial de transmissibilidade semelhante aos portadores de bacilos sensíveis, porém com a reduzida possibilidade de cura, além das lesões pulmonares que causam intenso sofrimento humano pelo comprometimento da função pulmonar, elevando a mortalidade (SIQUEIRA, 2009).

Através do interesse pela temática desse estudo com a participação nas práticas da disciplina de Enfermagem, Doenças Transmissíveis, no Hospital Universitário da

Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) – Unidade Presidente Dutra, percebeu-se um número considerável de pacientes com tuberculose, que haviam iniciado o tratamento repetidamente, por conta da tuberculose resistente às drogas do tratamento. Diante do exposto, justifica-se a realização do presente estudo. Tem-se como objeto de estudo “As características clínico-epidemiológicas da tuberculose drogarresistente no estado do Maranhão”, e como pergunta: Qual o perfil clínico-epidemiológico da tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão?

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

Descrever as características clínico-epidemiológicas da tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão

2.2 Específicos:

- Identificar os aspectos sóciodemográficos dos casos de tuberculose drogarresistente;
- Identificar os aspectos clínico-epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente;
- Identificar o perfil de resistência dos casos de tuberculose drogarresistente;

3 Revisão de Literatura

3.1 Tuberculose no mundo

A tuberculose existe desde a antiguidade. Lesões ósseas e deformidades identificadas em esqueletos de múmias egípcias há aproximadamente 5.000 anos antes de Cristo são sinais sugestivos da doença. Foi citada na Grécia antiga, e também entre os romanos. Alcançou notoriedade na Itália entre os séculos XIV e XV e ficou conhecida como a “Peste Branca” que atingiu impiedosamente a Europa ocidental no século XVIII. Através dos povos que levavam ou entravam em contato com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), a doença avançou, se espalhando pelo mundo afora (ROSEMBERG, 1999; KRITSKI, 2000, WHO, 2001; MACIEL, 2010).

Atualmente, a TB ainda se destaca como uma grande preocupação para a saúde global. É vista como uma "calamidade negligenciada" e ainda não solucionada em pleno século XXI. A doença é responsável pela segunda principal causa de morte por doença infecciosa no mundo, perdendo somente para o HIV (GUIMARÃES, 2012; WHO, 2012).

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) preveem que cerca de cem milhões de pessoas sejam infectados pelo MTB com prevalência de quase dois milhões de doentes. Estima-se um aumento de 10% a cada ano somente na África devido a co-infecção com o HIV. Dentre os infectados, oito milhões desenvolverão a doença em alguma fase da vida e cerca da metade, apresentarão formas bacilíferas, com três milhões de óbitos ao ano (WHO, 2001; HIJJAR, 2005; MELO, 2009).

Vinte e dois países são responsáveis por mais de 80% dos casos de TB que surgem a cada ano no mundo, sendo reconhecidos pela OMS como os países com alta carga de tuberculose (BRASIL, 2012; WHO, 2001). Dentre estes, os cinco países que mais se destacaram em notificações em 2011 foram a Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. A Índia e a China geralmente têm maior representatividade no número total de casos (WHO, 2012).

De acordo com a OMS, em 2011, foram notificados aos Programas Nacionais de Controle da Tuberculose 6.200.000 casos de TB. Destes, 5.500.000 eram casos novos, 300.000 foram recidiva pós-cura e 400.000 tinham tido diagnóstico de TB, mas foi alterado para um esquema de retratamento. Dentre os casos novos 2.600.000 tiveram TB pulmonar com baciloscopia positiva de escarro (56%), 1.900.000, pulmonar com baciloscopia negativa, 200.000 não haviam realizado baciloscopia, e 800.000 casos tiveram TB extrapulmonar. Dos

casos novos de todo o mundo 60% eram provenientes da Ásia e regiões do Pacífico Ocidental, onde se localizam a Índia e China (juntos, detinham 39% do total destas regiões), 24% oriundos dos países africanos; onde a África do Sul respondeu com um quarto dos casos. O Mediterrâneo Oriental, as regiões Europeias e das Américas representaram 16% dos novos casos notificados e de recaída (7%, 5% e 4%, respectivamente) (WHO, 2012).

Ainda segundo a OMS (2012) a distribuição de casos por faixa etária e sexo, revelou que a maioria dos casos (88%) ocorre em indivíduos com idades entre 15 a 64 anos e 6% em menores de 15 anos. A relação entre o sexo masculino-feminino foi de 1,7, variando entre 1,1 e 2,2 entre regiões. Todavia, merece destaque a estimativa de 2.900.000 casos da doença em mulheres.

Apesar das altas proporções de casos mundiais, a OMS destaca que houve queda nas taxas de incidência em torno de 2,2% entre os anos de 2010 e 2011 e reafirma que o número absoluto de casos também apresentou declínio, embora menor. O declínio nas taxas de incidência ocorreu em todas as seis regiões gerenciadas pela OMS neste período. A redução foi mais significativa na região europeia de 8,5%, seguida de 3,8% nas Américas, 3,1% na região africana, 2,3% na região do pacífico ocidental, 2,0% no sudeste da Ásia e 0,5% na região do mediterrâneo oriental (WHO, 2012).

Em relação à mortalidade, as estimativas da OMS previam para 2011, um total de 1.400.000 mortes por tuberculose. Destes, 990.000 em indivíduos HIV negativos, e 430.000 entre HIV positivos, incluindo também nesse total, 64.000 óbitos entre crianças HIV negativos e 500.00 em mulheres, reafirmando a TB como uma das principais causas de morte de mulheres no mundo. Ainda que o número de óbitos associados ao HIV tenha sido equivalente entre homens e mulheres, esse dado apresentou variações regionais. A relação masculino-feminino de mortes por tuberculose associadas ao HIV variou de 0,83 na região africana para 3,1 na região do pacífico ocidental. Apesar dessa situação, a OMS afirma que a taxa de mortalidade está em declínio em todas as seis regiões mais afetadas do mundo, e na maioria dos 22 países que albergam maior carga da doença (WHO, 2012).

3.2 Nas Américas

As Américas tem importante representatividade em relação à carga da tuberculose no mundo. Nesse contexto, destacam-se os seguintes países sul-americanos: Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Uruguai e Venezuela (GUIMARÃES, 2012).

O primeiro caso de TB dessa região foi identificado em múmia de uma índia no Peru que viveu há 1.100 a.C., através de técnicas de biologia molecular e exame bacteriológico. No Brasil, relata-se que depois da invasão dos portugueses em 1.500, os colonizadores europeus e os jesuítas trouxeram a tuberculose e outras moléstias. Cartas enviadas ao Reino registraram o adoecimento e morte de muitos índios com sintomas sugestivos da doença (ROSEMBERG, 1999; HIJJAR, 2005).

O Brasil é um dos vinte e dois países de grande importância epidemiológica no que se refere à tuberculose, sendo um dos prioritários para a OMS. É o país que mais notifica casos nas Américas, juntamente com o Peru contribuem com 50% dos casos desse continente (HIJJAR, 2005; WHO, 2012).

Atualmente, o País ocupa a 17ª posição em número de casos de TB e o 111º lugar em coeficiente de incidência em nível mundial (BRASIL, 2011). Estima-se uma prevalência em torno de 50 milhões de infectados, casuística aproximada de 109.672 casos novos e cerca de 6.000 óbitos anuais. A tuberculose constitui a nona causa de hospitalização no território nacional (BRASIL, 2008).

Em 2011, o Brasil notificou 69.245 casos novos, resultando em uma taxa de incidência de 36/100.000 hab., variando entre as regiões. A região Norte, ocupou o primeiro lugar com 45,2/100.000 hab. seguido da região Sudeste (37,6/100.000 hab.), Nordeste (35,9/100.000 hab.), Sul (33/100.000 hab.) e Centro-Oeste com 22/100.000hab. (BRASIL, 2012). Quanto aos estados, oito apresentam incidências acima da média nacional, sendo os maiores valores para o Amazonas que contribuiu com maior incidência (62,6/100.000 hab.), seguido do Rio de Janeiro (57,6/100.000 hab.), enquanto Goiás (13,6/100.000 hab.) e Distrito Federal (11,1/100.000 hab.) as menores. (BRASIL, 2012). Setenta por cento da totalidade dos casos se concentram em 181 municípios, eleitos prioritários pelo MS, dentre os 5.564 do País e se configuram em sua maioria como sendo capitais de estados e áreas metropolitanas (HIJJAR, 2006; BRASIL, 2011; Brasil, 2012).

De modo geral, os casos de TB do Brasil ocorrem entre adultos jovens, na faixa etária de 20 a 54 anos, ganhando força também entre os idosos, e tem sido mais frequente no sexo masculino (HIJJAR, 2005, HIJJAR, 2006; PILLER, 2012; BRASIL, 2012). A forma clínica de maior concentração é a pulmonar com baciloscopia positiva, oscilando entre 60 a 60,7% (HIJJAR, 2005; HIJJAR, 2006). A incidência é muito mais elevada em algumas populações: quase quatro vezes mais nos indígenas, 25 vezes maior na população carcerária, 30 vezes entre os portadores de HIV, e na população vivendo em situação de rua chega a ser 67 vezes superior (HIJJAR, 2005, HIJJAR, 2006; PILLER, 2012).

Cerca de 4.500 pessoas morrem anualmente pela doença que se constitui a 4^a causa de morte por doenças infecciosas e 1^a causa de morte em pacientes com Aids. Nos homens, a taxa de mortalidade é 3 vezes maior (3,8/100.000 hab.) que nas mulheres (1,3/100.000 hab.) atualmente (SÁNCHEZ, 2006; BRASIL, 2010; ZUIM, 2011; PILLER, 2012). Quanto a tuberculose drogarristente (TBDR), em 2011, foram notificados no País 845 casos (BRASIL, 2014).

3.3 No Maranhão

O Maranhão é um dos estados prioritários dentre os que foram selecionados pelo Ministério da Saúde para o controle da TB. Dos seus 217 municípios, oito foram priorizados: Açailândia, Caxias, Codó, Imperatriz, Paço do Lumiar, São José de Ribamar, São Luis e Timon por apresentarem população acima de 100.000 habitantes e carga bacilar elevada (MARANHÃO, 2014).

A média de notificações anuais é de 2.400 casos. Em 2011, apresentou taxa de incidência de 31,2/100.000 habitantes, inferior à média nacional, ficando em quinto lugar em relação à região Nordeste e em 19^o lugar entre as 27 Unidades Federadas. Nos últimos cinco anos, o Estado vem apresentando queda nessa taxa, tendo sido mais elevada em 2009 (32,2/100.000 hab.) e menor em 2013 (29/100.000hab.). A co-infecção HIV em 2011 e 2012 foi de 5,8% e 6,9% respectivamente. A taxa de mortalidade, em 2012, esteve em torno de 2,2/100.000hab. (BRASIL, 2011; MARANHÃO, 2014).

São Luís, capital do Estado, detém aproximadamente 40% do total de notificações entre os municípios prioritários, com média de 585 casos anuais nos últimos dez anos. Em 2011, a taxa de incidência foi de 64,1/100.000hab., muito superior a alcançada tanto pelo Estado (31,2/100.000hab.) quanto pelo país (36/100.000hab.) (BRASIL, 2010; SÃO LUÍS, 2013). Os casos ocorrem com maior frequência entre indivíduos na faixa etária acima de quinze anos com maior concentração entre 25 a 44 anos, do sexo masculino. A forma clínica de maior prevalência é a pulmonar (SÃO LUÍS, 2013). Em referência à TBDR, o estado do Maranhão teve 23 notificações no ano de 2011, representando 2,6% do total do país (BRASIL, 2010).

3.4 Aspectos clínicos, diagnósticos e tratamentos

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, de evolução crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), descoberto por Robert Koch que em 1882 o isolou, o descreveu, o cultivou e reproduziu a doença em laboratório, sendo também conhecido como bacilo de Koch (CAMPOS, 2006; MELO, 2009).

Trata-se de uma micobactéria pertence ao gênero *Mycobacterium*, família *Mycobacteriaceae*, sub-ordem *Corynebacteriaceae*, ordem *Actinomycetales*. O gênero *Mycobacterium* é composto por espécies do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), além de outras espécies conhecidas como micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) (CAMPOS, 2006; BRASIL, 2008).

As espécies do CMTB são causadoras da TB no homem e nos animais. Existem sete espécies que pertencem a este composto: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis – BCG*, *M. caprae* e *M. pinnipedii*. Outra espécie, o “*M. canetti*”, variante do *M. tuberculosis* encontrada na região da Somália, ainda não foi reconhecido oficialmente como uma espécie do complexo (BRASIL, 2002, 2008).

O *M. tuberculosis* se caracteriza por apresentar forma de bastonetes retos ou ligeiramente curvos, com 0,2 a 0,7 µm de largura por 1 a 10 µm de comprimento, são imóveis e não formam esporos ou cápsulas. O bacilo é estritamente aeróbico, não possui flagelos, não produz toxinas, é dotado de cápsula protetora contra agentes químicos, se reproduz e cresce lentamente, sua população se duplica em 18 a 48 horas, dependendo da maior ou menor oferta de oxigênio, nutrientes e pH do meio. Porém, os agentes físicos como o calor, raios ultravioletas da luz solar e radiações ionizantes o destroem facilmente. Por possuir alto teor de lipídeos em sua cápsula, o bacilo é resistente à descoloração por solução álcool-ácida (KRITSKI, 2000; BRASIL, 2002, 2008; MELO, 2009).

A transmissão da TB se dá por via aérea em praticamente todos os casos, através da inalação de partículas (gotículas de Flügge), contendo os bacilos que se propagam pelo ar ao serem eliminadas pela tosse, espirro ou fala de um doente com tuberculose pulmonar. Essas gotículas ao serem inaladas por pessoas sadias provocarão a infecção tuberculosa e o risco de adoecimento (BRASIL, 2002, 2008; CAMPOS, 2006).

Há menor probabilidade da infecção tuberculosa acontecer quando as gotículas contendo bacilos são retidas no trato respiratório superior. Se deglutidas, são inativadas pelo suco e eliminadas pelas fezes. Somente quando os bacilos alcançam os alvéolos pulmonares a infecção pode se iniciar. A probabilidade de ocorrência da infecção dependerá de alguns

fatores como: a contagiosidade do caso índice, tipo de ambiente onde ocorreu a exposição, tempo de exposição, além de outros (KRITSKI, 2000, BRASIL, 2002; MELO, 2009;). A TB se manifesta sob a forma pulmonar e extrapulmonar. A pulmonar se apresenta sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar (BRASIL, 2011).

Considerando a patogenia da doença, a TB primária ocorre durante o curso de uma primo-infecção, podendo evoluir para tanto a partir de um foco pulmonar quanto de um foco ganglionar ou ainda, por disseminação hematogênica, em 5% dos infectados, por volta dos primeiros dois anos pós-infecção. A TB pós-primária acontece nos indivíduos que desenvolveram imunidade ao bacilo, seja pela infecção natural ou pelo uso da vacina BCG. Dos primo-infectados, 5% adoecerão futuramente, em consequência da reativação do foco bacilar existente em seu organismo - reativação endógena ou por uma nova infecção em qualquer fase da vida - reinfeção exógena (CAMPOS, 2006; BRASIL, 2010).

Sob o aspecto clínico, a literatura utilizada pelo MS (BRASIL, 2010) faz a seguinte descrição:

- A TB pulmonar primária ocorre mais em crianças, geralmente de forma insidiosa, com manifestações de irritação, febre baixa, sudorese noturna, inapetência e pouca expressividade ao exame físico.

- A pulmonar pós-primária é comum em qualquer idade, com maior frequência no adolescente e adulto jovem. Os sintomas principais são a tosse, seca ou produtiva (purulenta ou mucóide, com ou sem sangue), febre vespertina, sem calafrios, em torno de 38,5° C sudorese noturna, anorexia e emagrecimento. À ausculta pulmonar se pode perceber diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo normal.

- A TB miliar, recebe tal denominação devido ao aspecto da imagem radiológica. É uma forma grave, presente em cerca de 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos severamente imunodeprimidos. A forma aguda é muito comum, mais frequente em crianças e adultos jovens. Manifesta-se com febre, astenia e emagrecimento e tosse na maioria dos casos. Ao exame físico, presença de hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas (BRASIL, 2011).

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

Lopes (2006) ressaltam que após alcançar os pulmões, o MTb pode se disseminar e atingir qualquer órgão, causando as formas extrapulmonares da TB. Essa forma é mais frequente entre pacientes com aids, principalmente naqueles com imunocomprometimento grave (BRASIL, 2011).

A disseminação do BK pelo organismo ocorre através de quatro vias possíveis: linfohematogênica, hematogênica, por contigüidade e intra-canalicular. Os sintomas diferem, dependendo de quais órgãos e/ou sistemas acometidos (BRASIL, 2008, 2011; CAMPOS, 2006; MELO, 2009). As formas mais frequentes segundo Melo (2009) e BRASIL (2010) são:

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

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

- TB meningoencefálica; ocorre em cerca de 3% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos. Manifesta-se frequentemente como meningite basal exsudativa em crianças abaixo dos seis anos de idade, podendo ocorrer de forma subaguda ou crônica. Concomitantemente ocorre doença pulmonar até 59% dos casos. Os sintomas gerais são febre, anorexia e adinamia e os específicos dependerão do grau de comprometimento inflamatório das meninges como cefaleia, alteração de consciência e confusão mental, convulsões, vômitos, alterações visuais e da fala e envolvimento de pares cranianos, dependendo do estágio da doença e região comprometida, Outro tipo de manifestação de TB no sistema nervoso central é a forma localizada (tuberculomas). Apresenta quadro de um processo expansivo intracraniano de evolução lenta, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana.

- Tuberculose pericárdica; ocorre de forma subaguda. De modo geral não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente à TB pleural. Evolui com dor torácica, tosse seca e dispneia, que nem sempre se manifesta como dor pericárdica clássica. Febre, emagrecimento, astenia, tontura, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito

(congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite) poderão surgir. Sintomas de tamponamento cardíaco são raros.

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

Para estabelecer o diagnóstico da TB, os seguintes métodos são fundamentais e se complementam: clínico, laboratorial, exames de imagem, principalmente, radiológico e prova tuberculínica (BRASIL, 2002, 2010, 2011):

- Clínico: será feito com base nos sintomas e história epidemiológica.
- Laboratorial: por meio de exames bacteriológicos:

A baciloscopia direta do escarro; é o método prioritário para identificar a positividade (60 a 80% dos casos) e a carga bacilar. É simples, de baixo custo, porém, de baixa sensibilidade. É também útil para o acompanhamento dos casos inicialmente bacilíferos em tratamento. A técnica mais utilizada é a de Ziehl-Nielsen (BRASIL, 2011, FERREIRA 2011; BENTO, 2011).

É indicada para indivíduos adultos com queixas respiratórias que refiram tosse e expectoração por duas ou mais semanas; os sintomáticos respiratórios (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009), para os casos de suspeita clínica ou radiológica de TB pulmonar e aos suspeitos de TB extrapulmonar (materiais biológicos diversos). Recomenda-se coletar duas amostras: uma por ocasião da primeira consulta e a segunda, no dia seguinte, ao despertar, independente do resultado da primeira (BRASIL, 2002).

- Cultura do escarro e/ou outras secreções; indicada para: casos suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, diagnóstico das formas extrapulmonares, casos de suspeita de infecção por microbactérias não-tuberculosas, principalmente nos casos HIV positivos ou com aids (deve-se realizar a tipificação do bacilo) e para casos de suspeita de fármacorresistência bacteriana, quando deve ser realizado o teste de sensibilidade. É um método de alta sensibilidade (80 a 85%) e especificidade de aproximadamente 90%. É considerado padrão ouro para o diagnóstico da TB, porém, tem alto custo e o resultado é demorado (BRASIL, 2002; BENTO, 2011).

- O exame radiológico do tórax oportuniza o rastreamento de imagens sugestivas de tuberculose ou de outras patologias. Nos doentes bacilíferos, facilitará a exclusão de outra doença pulmonar associada que necessite de tratamento simultâneo bem como, avaliar a imagem radiológica dos doentes em tratamento. Entretanto, é de baixa especificidade (GOMES, 2003; BRASIL, 2011).

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

- A prova tuberculínica (PT) é um método imunológico de apoio ao diagnóstico, indicado como método rápido de triagem, (KONSTANTINOS, 2010), Isoladamente, a prova tuberculínica reatora, somente indica infecção tuberculosa, não bastando para afirmar o diagnóstico de TB-doença. A tuberculina usada no Brasil é o PPD-RT23 (BRASIL, 2002).

A aplicação deve ser por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml, equivalente a 2UT (unidades de tuberculina). A tuberculina se mantém ativa por seis meses, se conservada em temperatura entre 4°C e 8°C. Não deve ser congelada nem exposta à luz solar direta. A técnica de aplicação, de leitura e o material de uso são recomendados pela OMS. A técnica é semelhante à usada para a vacinação BCG. O líquido injetado produz uma pequena pápula “de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado como casca de laranja”. A leitura é realizada de 72 a 96 horas após a aplicação. Mede-se “com régua milimetrada o maior diâmetro transverso da área de endurecimento palpável”. A interpretação da PT e seus valores de corte poderão variar em função da população e do risco de adoecimento (BRASIL, 2008).

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

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

O tratamento da TB garante a cura em praticamente 100% dos casos. Os princípios básicos desse tratamento são: associação adequada de medicamentos, doses corretas e tempo de uso suficiente. (CAMPOS, 2006; BRASIL, 2011).

Considerando-se o metabolismo e a localização do MTb, o esquema de tratamento antituberculose adotado pelo MS em 2009 deve atender a três objetivos: ter atividade

bactericida precoce, ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e ter atividade esterilizante (BRASIL, 2011).

O Brasil foi pioneiro na utilização de esquemas de seis meses para o tratamento da TB, desde 1979, com esquemas compostos pelas seguintes drogas; Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) e Etionamida (Et). O MS instituiu esquemas diferenciados de tratamento: Esquema I: (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos; Esquema II (2RHZ/7RH) para a forma meningoencefálica; e Esquema III (3SZEet/9EEt) para falência (CAMPOS, 2000; BRASIL, 2011).

Os esquemas anteriores permaneceram até 2009 quando o MS teve que rever o tratamento da TB no Brasil e instituir mudanças, embasadas nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antituberculose, que evidenciou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%) com relação ao I Inquérito Nacional, realizado em 1995 a 1997. (BRASIL, 2011; SÃO PAULO, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Com essa revisão, as alterações foram as seguintes: introdução do fármaco, Etambutol, na fase intensiva do tratamento da TB sensível para adultos e adolescentes, redução das dosagens de pirazinamida e isoniazida, e a apresentação farmacológica de quatro drogas em um único comprimido - a dose fixa combinada. Por conseguinte, os esquemas I, II e de retratamento foram substituídos pelo esquema básico e o esquema III foi extinto. As crianças menores de 10 anos permanecerão utilizando o esquema RHZ. (BRASIL, 2011; SÃO PAULO, 2011; SIQUEIRA, 2010).

A regulamentação desse esquema de tratamento foi feita por meio da Nota Técnica do PNCTMS. Praticamente todos os países já utilizam o esquema e a apresentação farmacológica de dose fixa combinada preconizada pela OMS (BRASIL, 2011; SIQUEIRA, 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

A partir das modificações operacionais, os casos que evoluírem para falência, deverão ser criteriosamente avaliados com vistas a receberem esquema padronizado de multirresistência ou nos esquemas especiais individualizados, de acordo com o resultado do teste de sensibilidade (BRASIL, 2011).

3.5 Tuberculose drogarresistente

A resistência às drogas antituberculose é definida por WHO (1997) e Brasil (2008), pelos resultados dos testes bacteriológicos, como a diminuição da sensibilidade *in vitro* de um isolado de *M. tuberculosis* comparado a um isolado que nunca entrou em contato com a droga.

De acordo com Brasil (2008), teste de sensibilidade (TS) é o exame laboratorial realizado para detectar a resistência/sensibilidade dos isolados de *M. tuberculosis* às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.

O mecanismo de resistência mais comum entre as bactérias se dá pela aquisição de plasmídeos de genes que conduzem a síntese das enzimas modificadoras dos antibióticos, desativando sua ação bacteriana. No caso do MTB, esse mecanismo ocorre de outra maneira. No processo de multiplicação contínua, cepas selvagens do bacilo sofrem mutação produzindo modificações genéticas que afetarão o local de atuação de determinado fármaco, caracterizando assim a resistência natural. Desse modo, um a cada 10^5 - 10^7 bacilos é naturalmente resistente à isoniazida e um a cada 10^7 - 10^9 à rifampicina (WHO, 1997, BRASIL, 2008, ROCHA, 2008).

Segundo Dalcolmo (1999), Dalcolmo; Andrade; Picon (2007) e Rocha (2008), a resistência bacilar se classifica em:

- natural: é caracterizada como um fenômeno que ocorre pelo mecanismo de mutação genética de cepas selvagens do *Micobacterium tuberculosis*, no curso de sua contínua multiplicação, gerando bacilos modificados que comprometerão a atuação de medicamentos.
- primária: se dá em doentes nunca tratados, que foram contaminados com bacilos já resistentes,
- adquirida ou secundária: ocorre em doentes de TB inicialmente sensíveis, que desenvolveram resistência após o uso de medicações.

Em relação à resistência adquirida, os autores afirmam que esta não decorre de um processo natural, e sim por consequência de esquemas terapêuticos inadequados; seja por irregularidade ou por baixa potência. O fenômeno da resistência, aos tuberculostáticos configura-se como um agravante para o controle da TB em nível global. (DALCOLMO, 1999; ROCHA, 2008).

Rocha (2008) e Brasil (2007) alertam que alguns grupos de doentes são suspeitos para o desenvolvimento de multirresistência:

- falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB;

- indicação de retratamento (retorno por recidiva ou após o abandono);
- contato com portador de TB-MDR (intra ou extradomiciliar);
- portadores do vírus HIV/aids;
- internados em hospitais gerais em contato com pacientes com TB;
- profissionais de saúde;
- situações de confinamento (presídios, asilos, albergues, hospitais psiquiátricos ou outras);
- faltoso contumaz e/ou os que tratam, sabidamente, de modo irregular.

Para os casos que se encaixarem como suspeitos recomenda-se a solicitação de baciloscopia de escarro e cultura para micobactérias (duas amostras) com identificação da espécie e teste de sensibilidade às drogas antituberculose, (BRASIL 2007; ROCHA, 2008).

Faustini, Hall e Perucci (2006), destacam que empregar um tratamento inadequado de tuberculose a um indivíduo, inicialmente vai eliminar a maioria dos bacilos, entretanto viabilizará o surgimento de bacilos resistentes dentro da população bacteriana que surge por mutação natural. Os bacilos resistentes a uma só droga irão surgindo, com a continuidade desse tratamento. A seleção de bacilos resistentes vai aumentando progressivamente e a resistência inicial a um fármaco, se desenvolverá para dois e sequencialmente para vários fármacos.

De acordo com as diretrizes adotadas pelo MS (BRASIL, 2011), o padrão de resistência do bacilo, constatado pelo teste de sensibilidade, tem a seguinte classificação:

- monorresistência: resistência a um fármaco antituberculose;
- polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina (R) e isoniazida (H);
- multirresistência: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida (Conceito adotado pela OMS desde 1980 (BARROSO, 2003; DALCOLMO; ANDRADE, PICON, 2007)
- resistência extensiva (XDR – do inglês, *extensively drug resistant*) - resistência a rifampicina e isoniazida, acrescida de resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina) (DALCOLMO, 1999).

A resistência bacilar não é um fenômeno recente, nem uma nova forma da doença, tem sido descrita desde a introdução da quimioterapia contra a TB na década de 40. Os casos multirresistentes têm aumentado progressivamente em todo o mundo, desde o final da década de 1970, quando a rifampicina foi inserida nos esquemas de tratamento (BARROSO, 2003; GOBLE, 1993; ROCHA, 2008, BRASIL, 2011). Rocha (2008) ressalta que o doente de

tuberculose TB-MDR poderá transmitir o bacilo resistente aos seus contatos, e estes poderão adoecer de TB-MDR primária.

Pacientes infectados com cepas resistentes à múltiplas drogas tem menor probabilidade de se curarem, particularmente se forem infectados pelo HIV ou sofrerem outra imunopatia. Além disso, o tratamento de casos multidroga-resistentes, implica em maiores gastos, pois custam setecentas vezes mais que o tratamento da TB sensível, além de ser mais tóxico. (BARROSO, 2004; SHAH, 2007; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; Center for Disease Control and Prevention, 2007).

É importante considerar que os doentes de TB-MDR requerem uma atenção diferenciada que leve em conta suas peculiaridades: a presença de quadros graves de alta letalidade, as dificuldades de adesão a tratamentos anteriores, o risco de transmissão de bacilos resistentes aos seus familiares e/ou de mais pessoas da comunidade e o alto índice de mortes (BRASIL, 2007).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Este trabalho foi um estudo epidemiológico, do tipo retrospectivo e descritivo, com os casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) no Estado do Maranhão ocorridos entre 2000 a 2013.

4.2 Local e período do estudo

O Estado do Maranhão faz parte da macrorregião Nordeste do Brasil. Atualmente apresenta população de 6.794.301 habitantes, ocupa uma área de 331.937,450 Km² e densidade demográfica 19,81 hab./Km². Limita-se ao norte com o Oceano Atlântico, ao leste com o estado do Piauí, ao sul e sudoeste com o estado de Tocantins e ao oeste com o estado do Pará. Está dividido em 217 municípios, distribuídos em 5 mesorregiões, sendo norte, sul, leste, oeste e centro maranhense (IBGE, 2011).

4.3 População

A população do estudo incluiu a totalidade dos casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) residentes no estado do Maranhão, notificados no período de 2000 a 2013 no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB).

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

4.4 Definições utilizadas no estudo

A definição dos casos baseou-se nos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011, 2007, 2014):

- **Caso de TBDR:** indivíduos que apresentem qualquer tipo de resistência, abaixo relacionada:

- monorresistência: resistência a um fármaco antituberculose;

- polirresistência: resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina (R) e isoniazida (H);
- multirresistência: resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida
- resistência extensiva (XDR – do inglês, *extensively drug resistant*) - resistência a rifampicina e isoniazida, acrescida de resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina) (DALCOLMO, 1999).
- **Caso novo:** indivíduo nunca tratado para TB-DR anteriormente ou tratado por menos de 30 dias.

4.5 Coleta de dados

Os dados referentes aos casos de TBDR foram coletados no banco de dados do SITETB do Ministério da Saúde e os dados referentes a tuberculose na população geral foram coletados no Sistema da Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão, no período de maio a julho de 2014.

As variáveis utilizadas no estudo foram: sexo (masculino, feminino), idade em anos (faixa etária: 14 a 19, 20 a 39, 40 a 59, ≥ 60) raça/cor (branca, não-branca), escolaridade em anos de estudo (< 8 , ≥ 8), ocupação, procedência, tipo de entrada, forma clínica (pulmonar, extrapulmonar e pulmonar + extrapulmonar), local do contágio (social, intradomiciliar, instituição de saúde); tratamentos anterior (1, 2 a 3, ≥ 4), tempo de tratamento em meses (18 a 24, < 18 , > 24) padrão de resistência (monorresistência, polirresistência, multirresistência, resistência extensiva), resistência à pirazinamida, etambutol, etionamida, rifampicina, isoniazida, e à estreptomicina.

Foram excluídas todas as variáveis que identificassem os casos, resguardando-se a confidencialidade dos dados, bem como retiradas as inconsistências (informações imprecisas), incompletudes (informações incompletas) e duplicidades (dois ou mais registros para o mesmo caso).

4.6 Análise dos dados

Os dados coletados do banco do SITETB foram exportados para o Excel (Microsoft®). As análises estatísticas foram realizadas no programa STATA, versão 11.0. Foi realizada a análise descritiva (frequência absoluta e relativa) e calculado o intervalo de confiança (IC).

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo é um subprojeto do projeto intitulado “Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar”. Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), sob o parecer nº 641.755 de 11.04.2014.

5 Resultados e Discussão

No estado do Maranhão, no período de 2000 a 2013, foram notificados 144 casos de TBDR. Entre os casos de TBDR houve predominância do sexo masculino (59,7%), faixa etária entre 20 e 39 anos (48,6%), de cor/raça não-branca (77,1%), escolaridade de menos de oito anos de estudo (61,8%), de trabalhadores autônomos (18,0%), procedentes de outros municípios do Estado, exceto capital (21,5%) (Tabela1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos casos de tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão, no período de 2000 a 2013.

Variável	TBDR*	
	N	%
Sexo		
Feminino	58	40,3
Masculino	86	59,7
Idade (anos)		
14 a 19	8	5,6
20 a 39	70	48,6
40 a 59	49	34,0
≥60	17	11,8
Raça/cor		
Branca	33	22,9
Não-branca	111	77,1
Escolaridade (anos)		
<8	89	61,8
≥8	53	36,8
Sem informação	2	1,4
Ocupação		
Profissional de saúde	3	2,1
Autônomos	26	18,0
Aposentados	7	4,9
Do lar	19	13,2
Desempregado	21	14,6
Outros	68	47,2

Procedência

São Luís	24	16,7
Outro município	31	21,5
Não informado	89	61,8
Total	144	100,0

* Tuberculose drogarresistente

Em relação à prevalência da TBDR no Maranhão o maior percentual encontrado foi de 1,0% em 2013. Tal prevalência situa-se abaixo do resultado do Brasil, no período de 1995 a 1997, que foi de 10,6% (NATAL, 2002), e do Estado do Espírito Santo que foi de 1,3% (VIEIRA, 2007), e acima da prevalência de 0,87% encontrada no Ceará (BARROSO, 2001). Esta diferença pode estar relacionada com possíveis falhas ocorridas durante o tratamento da TB sensível, quando não se faz a detecção precoce de falência de tratamento. Além disso, Melo (2003) ressaltam que outros fatores podem contribuir para essas variações como o momento epidemiológico, a qualidade dos serviços e até mesmo a qualidade dos sistemas de informação.

A predominância de casos de TBDR em indivíduos do sexo masculino (59,7%), evidenciada neste estudo, está de acordo com resultados de outros estudos (MELO, 2003; VIEIRA, 2007; Ferreira, 2011; RIBEIRO, MAGALHÃES; MAGALHÃES, 2012). Talvez essa predominância, seja devido à alta prevalência de TB sensível no sexo masculino e, o adoecimento dos homens, seja devido aos fatores econômicos, sociais e culturais relacionados à exposição, haja vista que nas sociedades em que o homem é o provedor da família, ele poderia estar se expondo mais à infecção pelo MTB (BELO, 2010). Podemos considerar também que a maioria dos casos de TBDR ocorre por resistência adquirida, resultantes de tratamentos irregulares e abandono de tratamento, situação amplamente evidenciada na literatura como associada ao sexo masculino (FERREIRA, 2005; SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006; PAIXÃO; GONTIJO, 2007; CHIRINOS; MEIRELES, 2011).

Quanto à faixa etária, observou-se que a TBDR foi mais frequente na faixa etária de 20 e 39 anos (48,6%). Dados semelhantes foram registrados por Ribeiro (2012) em Recife-PE. Porém, em relação a faixa etária encontramos uma variação nos estudos. Na pesquisa de Ferreira (2011) a faixa de etária se estendeu de 18 a 55 anos com 93,1%, na de Melo (2003) e de Vieira (2007), foi de 20 e 50 anos, com 73% e 71,9% respectivamente. A ocorrência da TB-DR nessa faixa etária do presente estudo é preocupante por atingir indivíduos em plena

idade laboral, contribuindo assim para aumentar o ônus que a doença impõe ao setor público e à sociedade (NOGUEIRA, 2008).

A cor não-branca foi predominante (77,1%), superior aos achados de Mendes (2014) no Piauí, que encontraram 65,5%, e aos achados de Almeida; Barbosa; Almeida (2014), que encontraram 45,3%, e de Siqueira(2009) que encontraram 26,0%. No entanto, é discordante dos achados de Vieira (2007) no Espírito Santo e de Juncks e D'orsi (2008) em Santa Catarina, os quais identificaram a cor branca como predominante, 35,0% e 69,4% respectivamente. Mendes (2014) acham não haver relação entre a cor e a ocorrência de TBDR e que essas variações estão relacionadas à miscigenação étnica da população da área onde se realiza o estudo.

O nível de escolaridade (61,8%), com menos de oito anos de estudo, foi semelhante a outros estudos (FERREIRA, 2011; VIEIRA, 2007; JUNCKS; D'ORSI,2008; MENDES, 2014). A baixa escolaridade reflete a precariedade de um conjunto de condições socioeconômicas que acentuam a vulnerabilidade às doenças como a tuberculose, contribuindo para o aumento da incidência e para menor assimilação do tratamento (MASCARENHAS; ARAÚJO; GOMES, 2005; MENDES, 2014).

Em relação à ocupação, entre os casos que apresentavam registro, a maior frequência encontrada foi de autônomos. Resultados semelhantes foram registrados por Menschhein; Sandin e Sakae (2009). Nogueira (2008) em estudo sobre TB-DR que também registraram os ofícios informais como os mais frequentes e explicam que essas ocupações não necessariamente requerem especialização, desse modo, podem ser desempenhado por pessoas de baixo nível de escolaridade. Sasaki (2003) complementa que os trabalhadores menos favorecidos em termos salariais enfrentam dificuldades financeiras que repercutem sobre o padrão de vida, condições de moradia, alimentação e nutrição, provocando o desequilíbrio no seu estado de saúde, o que favorece o adoecimento.

Vale ressaltar que 2,1% dos casos eram profissionais de saúde. Em referência a essa categoria profissional. Pearson (1992) realizaram estudo comparativo entre profissionais de saúde que atendiam doentes de TB sensível e de TBDR, e os resultados revelaram que houve maior taxa de conversão do teste tuberculínico entre os profissionais que se expuseram aos doentes de TBDR, concluindo que a transmissibilidade do MTB é maior entre os doentes de TBDR, dada a menor eficácia do tratamento, maior tempo de internação e de eliminação de bacilos.

No que se refere à procedência, entre os casos que apresentaram registro de TBDR, a maioria era proveniente de outros municípios do Estado, exceto a capital, divergindo dos

estudos de Mendes (2014) em Teresina – Piauí, no qual a maioria dos doentes (75,9%) era da capital do Estado, e de Ferreira (2011) em que a maioria era da região metropolitana de São Paulo. Talvez pelo grande percentual de casos sem informação, os resultados deste estudo estejam apontando uma situação divergente da realidade, uma vez que a capital do Estado apresenta determinantes sociais que favorecem o surgimento e transmissão da TBDR (HIJAR, 2005; HIJAR; PROCÓPIO,2006; PILLER,2012; MENDES, 2014).

Em relação aos aspectos clínicos e epidemiológicos, houve predominância de casos novos (85,4%), da forma clínica pulmonar (97,2%) contágio social (14,6%), regime de tratamento TB-MDR (79,9%), com 2 a 3 tratamentos anteriores (50,7%), com realização de tratamento 18 a 24 meses (66,7%), na modalidade de tratamento auto administrado (63,2%), exame anti HIV negativa (99,3%), e cura de (47,2%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características clínico-epidemiológicas dos casos de tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão, no período de 2000 a 2013.

Variável	TBDR*	
	N	%
Tipo de entrada		
Caso novo	123	85,4
Reingresso	4	2,8
Recidiva	5	3,5
Falência ao primeiro tratamento	6	4,2
Falência ao retratamento	5	3,5
Não informado	1	0,7
Forma clínica		
Extrapulmonar	1	0,7
Pulmonar	140	97,2
Pulmonar + Extrapulmonar	3	2,1
Local do contágio		
Social	21	14,6
Intradomiciliar	20	13,9
Instituição de saúde	2	1,4

Não informado	101	70,1
Regime de tratamento		
Individualizado	24	16,7
Resistência a isoniazida	2	1,3
Resistência a rifampicina	3	2,1
TBDR	115	79,9
Tratamento anterior		
1	31	21,5
2 a 3	73	50,7
≥ 4	39	27,1
Não informado	1	0,7

* Tuberculose drogarresistente

Quanto ao tipo de entrada, 85,4% eram casos novos, ou seja, aqueles que nunca haviam sido tratados com esquemas especiais de resistência às drogas. Pesquisas realizadas por Marques (2010) em Mato Grosso do Sul e Micheletti (2014) em Porto Alegre, também encontraram 82,4% e 74,9% de casos novos respectivamente. Vieira (2007) e destacam que esse achado pode estar relacionado com a baixa qualidade dos serviços de saúde, seja pela incapacidade de descobrir os casos da doença na população ou por não oportunizar um acompanhamento adequado, contribuindo para o abandono e a falência de tratamento, fatores que tem sido registrados como determinantes da resistência adquirida (ROCHA, 2008).

Quanto à forma clínica, a TB pulmonar foi a mais prevalente neste estudo, assim como nos estudos de Juncks e D'orsi (2008), Ferreira (2011), Almeida; Barbosa; Almeida (2014) e Marques (2010) com percentuais de 93,9%, 97,3%, 92,4% e 94,4% respectivamente, porém, nos estudos de Vieira (2007), Melo (2003) e Nogueira (2008), foram 100% de TB pulmonar. Corroborando os achados do presente estudo, Campos (2006) explica que por ser o pulmão o primeiro órgão a ser atingido pelo *Mycobacterium tuberculosis* e apresentar condições ideais para o crescimento bacteriano, é o órgão mais acometido em aproximadamente 90% dos casos. Essa afirmativa é reforçada por São Paulo (2011) o qual afirma que as características da transmissão da TB por bacilo sensível e por bacilo resistente são as mesmas: transmissão aerógena, ocorrendo principalmente em aglomerações humanas, tendo relação direta com a imunidade baixa.

Os casos que apresentavam registro do local de contágio, o social foi o mais frequente, seguido do intradomiciliar. Diferente dos nossos achados, alguns autores

encontraram o contágio intradomiciliar em maioria (MELO, 2003; BARROSO, 2004; VIEIRA, 2007; NOGUEIRA, 2008; MENSCHHEIN; SANDIN; SAKAE, 2009). Considerando a pequena diferença entre os percentuais dos contágios social e intradomiciliar deste estudo e o elevado percentual de não informados, acreditamos que os nossos resultados possam não retratar fielmente a realidade, uma vez que o contágio intradomiciliar tem grande importância no risco de infecção da TBDR. Kritsky (2010) afirma que os contatos de TBDR são indivíduos com maior risco de albergarem cepas de MTB resistente. Barroso (2004) e Nogueira (2008) chamam a atenção que um doente de Tb sensível ou TBDR em um domicílio é motivo de preocupação em relação à transmissibilidade da doença, principalmente por bacilos resistentes, sendo necessária rigorosa vigilância dos contatos, profilaxia medicamentosa adequada e realização do teste de sensibilidade para os que adoecerem.

Dada à importância epidemiológica do contágio em instituição de saúde, considera-se oportuno destacar que é atribuído aos profissionais e aos estudantes da área de saúde, maior risco de infecção e adoecimento por TB em comparação com a população geral (BRASIL, 2011).

Com referência ao regime de tratamento, verificou-se que na maioria dos casos o tratamento adotado foi o de TBDR, ou seja, o esquema padrão determinado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Atualmente deve ser composto por no mínimo quatro fármacos com sensibilidade comprovada e dois que nunca foram utilizados, sendo um injetável (aminoglicosídeo ou derivado) e uma quinolona de uso oral, podendo-se utilizar mais de quatro se a efetividade dos medicamentos for imprecisa ou se o padrão de resistência for duvidoso. (ROCHA, 2008; BRASIL, 2011). No Reino Unido, Anderson (2013) registraram em média quatro drogas para o tratamento da TBDR, enquanto, Geerlings (2000) na Holanda, e Maurya (2013) no norte da Índia, referem o uso de seis drogas em média. Em um estudo realizado no Espírito Santo (VIEIRA, 2007), identificaram que a maioria dos casos também usou o esquema padrão, porém, os autores comentam que alguns esquemas terapêuticos padronizados possuem taxas de cura próximas de 50%, o que considera aquém do aceitável.

Em relação a tratamento anterior, cerca da metade dos casos estudados já havia recebido de 2 a 3 tratamentos antes de ser elucidado o diagnóstico de TBDR. Barroso (2003), Souza, Antunes e Garcia (2006) e Ferreira (2011) também referiram mais de dois tratamentos prévios em seus estudos. Entretanto, Vieira (2007) refere variação entre 1 a 6 tratamentos. É quase um consenso na literatura que o desenvolvimento da multirresistência tem como indicador clínico o uso prévio de medicamentos, configurando-se assim em um fenômeno biológico iatrogênico, causado por erro humano, principalmente em consequência de

tratamentos falhos (BARROSO, 2003; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007). Souza; Antunes; Garcia (2006), destacam no seu estudo que doentes com tratamento prévio de TB apresentavam catorze vezes mais chance de desenvolver TB-MDR.

Em relação ao perfil de resistência (Tabela 3), houve predominância da resistência adquirida (89,6%), e do padrão de multirresistência (81,3%); a maior resistência foi registrada para Isoniazida (90,3%) e rifampicina (86,8%), seguido por etambutol (38,2%) e estreptomicina (29,1%).

Tabela 3 – Perfil de resistência da tuberculose drogarresistente no Estado do Maranhão, no período de 2000 a 2013.

Variável	TBDR*	
	N	%
Tipo de resistência		
Primária	14	9,7
Adquirida	129	89,6
Não informado	1	0,7
Padrão de resistência		
Monorresistência	9	6,2
Multirresistência	117	81,3
Polirresistência	15	10,4
Resistência extensiva	2	1,4
Não informado	1	0,7
Pirazinamida		
Sensível	31	21,5
Resistente	18	18,5
Não informado	95	66,0
Etambutol		
Sensível	81	56,2
Resistente	55	38,2
Não informado	8	5,6
Etionamida		
Sensível	36	25,0

Resistente	13	9,0
Não informado	95	66,0
Rifampicina		
Sensível	15	10,4
Resistente	125	86,8
Não informado	4	2,8
Isoniazida		
Sensível	9	6,2
Resistente	130	90,3
Não informado	5	3,5
Estreptomicina		
Sensível	92	64,0
Resistente	42	29,1
Não informado	10	6,9
Total	144	100,0

* Tuberculose drogarresistente

Em relação ao tipo de resistência, a maioria dos casos apresentou resistência adquirida, concordando com o resultando do I Inquérito de Resistência aos Medicamentos Antituberculose realizado no Brasil entre 1995 e 1996 que foi de 7,9%, com os resultados preliminares do II Inquérito que foi de 7,5%, e com vários outros estudos que identificaram 20,3% (MARQUES, 2010), 12% (MICHELETTI, 2014) e 7,9% (SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006), enquanto Melo (2003), Menschhein, Sandin e Sakae (2009) e Vieira (2007) revelaram níveis mais próximos 74%, 74,1% e 80,7% respectivamente. Foi ressaltado no estudo de Marques (2010) que a multiresistência adquirida foi 12,7 vezes superior a multirresistência primária. Considerando-se que a resistência adquirida da TB ocorre em doentes previamente tratados, os resultados reforçam a assertiva que esse tipo de resistência decorre de erros durante o tratamento da TB, tanto por parte da equipe de saúde quanto pelo doente. Prescrições inadequadas da associação medicamentosa, monoterapia e não adesão do doente ao tratamento podem levar ao surgimento de cepas resistentes a um ou mais fármacos. Além disso, o doente com TBDR resistente pode transmitir bacilos resistentes a outras pessoas que nunca tenham utilizado tuberculostáticos, e essas, caso adoeçam poderão ser portadores de resistência primária (NATAL, 2002; ROSSETE, 2002, ROCHA, 2008).

Quanto ao padrão de resistência, houve predominância da multirresistência, com resultado superior ao estimado para o Brasil (1,4%) e América Latina (3,5%) (WHO, 2008) e

encontrados nos estados de Mato Grosso do Sul (4,9%), Ceará (1,1%), e Porto Alegre de 2006 a 2007 (4,7%) (MARQUES, 2010; BARROSO, 2001; MICHELETTI, 2014). A multirresistência é um fenômeno há muito tempo conhecido e seu desenvolvimento é consequência de múltiplos fatores, principalmente da ação humana, podendo ainda refletir falhas no controle da TB sensível. O tratamento das formas multirresistentes é muito mais complexo, mais dispendioso, e de menor chance de sucesso, o que favorece a disseminação de cepas resistentes (BARROSO, 2003; ROSSETTI, 2002).

Em se tratando de resistência isolada às drogas, a maior resistência neste estudo foi registrada para Isoniazida-I (90,3%) e Rifampicina-R (86,8%), seguido por Etambutol-E (38,2%) e Estreptomicina-S (29,1%). Na pesquisa de Barroso (2001), foi mais frequente entre Isoniazida-I, Rifampizina-R e Estreptomicina-S (5,7%, 0,9% e 1,5% respectivamente). Houve 17,7% de multirresistência, com maior proporção na associação R/I (9,6%). Ribeiro; Magalhães e Magalhães (2012) registraram resistência primária a Isoniazida e Rifampizina em proporções iguais (2,7%) e à Pirazinamida de 19,7%.

Porém, Nogueira (2008) registraram Rifampizina, Pirazinamida e Etambutol com 73%, 55% e 45% respectivamente e 100% na associação Rifampizina/Isoniazida. Os resultados do presente estudo revelaram percentuais mais altos de resistência às principais drogas de 1ª linha usadas para quimioterapia da TB, I e R.

Segundo Rossetti (2002), a Isoniazida é o mais antigo e um dos mais potentes fármacos contra o MTB, supõe-se que ele age na inibição da biossíntese do ácido micólico da parede celular do bacilo tornando-a suscetível à ação do oxigênio e de outros fatores e a Rifampicina possui ação bactericida, esterilizante, sendo empregada para eliminar os bacilos persistentes. Os autores explicam que a resistência à R tem aumentado, sinalizando para o desenvolvimento de multirresistência, considerando que a resistência isolada à R é mais difícil de ocorrer. Geralmente está associada a outras drogas, principalmente à Isoniazida. O principal mecanismo para evitar a emergência de linhagens resistentes é a garantia de um primeiro tratamento bem feito, de curta duração, em tempo adequado, evitando-se interrupção do mesmo, uma vez que as alternativas terapêuticas são menos eficazes, de alto custo e alta toxicidade (MITCHISON, 1986; NATAL, 2002).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O elevado percentual de casos de TBDR e a resistência adquirida refletem a fragilidade da atenção ao doente de TB em ações que perpassam pela prevenção, detecção e acompanhamento dos casos. Falhas não detectadas no primeiro tratamento, como esquemas inadequados, irregularidades na tomada da medicação, interrupções frequentes, deficiência no acompanhamento por meio dos exames de rotina, dentre outros, proporcionam abandono e repetições de tratamentos que contribuem significativamente para o desenvolvimento das formas resistentes de TB.

Uma das limitações encontradas foi a grande quantidade de não informados e a inconsistência de dados, causando dificuldades na interpretação dos resultados, o que nos parece ocorrer devido a rotina diária dos serviços, que talvez, em busca de melhor atendimento aos doentes, não esteja dando a devida importância às atividades administrativas e organizacionais do Programa de Controle da Tuberculose. Apesar dos esforços da equipe que trabalha diretamente com os doentes, essas atividades não são desenvolvidas de modo satisfatório, requerendo melhora na qualidade dos registros, o que pode ser melhorado por meio da capacitação dos profissionais envolvidos, bem como pelo estabelecimento de rotina de alimentação e monitoramento periódico do sistema de informação.

Os resultados do estudo apontam para a necessidade de maior investimento nas estratégias de controle da TB, com melhoria da estrutura da rede laboratorial/assistencial e intensificação das ações básicas de prevenção, detecção, implementação do tratamento diretamente observado, incentivos à assiduidade e regularidade dos doentes ao tratamento, realização de cultura e teste de sensibilidade para os casos suspeitos de insucesso do tratamento e dos que necessitem de retratamento. Outro aspecto significativo refere-se ao encerramento dos casos de TB pulmonar, os quais devem ser feitos tendo como base a comprovação de negatividade do escarro por meio da baciloscopia dos casos de TB e cultura dos casos de TBDR.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. G.; BARBOSA, D. R. M; ALMEIDA, D. F. da S. Epidemiologia e distribuição espacial da tuberculose multirresistente (TB-MDR) no Brasil notificada através do SINAN, 2008-2012. **Revista de Epidemiologia e Controle de infecção**, v. 3, n. 4, p. 117-122, 2014.
- ANDERSON, L. F. Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in the United Kingdom: retrospective-prospective cohort study from 2004 to 2007. **Eurosurveillance**, v. 18, n. 40, p. pii=20601, 2013.
- BARROSO, E. C. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 6, p. 310-314, 2001.
- BARROSO, E. C. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 2, p. 89-97, mar./abr. 2003.
- BARROSO, E. C. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multirresistente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 1, p. 46-52, jan./fev. 2004.
- BELO MTCT, L. R. R. Tuberculose e gênero em um município prioritário no estado do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 621-625, 2010.
- BENTO, J. Métodos diagnósticos em tuberculose. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 1, p. 145-154, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, DF, 2010.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose: caderno de atenção básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto Management Sciences for Health. **Sistema de Informação de Tratamento Especiais da Tuberculose – SITETB**. 2014. Disponível em: <<http://sitetb.org/sitetb/login.seam>>. Acesso em: 10 mar. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. **Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica**. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília, DF, 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf. Acesso em 8 julho 2015

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

CAMINERO, J. **Guía de La Tuberculosis** para Médicos Especialistas. UICTER, feb 2003.

CAMPOS, H. S. Efetividade do esquema 3(3SZEEt/9EEt) no retratamento da tuberculose na rotina das unidades de saúde. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 8, n. 1, p. 7-14, jun. 2000. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103>. Acesso em: 17 jul. 2015.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão**, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/13404591932.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2014.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 56, n.

11, p. 250-253, 2007. Disponível em: <<http://www.lung.org/lung-disease/tuberculosis/factsheets/extensively-drug-resistant.html>>. Acesso em: 27 abr. 2015.

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

DALCOMO, M. P. Estudo da efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, v. 25, n. 2, p. 70-77, mar./abr. 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v25n2/v25n2a3.pdf>>. Acesso em 22 abr. 2015

DALCOMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 1, p. 34-42, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102007000800006&script=sci_arttext. Acesso em: 22 abr. 2015.

FAUSTINI, A.; HALL, J.; PERUCCI, C. A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. **Thorax**, v. 61, n. 2, p. 158-163, Feb. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254056>>. Acesso em: 11 jul. 2015.

FERREIRA, S. M.; SILVA, A. M.; BOTELHO, C. Noncompliance with treatment for pulmonary tuberculosis in Cuiabá, in the State of Mato Grosso – Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 5, p. 427-735, 2005.

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

GEERLIGS, W. A. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 4, n. 8, p. 758-764, 2000.

GOBLE, M. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. **The New England Journal of Medicine**, v.328, n.8, p. 527-532, 1993.

- GOMES, M. Pulmonary tuberculosis: relationship between sputum bacilloscopy and radiological lesions. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v;45, n. 5, p. 275-281, 2003.
- GUIMARÃES, R. M. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.38, n.4, p. 511-517, jul./ago. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000400014. Acesso em: 19 out. 2015.
- HIJJAR, M. A. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão**, v.14, n.4, p. 310-314, 2005. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/1.pdf> Acesso em: 8 junho. 2015.
- HIJJAR, M. A.; PROCÓPIO, M. J. Tuberculose: epidemiologia e controle no Brasil. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, jul./dez. 2006.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2010**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ma>. Acesso em: 10 nov.2014
- JUNCKS, N. M.; D'ORSI, E. **Perfil epidemiológico e fatores associados à tuberculose multirresistente (TB-MDR) em Santa Catarina, período de 2001 a 2007**. 2008. Monografia (Especialização em Epidemiologia Aplicada aos Serviços de Saúde) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- KONSTANTINOS, A. Testing for tuberculosis. **Australian Prescriber**, v. 33, n. 1, Feb. 2010.
- KRITSKY, A. L. **Tuberculose: do ambulatório à enfermaria** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- KRITSKY, A. L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 157-158, 2010.
- LOPES, A. J. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Pulmão**, v. 15, n. 4, p. 269-277, 2006.
- MACIEL, E. L. N. Adverse effect of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian Ministry of Health. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n.2, p. 232-238, 2010. Disponível em:

http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=1568 Acesso em: 19 jul. 2016.

MARANHÃO. Secretaria de Estado da Saúde. **Programa Estadual de Controle da Tuberculose**: informações para o dia mundial de controle da tuberculose. São Luis, 2014.

MARQUES, M. Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no estado do Mato Grosso do Sul, 2000-2006. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 224-231, 2010.

MASCARENHAS, M. D. M.; ARAÚJO, L. M.; GOMES, K. R. O. Perfil epidemiológico da Tuberculose entre casos notificados no município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 7-14, jan./mar. 2005

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

MELO F. A. F. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 27-34, jan./fev. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n1/15304.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2014.

MELO F. A. F. Tuberculose. In: VERONESI, R. F. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu. 2009. V. 1. Cap. 68. P. 1263-1333.

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

MENSCHHEIN, C. L.; SADIN, G. R.; SAKAE, T. M. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no estado de Santa Catarina entre 2004 e 2008. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 38, n. 4, p. 81-86, 2009.

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

MITCHISON, D. A.; NUNN, A. J. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonar tuberculosis. **The American review of respiratory disease**, v. 133, n. 3, p. 423-430, 1986.

- NATAL, S. Emergência da resistência às drogas. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 10, n.2, p. 57-70, 2002.
- NOGUEIRA, J. A. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 4, p. 979-989, 2008.
- PAIXÃO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono. Belo Horizonte (MG). **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p. 205-213, abr. 2007.
- PEARSON, M. L. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, a risk to patients and health care workers. **Annals of Internal Medicine**, v. 117, n. 3, p. 191-196, 1992.
- PILLER, R. V. B. Epidemiologia da tuberculose. **Pulmão**, v. 21, n. 1, p. 4-9, 2012. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/revista/2012_21_1/02.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2015.
- RIBEIRO, L. B.; MAGALHÃES, V; MAGALHÃES, M. Resistência primária e adquirida à pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar atendidos em um hospital de referência no Recife. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 6, p. 740-747, 2012.
- ROCHA, J. L. Tuberculose multirresistente. **Pulmão**, v. 17, n. 1, p. 27-32, 2008. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/8.pdf>>. Acesso em 27 abr. 2015
- ROSEMBERG, J, Tuberculose: aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v.7, n.2, p. 5-29. 1999
- ROSSETTI, M. L. R. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, p. 525-532, ago. 2002.
- SÁNCHEZ, A. R. A tuberculose nas prisões: uma fatalidade? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 12, p. 1547-1555, 2006.
- SÃO LUÍS. Secretaria Municipal de Saúde. Programa Municipal de Controle da Tuberculose. **SINAN**. São Luís, 2013

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Desafios da tuberculose diante da resistência microbiana. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p. 997-1000, 2011.

SASSAKI, C. M. **Tempo de tratamento da TB de pacientes em um serviço de saúde do município de Ribeirão Preto – SP de 1998 a 1999**. 2003. 96 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

SHAH, N. S. Worldwide emergence of extensively drug resistant tuberculosis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 3, p. 380-387, 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/eid/article/13/3/06-1400_article.htm>. Acesso em: 18 set. 2015.

SIQUEIRA, H. R. Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 1, p. 54-62, 2009.

SIQUEIRA, H. R. O tratamento atual da tuberculose (para adolescentes e adultos) comentado. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 2, p. 61-71, jul./dez. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V. 35, n. 10, p. 1015-1048, 2009. Disponível em: <www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806>. Acesso em: 9 fev. 2014.

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

VIEIRA, R. C. A. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1994-1997**. Geneva: Switzerland, 1997. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf>. Acesso em: 20 junho 2016.

_____. **Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007.** Geneva: 2008. (Report, 4). Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2015.

_____. **Global tuberculosis report.** Geneva, 2012. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf. Acesso em: 5 mar. 2015.

_____. **Towards a TB-free future: 50 years: historical review: 50 months: countdown to a TB-Free future.** Geneva, 2001.

ZUIM, R. **Tuberculose e pessoas vivendo em situação de rua no Rio de Janeiro: estudo de prevalência e proposta de adesão ao diagnóstico e ao tratamento: Relatório do projeto FGTB.** Rio de Janeiro, 2011.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CCBS – CURSO DE ENFERMAGEM

PARECER DO COLEGIADO DE CURSO - PROJETO DE TCC

1. TÍTULO: características clínico-epidemiológicas da tuberculose drogarresistente no estado do Maranhão no período de 2000 a 20013
2. ALUNO(A): Marco Vinicius Silva Marques
3. ORIENTADOR(A): Arlene de Jesus Mendes Caldas
4. INTRODUÇÃO: adequada
5. JUSTIFICATIVA: adequada
6. OBJETIVOS: adequados
7. PROCESSO METODOLÓGICO: melhorar o item coleta de dados (retirar algumas informações do item análise dos dados que são referente a coleta dos dados); não fica claro no item análise dos dados, qual o tipo de análise que será realizada. Os dados já foram coletados? pelo tempo do verbo utilizado na metodologia, parece que sim.
8. CRONOGRAMA: adequado
9. TERMO DE CONSENTIMENTO: não consta (tipo de estudo não exige)
10. NORMATIZAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA: verificar ao longo do texto e nas referências
11. CONCLUSÃO DO PARECER: aprovado

São Luís, 1^o de julho de 2016.

Professor(a) Relator(a)

- Aprovado pelo Colegiado de Curso em reunião do dia 11/07/2016
- Aprovado "ad referendum" do Colegiado de Curso em 01/07/2016
- Referendado pelo Colegiado de Curso em reunião do dia 11/07/2016

Lena Maria Barros Fonseca
Prof.^a Dr.^a Lena Maria Barros Fonseca
Coordenadora do Curso de Enfermagem