

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

BRUNO OGGIONI MOURA
LUCAS GONÇALVES REBELLO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO
ESPÍRITO SANTO: ESTUDO DESCRITIVO DE 2015 A 2018**

VITÓRIA
2022

BRUNO OGGIONI MOURA
LUCAS GONÇALVES REBELLO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO
ESPÍRITO SANTO: ESTUDO DESCRITIVO DE 2015 A 2018**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Carolina Rocio Oliveira Santos, MD.

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª Diana Frauches de Oliveira, MD.

VITÓRIA

2022


BRUNO OGGIONI MOURA
LUCAS GONÇALVES REBELLO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO
ESPÍRITO SANTO: ESTUDO DESCRITIVO DE 2015 A 2018**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 11 de Novembro de 2022

BANCA EXAMINADORA



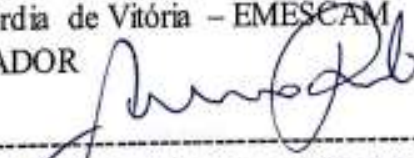
Prof. Dr.ª Carolina Rocio Oliveira Santos, MD
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

ORIENTADORA JOAO GUILHERME

-----TAVARES MARCHIORI-----

Prof. Dr. João Guilherme Tavares Marchiori, MD
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

AVALIADOR



Prof. Dr. Lauro Ferreira Pinto Neto, MD
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
AVALIADOR

Assinado de forma digital por JOAO
GUILHERME TAVARES MARCHIORI
Dados: 2022.11.11 16:40:26 -03'00'

Dedicamos nossa pesquisa à comunidade médica, mas especialmente à comunidade acadêmica, berço da formação médica, em que a composição da nova literatura científica jaz desde a simplicidade metodológica até complexos estudos delineados por jovens discentes sonhadores e realizadores.

Para estarmos onde estamos agora, temos de agradecer a muitos. Agradecemos a Deus pela certeza de que, no final, tudo dá certo da forma como tem de ser. Agradecemos a nossos familiares, que sempre nos apoiaram para chegar até aqui. Agradecemos a nosso amigo e colega de profissão Lucas Luciano Rocha Silva, pela participação na pesquisa. Agradecemos à prof^a. Dr^a. Carolina Rocio, nossa orientadora, por toda a paciência, simpatia, presteza e alegria com as quais nos tratou e recebeu em todo esse tempo. Agradecemos à prof^a. Dr^a. Diana Frauches, que nunca nos negou auxílio teórico, prático e científico em quaisquer dias da semana e horários desde o 2º ano da graduação médica. Agradecemos ao Centro de Pesquisa da EMESCAM que contribuiu com apoio institucional à nossa pesquisa por meio do Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC). Por fim, agradecemos ao Ministério da Saúde pela manutenção do DataSUS, que, apesar das imperfeições, possibilita a realização de estudos como este.

“A Medicina é uma ciência da incerteza e uma arte da probabilidade.” (William Osler)

“O educador se eterniza em cada ser que educa.” (Paulo Freire)

“Somente o curador ferido pode verdadeiramente curar.” (Irvin D. Yalom)

“A saúde é a vida no silêncio dos órgãos.” (René Leriche)

RESUMO

Introdução: a tuberculose (TB) permanece como uma grande questão de saúde pública globalmente e, somando-se a ela, há também a questão da TB drogarresistente (TB-DR), cuja identificação se dá por meio do Teste de Sensibilidade (TS) no meio de cultura, além do Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB). **Objetivo:** traçar o perfil epidemiológico dos casos de TB-DR no estado do Espírito Santo entre os anos de 2015 e 2018, além de buscar possíveis fatores de risco para tal desfecho. **Método:** trata-se de um estudo descritivo, realizado por meio da série histórica de todos os casos de TB-DR pulmonar no Espírito Santo de 2015 a 2018 confirmados laboratorialmente. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS). **Resultados:** Foram registrados no Espírito Santo 4511 casos de TB pulmonar confirmados laboratorialmente entre 2015 e 2018, sendo 27 de TB-DR (taxa global de 0,59% de resistência), sendo 6 em 2015 (proporção de 0,52% no ano), 8 em 2016 (0,77%), 8 em 2017 (0,74%) e 5 em 2018 (0,4%). O TS foi realizado efetivamente em apenas 789 casos (17,5%). Dessa forma, as taxas ajustadas de resistência foram de 4,65% em 2015, 4,32% em 2016, 4% em 2017 e 2,02% em 2018, sendo a taxa global ajustada de resistência de 3,7%. Não houve associações estatisticamente significativas, possivelmente em função do tamanho da amostra. Apesar disso, o estudo demonstrou que o perfil epidemiológico dos pacientes com TB-DR no Espírito Santo é composto por pacientes predominantemente homens, jovens, com TB de longa duração apesar do tratamento adequado, e especialmente da região Norte do estado. Ademais, ressaltam-se duas variáveis que apresentaram tendência à associação com a resistência: a macrorregião de residência ($p = 0,0802$) e a baciloscopia positiva no sexto mês ($p = 0,0545$). **Conclusão:** A terapêutica da TB pulmonar é complicada em seu cerne e uma emergência global se instaurou com o surgimento das cepas resistentes ao esquema padrão. Isso leva à implementação de terapêuticas mais extensivas, custosas e com pior desfecho, o que resulta em prejuízo para órgãos governamentais e para o paciente. Dessa forma, resalta-se a importância de novas evidências científicas, com estudos prospectivos e com melhores amostras para solidificar os achados estatísticos, e assim promover um caminho para guiar as políticas públicas visando a reduzir a prevalência da TB-DR.

Palavras-chave: Epidemiologia; Farmacorresistência; Tuberculose.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) remains a major public health issue globally and, in addition to it, there is also the issue of drug-resistant TB (DR-TB), which is identified through the Sensitivity Test (ST) in the culture medium, in addition to the Molecular Rapid Test for TB (TRM-TB). **Objective:** to trace the epidemiological profile of DR-TB cases in the state of Espírito Santo between 2015 and 2018, in addition to looking for possible risk factors for such an outcome. **Method:** this is a descriptive study, carried out through the historical series of all cases of pulmonary DR-TB in Espírito Santo from 2015 to 2018 confirmed in laboratory. Data were collected from the Notifiable Diseases Information System (SINAN), through the Informatics Department of the Unified Health System (DataSUS). **Results:** In Espírito Santo, 4511 cases of pulmonary TB confirmed by laboratory tests were registered between 2015 and 2018, 27 of which were DR-TB (overall rate of 0.59% resistance), 6 of which in 2015 (0.52% proportion in the year), 8 in 2016 (0.77%), 8 in 2017 (0.74%) and 5 in 2018 (0.4%). ST was effectively performed in only 789 cases (17.5%). Accordingly, the adjusted resistance rates were 4.65% in 2015, 4.32% in 2016, 4% in 2017 and 2.02% in 2018, with the global adjusted resistance rate being 3.7%. There were no statistically significant associations, possibly due to the sample size. Despite this, the study showed that the epidemiological profile of patients with DR-TB in Espírito Santo is composed of predominantly male, young patients with long-term TB despite adequate treatment, and especially from the northern region of the state. Furthermore, two variables that tended to be associated with resistance are highlighted: the macro-region of residence ($p=0.0802$) and positive sputum smear in the sixth month ($p=0.0545$). **Conclusion:** The treatment of pulmonary TB is complicated at its core, and a global emergency has arisen with the emergence of strains resistant to the standard regimen. This leads to the implementation of more extensive and costly therapies with a worse outcome, which results in harm to government agencies and the patient. Thus, we emphasize the importance of new scientific evidence, with prospective studies and with better samples to solidify the statistical findings, and thus promote a path to guide public policies aimed at reducing the prevalence of DR-TB.

Keywords: Drug resistance; Epidemiology; Tuberculosis.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Variáveis independentes segundo TS para TB..... | 19 |
| Tabela 2 – Variáveis independentes com TS agregado..... | 23 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Esquema Básico para tratamento de TB pulmonar em maiores de 10 anos..... | 14 |
| Quadro 2 – Classificação racional dos fármacos utilizados no tratamento da TB pulmonar..... | 15 |
| Quadro 3 – Classificação dos medicamentos para o tratamento da TB RR, MDR e XDR..... | 16 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 – Prevalência de TB-DR no Espírito Santo de 2015 a 2018..... | 22 |
| Gráfico 2 – Perfil epidemiológico dos pacientes com TB-DR no Espírito Santo..... | 26 |

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 – Amostra de pacientes com TB no ES entre 2015 e 2018 segundo o SINAN.....19

LISTA DE SIGLAS

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DataSUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DM – Diabetes Mellitus

E – Etambutol

EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

ES – Espírito Santo

H – Isoniazida

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IGN – Ignorados

PPL – População Privada de Liberdade

PSR – População em Situação de Rua

R – Rifampicina

TB – Tuberculose

TB-DR – Tuberculose drogarresistente

TB-MDR – Tuberculose Multirresistente

TB-RR – Tuberculose Resistente a Rifampicina isoladamente

TB-XDR – Tuberculose com Resistência Extensiva

TDO – Tratamento Diretamente Observado

TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose

TS – Teste de Sensibilidade

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SR – Sem Resultado

Z – Pirazinamida

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 OBJETIVOS..... | 16 |
| 2 MÉTODO | 17 |
| 2.1 TIPO DE ESTUDO E VARIÁVEIS ESTUDADAS..... | 17 |
| 2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 17 |
| 2.3 ASPECTOS ÉTICOS..... | 18 |
| 3 RESULTADOS | 18 |
| 4 DISCUSSÃO | 26 |
| 5 CONCLUSÃO | 28 |
| REFERÊNCIAS | 28 |
| ANEXO A | 30 |

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece como um grande problema de saúde global. Trata-se de uma doença infecciosa granulomatosa crônica, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e pode se apresentar nas formas pulmonar ou extrapulmonar¹. Os dois fármacos mais efetivos no tratamento da TB no Brasil são a rifampicina e a isoniazida (Quadro 1)². A TB pode ser sensível ou resistente, perfil este que pode ser avaliado pelo Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB), que pesquisa resistência à rifampicina, ou do Teste de Sensibilidade (TS) na cultura microbiana, que pesquisa resistência à estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida².

Quadro 1 – Esquema Básico para tratamento de TB pulmonar em maiores de 10 anos

| ESQUEMA | FAIXAS DE PESO | UNIDADE/DOSE | DURAÇÃO |
|---|----------------|--|---------------------------------|
| RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas) | 20 a 35 Kg | 2 comprimidos | 2 meses (fase intensiva) |
| | 36 a 50 Kg | 3 comprimidos | |
| | 51 a 70 Kg | 4 comprimidos | |
| | Acima de 70 Kg | 5 comprimidos | |
| RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas) | 20 a 35 Kg | 1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg | 4 meses (fase de manutenção) |
| | 36 a 50 Kg | 1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg | |
| | 51 a 70 Kg | 2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg | |
| | Acima de 70 Kg | 2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg | |

Fonte: RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS, 2005; WHO, 2003), *apud*. BRASIL, 2019. R: Rifampicina; H: Isoniazida; Z: Pirazinamina; E: Etambutol.

Os fármacos utilizados na terapêutica da TB são divididos em grupos de 1 a 5, de acordo com sua eficácia para o tratamento, sendo que, dentro de cada grupo, são divididos em essenciais e acompanhantes (Quadro 2)². A TB resistente é classificada em monorresistente (resistência um fármaco antituberculose, sendo as principais à rifampicina ou à isoniazida), polirresistente (dois ou mais fármacos, exceto a associação rifampicina e isoniazida, sendo a polirresistência à isoniazida e à estreptomicina a mais prevalente no Brasil), multirresistente (TB-MDR; resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida), resistência extensiva (XDR; resistência à rifampicina, isoniazida, qualquer fluoroquinolona e à linezolina ou à bedaquilina) e resistência isolada à rifampicina (TB-RR; quando é feito apenas TRM-TB, sem TS, portanto

sem outras resistências conhecidas)³. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2018, houve 484 mil casos de resistência à rifampicina, sendo 78% TB-MDR, dos quais, aproximadamente, 6,2% eram TB-XDR³. Ademais, a resistência na TB também pode ser classificada em primária, em que há exposição a uma cepa resistente de *M. tuberculosis* em pessoas nunca tratadas para TB; e secundária ou adquirida, que ocorre durante o tratamento após exposição a bacilo sensível². Nos casos em que não se pode usar rifampicina, ela deve ser substituída por fármacos de segunda linha, tornando o tratamento mais prolongado, com maior risco de toxicidade e pior prognóstico para o paciente⁴. Os medicamentos para a TB-DR estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 2 – Classificação racional dos fármacos utilizados no tratamento da TB pulmonar.

| | |
|---|---|
| GRUPO 1 Fármacos de 1ª linha (orais) | Essenciais Isoniazida, rifampicina e pirazinamida |
| | Acompanhante Etambutol |
| GRUPO 2 Fluoroquinolonas | Essenciais Levofloxacino (altas doses) e moxifloxacino |
| GRUPO 3 Injetáveis | Essenciais Estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina |
| GRUPO 4 Fármacos de 2ª linha menos eficazes | Acompanhantes Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona e PAS (ácido paraminossalicílico) |
| GRUPO 5 Fármacos de 2ª linha com menor experiência clínica | Essenciais Linezolida, bedaquilina, delamanid |
| | Acompanhantes Clofazimina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio |

Fonte: CAMINEIRO *et al.*, 2015, *apud*. BRASIL, 2019.

Quadro 3 – Classificação dos medicamentos para o tratamento da TB RR, MDR e XDR.

| | |
|----------------|---|
| Grupo A | Levofloxacino (Lfx) ou moxifloxacino (Mfx) |
| | Bedaquilina (Bdq) |
| | Linezolida (Lzd) |
| Grupo B | Clofazimina (Cfz) |
| | Terizidona (Trd) |
| Grupo C | Etambutol (E) |
| | Delamanida (Dlm) |
| | Pirazinamida (Z) |
| | Imipenem-cilastatina (Ipm) ou Meropenem (Mpm) |
| | Amicacina (Am) ou Estreptomicina (S) |
| | Etionamida (Et) |
| | Ácido Paraminossalicílico (PAS) |

Fonte: CGDR, 2021.

Globalmente, a prevalência e letalidade da TB tem diminuído, no entanto, a prevalência de TB-MDR e TB-RR tem aumentado⁵. Dentre os principais fatores de risco para TB resistente na literatura, incluindo-se os dois estudos desse tema no ES (Fregona *et al.*, 2017 e Vieira *et al.*, 2007) podem-se citar *diabetes mellitus*, tratamento prévio para TB, retratamento por reingresso após abandono de tratamento, tratamento com doses ou medicamentos não efetivos para a cepa que o paciente apresenta, cultura de escarro positiva e tabagismo^{6,7,8}.

1.1 OBJETIVOS

Dessa forma, o objetivo desse trabalho é traçar perfil epidemiológico dos casos de resistência bacilar na TB pulmonar no Espírito Santo entre 2015 e 2018, além de inferir possíveis causalidades entre características dos pacientes e da doença e o desfecho analisado.

2 MÉTODO

2.1 TIPO DE ESTUDO E VARIÁVEIS ESTUDADAS

Trata-se de um estudo descritivo realizado a partir de série histórica de 2015 a 2018 de casos de TB pulmonar, confirmados por cultura e que tenham sido submetidos a teste de sensibilidade, no estado do Espírito Santo. Os dados foram coletados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio do DataSUS.

Todas as variáveis do estudo são categóricas, sendo as independentes sexo, faixa etária, macrorregião de residência, comorbidades (diabetes mellitus, tabagismo, transtorno psiquiátrico, uso de drogas ilícitas, etilismo), sorologia para HIV, tipo de entrada (casos novos, recidivas, reingresso após abandono, transferência, pós-óbito), situações especiais (pessoas privadas de liberdade e população em situação de rua), beneficiário do governo, realização de TDO, baciloscopias dos 2º e 6º meses de tratamento e ano de diagnóstico. A variável dependente é a resistência bacilar, obtida por meio do indicador “teste de sensibilidade” no sistema do DataSUS, excluindo-se casos registrados como “ignorado/em branco” e “não realizado”. Este estudo não necessita de cálculo amostral, uma vez que os dados representam o universo de casos informados no SINAN, cabendo registrar que TB é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise desses dados foi dividida em duas partes: uma descritiva e outra analítica. A parte descritiva consiste na elaboração de um perfil epidemiológico dos casos de resistência bacilar avaliados de modo geral e em relação a cada variável em cada ano, pelo cálculo da proporção de resistência, para posterior observação da evolução histórica desse desfecho de resistência ao tratamento de TB no ES. A parte analítica será construída por meio do Qui-Quadrado entre as variáveis independentes e a variável dependente de todos os anos. Após estudo das associações, foram comparados os riscos identificados no estudo, utilizando os dados dessas variáveis dos anos de 2015 e de 2018, com o objetivo de avaliar a evolução do risco na série histórica. Devido ao tamanho consideravelmente pequeno da amostra de pacientes com TB-DR, foi utilizada a ferramenta estatística de agregação de variáveis: as subvariáveis

“resistência à rifampicina”, “resistência à isoniazida e rifampicina” e “resistência a fármacos de 1ª linha” foram agregadas em uma única variável, “resistência”. Todas as análises foram feitas no *software* BioEstat 5.3, com confiança de 95%.

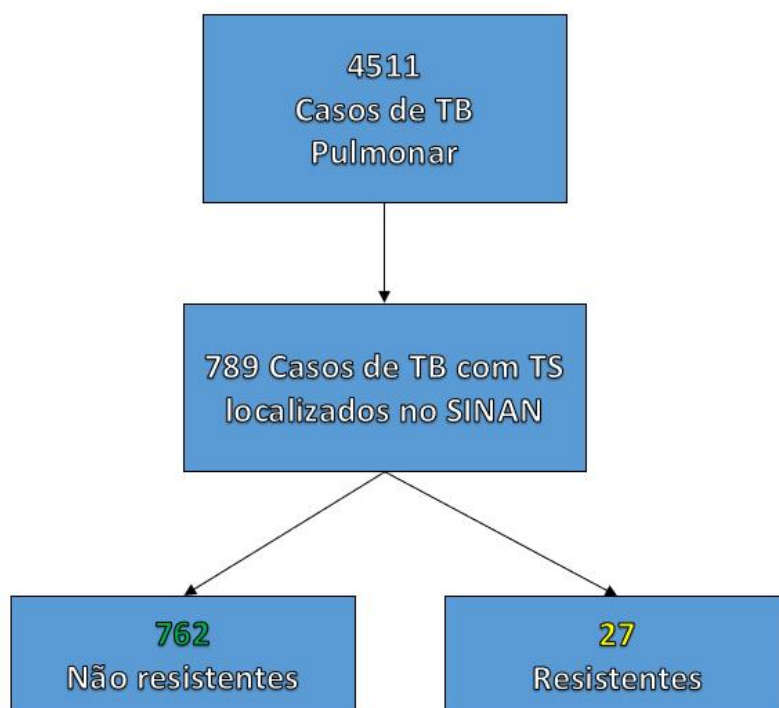
2.3 ASPECTOS ÉTICOS

Ressalta-se, para este projeto de pesquisa, a dispensa de avaliação pelo Sistema CEP/CONEP, segundo Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), uma vez que não há variáveis identificadoras na coleta, pois são utilizados dados de domínio público, não sendo caracterizada como pesquisa envolvendo seres humanos, segundo Resolução 466/2012 do CNS.

3 RESULTADOS

Por meio da coleta no SINAN, buscando por casos de TB pulmonar no estado do Espírito Santo entre os anos de 2015 e 2018, com qualquer tipo de entrada, foram registrados 4511 casos de TB (Fluxograma 1). Nos 4 anos analisados, foram registrados 27 casos de tuberculose drogarresistente (taxa global de 0,59% de resistência), sendo 6 em 2015 (proporção de 0,52%), 8 em 2016 (0,77%), 8 em 2017 (0,74%) e 5 em 2018 (0,4%). O teste de sensibilidade foi realizado efetivamente em apenas 789 casos (17,5%) (Tabela 1). Dessa forma, as taxas ajustadas de resistência foram de 4,5% em 2015, 4,2 % em 2016, 3,9% em 2017 e 2% em 2018 (Gráfico 1).

Fluxograma 1 – Amostra de pacientes com TB no ES entre 2015 e 2018 segundo o SINAN.



TB: Tuberculose; TS: Teste de Sensibilidade; SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Tabela 1 - Variáveis independentes segundo TS para TB (continua)

| | SR | R | H/R | Outras | Sensível | Total |
|---------------------------|------|----------|----------|-----------|-------------|-------|
| Ano do Diagnóstico | | | | | | |
| 2015 | 1016 | 1 (0.09) | 1 (0.09) | 4 (0.35) | 129 (11.21) | 1151 |
| 2016 | 843 | 1 (0.1) | 3 (0.29) | 4 (0.39) | 185 (17.86) | 1036 |
| 2017 | 868 | 2 (0.19) | 2 (0.19) | 4 (0.38) | 200 (18.59) | 1076 |
| 2018 | 995 | 2 (0.17) | 1 (0.09) | 2 (0.17) | 248 (19.88) | 1248 |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 2658 | 5 (0.16) | 6 (0.19) | 10 (0.31) | 554 (17.14) | 3233 |
| Feminino | 1064 | 1 (0.08) | 1 (0.08) | 4 (0.32) | 207 (16.21) | 1277 |
| IGN/Branco | 0 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 1 |

Tabela 1 - Variáveis independentes segundo TS para TB (continuação)

| | | SR | R | H/R | Outras | Sensível | Total |
|----------------------------|------------------|------|----------|----------|-----------|-------------|-------|
| Faixa Etária | Menor de 15 anos | 77 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.18) | 7 (8.24) | 85 |
| | 15 a 19 anos | 227 | 1 (0.37) | 1 (0.37) | 0 (0) | 43 (15.81) | 272 |
| | 20 a 39 anos | 1646 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 6 (0.3) | 363 (18) | 2017 |
| | 40 a 59 anos | 1209 | 1 (0.07) | 3 (0.21) | 4 (0.28) | 264 (17.83) | 1481 |
| | 60 anos e mais | 563 | 3 (0.46) | 2 (0.31) | 3 (0.46) | 85 (12.96) | 656 |
| | IGN/Branco | 0 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 |
| Macrorregião de Residência | Norte | 378 | 0 (0) | 0 (0) | 3 (0.77) | 13 (3.3) | 394 |
| | Central | 467 | 0 (0) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 48 (9.29) | 517 |
| | Sul | 479 | 2 (0.34) | 3 (0.51) | 1 (0.17) | 113 (18.9) | 598 |
| | Metropolitana | 2398 | 4 (0.14) | 3 (0.1) | 9 (0.3) | 587 (19.57) | 3001 |
| DM | Não | 3034 | 6 (0.17) | 4 (0.11) | 12 (0.33) | 651 (17.57) | 3707 |
| | Sim | 334 | 0 (0) | 3 (0.72) | 0 (0) | 85 (20.15) | 422 |
| | IGN/Branco | 354 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.53) | 26 (6.81) | 382 |
| Tabagismo | Não | 2470 | 4 (0.14) | 3 (0.11) | 7 (0.24) | 460 (15.63) | 2944 |
| | Sim | 1048 | 2 (0.15) | 4 (0.3) | 6 (0.45) | 287 (21.31) | 1347 |
| | IGN/Branco | 204 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.46) | 15 (6.82) | 220 |
| Transtorno Psiquiátrico | Não | 3421 | 6 (0.15) | 7 (0.17) | 13 (0.32) | 721 (17.3) | 4168 |
| | Sim | 83 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (16.17) | 99 |
| | IGN/Branco | 218 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.41) | 25 (10.25) | 244 |
| Uso de Drogas Ilícitas | Não | 2914 | 5 (0.15) | 5 (0.15) | 9 (0.26) | 557 (15.96) | 3490 |
| | Sim | 591 | 1 (0.13) | 2 (0.26) | 3 (0.39) | 183 (23.47) | 780 |
| | IGN/Branco | 217 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.83) | 22 (9.13) | 241 |
| Etilismo | Não | 2591 | 4 (0.13) | 5 (0.17) | 8 (0.26) | 508 (16.31) | 3116 |
| | Sim | 947 | 2 (0.17) | 2 (0.17) | 5 (0.43) | 234 (19.67) | 1190 |
| | IGN/Branco | 184 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.49) | 20 (9.76) | 205 |
| Sorologia para HIV | Negativo | 3146 | 5 (0.14) | 7 (0.19) | 10 (0.27) | 674 (17.55) | 3842 |
| | Positivo | 243 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.68) | 50 (16.95) | 295 |
| | IGN/Branco | 333 | 1 (0.27) | 0 (0) | 2 (0.54) | 38 (10.17) | 374 |

Tabela 1 - Variáveis independentes segundo TS para TB (continuação)

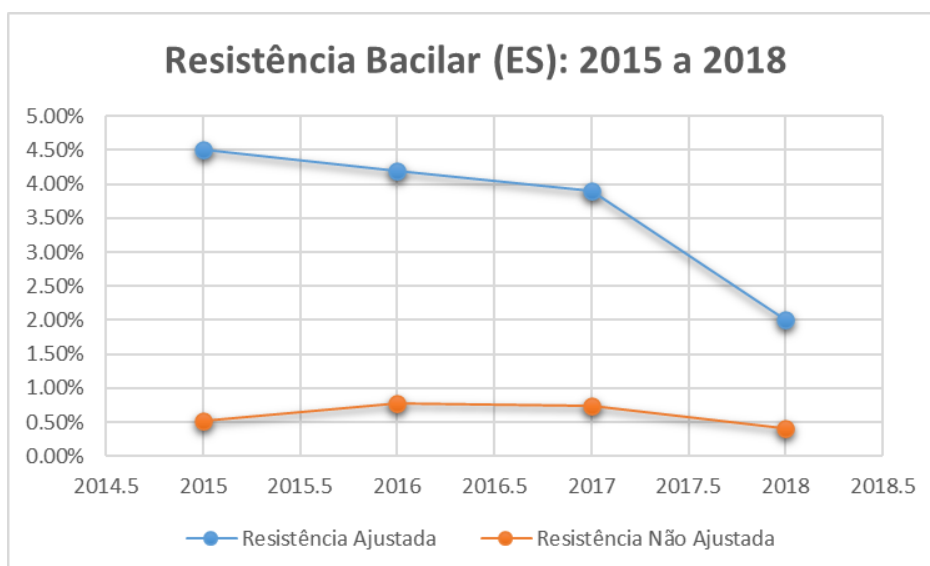
| | | SR | R | H/R | Outras | Sensível | Total |
|-------------------------|-------------------------|------|----------|----------|-----------|-------------|-------|
| Tipo de Entrada | | | | | | | |
| | Caso Novo | 3050 | 3 (0.09) | 7 (0.2) | 10 (0.28) | 600 (16.35) | 3670 |
| | Recidiva | 220 | 2 (0.69) | 0 (0) | 2 (0.69) | 66 (22.76) | 290 |
| | Transferência | 126 | 1 (0.67) | 0 (0) | 0 (0) | 24 (15.9) | 151 |
| | Pós-óbito | 61 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (4.69) | 64 |
| | Reingresso Pós-abandono | 263 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.6) | 69 (20.66) | 334 |
| | IGN/Branco | 0 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 |
| PPL | | | | | | | |
| | Não | 3271 | 6 (0.16) | 7 (0.18) | 14 (0.36) | 683 (17.16) | 3981 |
| | Sim | 317 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 73 (18.72) | 390 |
| | IGN/Branco | 134 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (4.29) | 140 |
| PSR | | | | | | | |
| | Não | 3447 | 6 (0.15) | 7 (0.17) | 13 (0.32) | 700 (16.78) | 4173 |
| | Sim | 132 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.53) | 56 (29.63) | 189 |
| | IGN/Branco | 143 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (4.03) | 149 |
| Profissionais de Saúde | | | | | | | |
| | Não | 3525 | 6 (0.14) | 7 (0.17) | 14 (0.33) | 741 (17.27) | 4293 |
| | Sim | 40 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (24.53) | 53 |
| | IGN/Branco | 149 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (5.1) | 157 |
| Beneficiário do Governo | | | | | | | |
| | Sim | 215 | 1 (0.38) | 0 (0) | 0 (0) | 54 (20) | 270 |
| | Não | 2778 | 2 (0.06) | 6 (0.18) | 11 (0.33) | 617 (18.08) | 3414 |
| | IGN/Branco | 729 | 3 (0.37) | 1 (0.13) | 3 (0.37) | 91 (11.01) | 827 |
| TDO | | | | | | | |
| | Sim | 1307 | 4 (0.25) | 2 (0.13) | 4 (0.25) | 303 (18.71) | 1620 |
| | Não | 1789 | 1 (0.05) | 3 (0.14) | 9 (0.41) | 404 (18.32) | 2206 |
| | IGN/Branco | 626 | 1 (0.15) | 2 (0.3) | 1 (0.15) | 55 (8.03) | 685 |
| Baciloscopia 2º Mês | | | | | | | |
| | Positivo | 279 | 1 (0.27) | 2 (0.53) | 1 (0.27) | 98 (25.73) | 381 |
| | Negativo | 1466 | 3 (0.17) | 1 (0.06) | 6 (0.34) | 311 (17.41) | 1787 |
| | Não realizado | 1218 | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 4 (0.28) | 253 (17.13) | 1477 |
| | IGN/Branco | 759 | 1 (0.12) | 3 (0.35) | 3 (0.35) | 100 (11.55) | 866 |

Tabela 1 - Variáveis independentes segundo TS para TB (continuação)

| | SR | R | H/R | Outras | Sensível | Total |
|------------------------|------|----------|----------|----------|-------------|-------|
| Baciloscopia 6º Mês | | | | | | |
| Positivo | 25 | 0 (0) | 1 (2.78) | 1 (2.78) | 9 (25) | 36 |
| Negativo | 1356 | 2 (0.13) | 0 (0) | 2 (0.13) | 288 (17.48) | 1648 |
| Não realizado | 1218 | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 4 (0.28) | 253 (17.13) | 1477 |
| IGN/Branco | 1319 | 3 (0.2) | 6 (0.39) | 5 (0.33) | 220 (14.17) | 1553 |

Número de pacientes (%). TS: teste de sensibilidade; TB: tuberculose; SR: sem resultado (Não Realizado, Ignorado/Branco, Em Andamento); R: rifampicina; H/R: isoniazida e rifampicina; Outras: demais drogas de 1ª linha; IGN: ignorado; DM: diabetes *mellitus*; PPL: pessoas privadas de liberdade; PSR: pessoas em situação de rua; TDO: tratamento diretamente observado.

Gráfico 1 – Prevalência de TB-DR no Espírito Santo de 2015 a 2018.



Fonte: os autores. Resistência Ajustada: razão entre casos resistentes e casos com TS dos respectivos anos; Resistência Não Ajustada: razão entre casos resistentes e todos os casos de TB dos respectivos anos.

Após a agregação das variáveis referentes à resistência, verificou-se que não houve, em nossa amostra, significância estatística em nenhuma associação entre as variáveis independentes e a dependente (Tabela 2). No entanto, duas variáveis apresentaram associação quase estatisticamente significativa: “macrorregião de residência” ($p=0,0802$), sendo a macrorregião Norte do estado com a maior taxa de resistência (aproximadamente 19%); e a variável “baciloscopia no sexto mês” ($p=0,0545$), sendo a taxa global de resistência em pacientes com a baciloscopia ainda positiva no sexto mês de tratamento de aproximadamente 18,2%.

Tabela 2 - Variáveis independentes com TS agregado (continua)

| | | Resistente | Sensível | * |
|----------------------------|------------------|------------|------------|----------|
| Sexo | | | | p=0,7217 |
| | Masculino | 21 (3.7) | 554 (96.4) | |
| | Feminino | 6 (2.9) | 207 (97.2) | |
| Faixa Etária | | | | p=0,1121 |
| | Menor de 15 anos | 1 (12.5) | 7 (87.5) | |
| | 15 a 19 anos | 2 (4.5) | 43 (95.6) | |
| | 20 a 39 anos | 8 (2.2) | 363 (97.9) | |
| | 40 a 59 anos | 8 (3) | 264 (97.1) | |
| | 60 anos e mais | 8 (8.7) | 85 (91.4) | |
| Macrorregião de Residência | | | | p=0,0802 |
| | Norte | 3 (18.8) | 13 (81.3) | |
| | Central | 2 (4) | 48 (96) | |
| | Sul | 6 (5.1) | 113 (95) | |
| | Metropolitana | 16 (2.7) | 587 (97.4) | |
| DM | | | | p=0,7998 |
| | Não | 22 (3.3) | 651 (96.8) | |
| | Sim | 3 (3.5) | 85 (96.6) | |
| Tabagismo | | | | p=0,5573 |
| | Não | 14 (3) | 460 (97.1) | |
| | Sim | 12 (4.1) | 287 (96) | |
| Transtorno Psiquiátrico | | | | p=0,9491 |
| | Não | 26 (3.5) | 721 (96.6) | |
| | Sim | 0 (0) | 16 (100) | |
| Uso de Drogas Ilícitas | | | | p=0,8794 |
| | Não | 19 (3.3) | 557 (96.8) | |
| | Sim | 6 (3.2) | 183 (96.9) | |

Tabela 2 - Variáveis independentes com TS agregado (continuação)

| | | Resistente | Sensível | * |
|-------------------------|-------------------------|------------|------------|----------|
| Etilismo | | | | p=0,9069 |
| | Não | 17 (3.3) | 508 (96.8) | |
| | Sim | 9 (3.8) | 234 (96.3) | |
| Sorologia para HIV | | | | p=0,8890 |
| | Negativo | 22 (3.2) | 674 (96.9) | |
| | Positivo | 2 (3.9) | 50 (96.2) | |
| Tipo de Entrada | | | | p=0,9265 |
| | Caso Novo | 20 (3.3) | 600 (96.8) | |
| | Recidiva | 4 (5.8) | 66 (94.3) | |
| | Transferência | 1 (4) | 24 (96) | |
| | Pós-óbito | 0 (0) | 3 (100) | |
| | Reingresso Pós-abandono | 2 (2.9) | 69 (97.2) | |
| PPL | | | | p=0,1040 |
| | Não | 27 (3.9) | 683 (96.2) | |
| | Sim | 0 (0) | 73 (100) | |
| PSR | | | | p=0,7153 |
| | Não | 26 (3.6) | 700 (96.5) | |
| | Sim | 1 (1.8) | 56 (98.3) | |
| Profissionais de Saúde | | | | p=0,9393 |
| | Não | 27 (3.6) | 741 (96.5) | |
| | Sim | 0 (0) | 13 (100) | |
| Beneficiário do Governo | | | | p=0,9381 |
| | Sim | 1 (1.9) | 54 (98.2) | |
| | Não | 19 (3) | 617 (97.1) | |
| TDO | | | | p=0,8768 |
| | Sim | 10 (3.2) | 303 (96.9) | |
| | Não | 13 (3.2) | 404 (96.9) | |

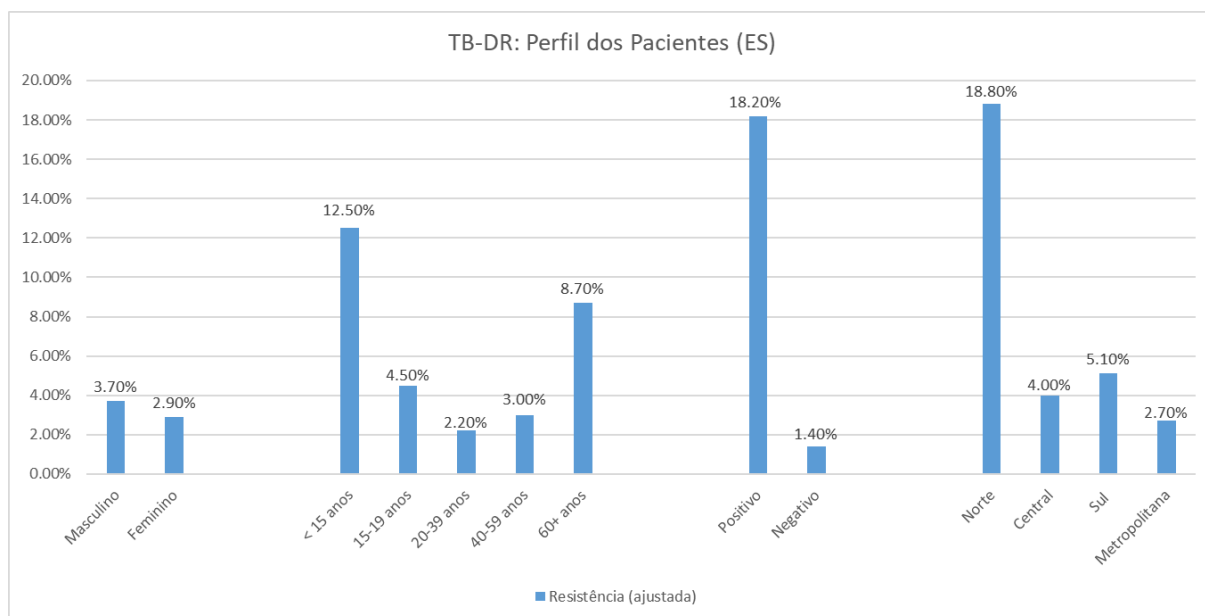
Tabela 2 - Variáveis independentes com TS agregado (continuação)

| | Resistente | Sensível | * |
|---------------------|------------|------------|----------|
| Baciloscopia 2º Mês | | | p=0,9374 |
| Positivo | 4 (4) | 98 (96.1) | |
| Negativo | 10 (3.2) | 311 (96.9) | |
| Baciloscopia 6º Mês | | | p=0,0545 |
| Positivo | 2 (18.2) | 9 (81.9) | |
| Negativo | 4 (1.4) | 288 (98.7) | |
| Ano de Diagnóstico | | | p=0,4606 |
| 2015 | 6 (4.5) | 129 (95.6) | |
| 2016 | 8 (4.2) | 185 (95.9) | |
| 2017 | 8 (3.9) | 200 (96.2) | |
| 2018 | 5 (2) | 248 (98.1) | |

Número de pacientes (%). TS: teste de sensibilidade; DM: diabetes *mellitus*; PPL: pessoas privadas de liberdade; PSR: pessoas em situação de rua; TDO: tratamento diretamente observado. *Qui-Quadrado

Descritivamente, a taxa de resistência em homens foi levemente superior em relação às mulheres (3,79% vs. 2,89%, p=0,7217), e bastante superior em não idosos em relação a idosos (24,17% vs. 9,41%, p=0,1121). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 4 anos analisados em relação à taxa de TB-DR (4,65% vs. 4,32% vs. 4% vs. 2,02%, p=0,4606). O perfil epidemiológico encontrado está resumido no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Perfil epidemiológico dos pacientes com TB-DR no Espírito Santo.



Fonte: os autores.

4 DISCUSSÃO

Apesar de não terem sido encontradas associações estatisticamente significativas, o estudo demonstra um perfil epidemiológico dos pacientes com TB-DR: predominantemente homens jovens, com TB de longa duração apesar do tratamento e especialmente da região Norte do estado. O presente estudo apresentou uma importante limitação em termos de tamanho de amostra, o que propicia resultados falsos-negativos. É importante ressaltar que o TRM-TB foi implementado no SUS somente a partir de 2018, não incluindo o período contemplado no estudo. No entanto, descritivamente os resultados mostraram-se em linha semelhante à da literatura do tema.

Um estudo realizado por Fregona *et al.* no Espírito Santo, com dados obtidos do SINAN e do *Sistema para Tratamentos Especiais de Tuberculose* no período de 2002 a 2012, com uma amostra de 178 pacientes com TB-DR (10,7%), demonstrou perfil epidemiológico semelhante ao do presente estudo. Além disso, houve associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de TB-DR e a presença de etilismo, tabagismo, reingresso após abandono e recidiva.⁷ Na presente pesquisa, apesar de não haver significância estatística entre as associações, proporções dignas de nota, em consonância com essa literatura, foram o sexo

masculino (3,7% vs. 2,9%, correspondendo os homens a 77% dos casos resistentes), etilismo (3,8% vs. 3,3%), tabagismo (4,1% vs. 3%), recidiva (5,8%, maior proporção entre os tipos de entrada no presente estudo) e reingresso após abandono (2,9%). Este último fato pode ser explicado pelo maior tempo de exposição aos fármacos antituberculose nos pacientes recidivados, em comparação com pacientes com caso novo ou ingressantes após abandono⁸. Além disso, no estudo de Fregona, a taxa de multirresistência foi de 5%, dos quais 2,3% (21,34% quando ajustado para casos submetidos ao TS) foram casos resistentes somente à isoniazida e à rifampicina. No presente estudo, a taxa dessa dupla resistência foi de 0,9% (26% dentre os casos submetidos ao TS).⁷

Vieira *et al.* em um estudo retrospectivo de perfil dos casos de TB-DR do Espírito Santo, entre 2000 e 2004, observou que as comorbidades, como etilismo e tabagismo, podem ser importantes fatores intervenientes para um desfecho satisfatório do tratamento.⁹ Além disso, os resultados desse estudo enfatizaram a necessidade de busca ativa, diagnóstico e realização de teste de sensibilidade a drogas para identificação da resistência primária e a implementação da estratégia de supervisão dos tratamentos (Tratamento Diretamente Observado, TDO) para todos os casos de TB, em consonância com as recomendações do Ministério da Saúde.^{2,9} No presente estudo, como 18,2% dos pacientes com baciloscopia positiva no 6º mês apresentaram algum tipo de resistência no TS, é nítida a importância da identificação precoce dos casos de TB-DR, uma vez que o tratamento convencional em pacientes ocultamente resistentes não trará resultados adequados. Vale ressaltar a alta proporção de casos de TB-MDR como um reflexo de falhas no sistema de saúde na identificação precoce dos casos de TB-DR e na garantia de boa adesão ao tratamento, o que acaba por manter a transmissão comunitária.⁹ Com isso, é notável a necessidade da prevenção dessa condição, havendo grande preocupação com o alastramento dessas superbactérias.¹¹ Para tal, torna-se imprescindível a delimitação de fatores de risco para o agravamento, a fim de que medidas sejam tomadas para evitá-lo.¹²

Ressaltam-se, como limitações do presente estudo, tratar-se de um estudo transversal, em que pode haver vieses como o de registro no DataSUS (demonstrada pela alta prevalência de dados ignorados ou em branco nas fichas), além da falácia ecológica. Ademais, como já dito, devido ao tamanho pequeno da amostra há possibilidade de erros aleatórios e prejuízo às avaliações das associações de maneira plena. Isso decorre principalmente pela subnotificação e falta do registro no sistema *online*.

Por outro lado, as fortalezas deste estudo estão apoiadas em ser um estudo de baixo custo e breve, sem necessidade de campo, isto é, que pode ser realizado de maneira remota, o que é bastante oportuno devido à atual conjuntura da pandemia de COVID-19. Dessa forma, proporciona-se uma oportunidade de se adentrar no universo da pesquisa científica de maneira simples e efetiva, tendo acesso prático ao delineamento de pesquisa, à coleta de dados, à análise estatística e à escrita científica. Dessa forma, o presente grupo de pesquisa torna-se mais preparado para projetos mais complexos, como pesquisas prospectivas de campo. Ademais, proporciona ainda o aprofundamento em um tema extremamente pertinente em nosso meio, sendo o Brasil responsável por cerca de 6,9% dos casos de TB no mundo, e nos alerta para a necessidade de otimização de estratégias para o tratamento efetivo e detecção precoce dos casos de TB-DR que é um problema crescente no mundo.¹⁰

5 CONCLUSÃO

A terapêutica da TB é complicada em seu cerne, com padrão que utiliza quatro drogas nos primeiros 2 meses e duas nos próximos 4 meses, totalizando 6 meses de tratamento. Contudo, uma emergência global se instaurou, devido ao surgimento das cepas resistentes. Isso leva à mudança do tratamento com a implementação de terapêuticas mais extensivas, custosas e com pior desfecho, o que resulta em prejuízo para órgãos governamentais e ao paciente. Logo, ressalta-se a importância da criação de novas evidências científicas, com estudos prospectivos e com melhores amostras para solidificar os achados estatísticos. Assim, pode-se promover um caminho para guiar as políticas públicas visando amenizar a resistência medicamentosa desse patógeno.

REFERÊNCIAS

1. KUMAR, Vinay.; ABBAS, Abul. K.; ASTER, Jon. Christopher.; ROBBINS, N.– **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 9ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2013;
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**: Ministério

- da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. ISBN 978-85-334-2696-2;
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. COORDENAÇÃO-GERAL DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS DE TRANSMISSÃO RESPIRATÓRIA DE CONDIÇÕES CRÔNICAS. **Nota Informativa N°9/2021**: CGDR/DCCI/SVS/MS. Brasília: CGDR, 2021. SEI 0023125870;
 4. TUBERCULOSIS. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. Disponível em: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis;
 5. BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2018;27(1): e00100009. Epub 15-Fev-2018;
 6. CAMPELO, T. A. *et al.* Molecular characterization of pre-extensive drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Northeast Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 2020;62:e4. Epub Feb 07, 2020;
 7. FREGONA, G. *et al.* Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**. 2017;51:41. Epub 27-Abr-2017;
 8. ESPINAL, M. A. *et al.* Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 2001;5(10):887-93.
 9. VIEIRA, R. C. A. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2007 Mar; 10(1): 56-65;
 10. PAI, M. *et al.* Antimicrobial resistance and the growing threat of drug-resistant tuberculosis. **Journal of Epidemiology and Global Health**. 2016;6(2):45-7;
 11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2022**: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. ISSN 9352-7864;
 12. JENNIFER, F. *et al.* Tuberculosis. **The Lancet**. 2019;393(10181):1642-56.

ANEXO A

