



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - UECE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE PÚBLICA**

AURIVAN LIBERALINO FERREIRA DE MENEZES

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DOS CASOS DE TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE NO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA-CE
2013

AURIVAN LIBERALINO FERREIRA DE MENEZES

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS CASOS DE TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE DO ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

FORTALEZA-CE
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Biblioteca Central Prof. Antônio Martins Filho
Bibliotecário Responsável – Francisco Welton Silva Rios - CRB-3/919

M543a Menezes, Aurivan Liberalino Ferreira de
Análise de sobrevivência dos casos de tuberculose multirresistente do Estado do Ceará / Aurivan Liberalino Ferreira de Menezes. — 2013.
CD-ROM. 63 f. ; il. (algumas color.) : 4 ¾ pol.

“CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm)”.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Mestrado em Saúde Pública, Fortaleza, 2013.

Área de Concentração: Políticas e Serviços de Saúde.
Orientação: Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima.

1. Tuberculose. 2. Multirresistência. 3. Sobrevivência. I. Título.

CDD: 616.995



U.E.C.E

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública - PMASP

FOLHA DE AVALIAÇÃO


Título da dissertação: **“Análise da Sobrevida dos Pacientes com Tuberculose Multirresistente no Estado do Ceará.”**

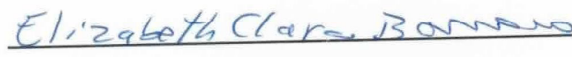
Nome do Mestrando: **Aurivan Liberalino Ferreira de Menezes**

Nome do Orientador: **Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima**


DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE PÚBLICA/CCS/UECE, COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE PÚBLICA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM “SITUAÇÃO DE SAÚDE DA POPULAÇÃO”.

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima
(Orientador)


Elizabeth Clara Barroso

Profa. Dra. Elizabeth Clara Barroso
(1º membro)


Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcante
(2º membro)

Data da defesa: 27/12/2012.

Dedico este trabalho aos meus pais que não mediram esforços para me educar.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, ao meu orientador o Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima que me ensinou muito durante esta trajetória, não apenas na elaboração desta dissertação, mas durante toda a trajetória do mestrado

À Profa. Dra. Elizabeth Clara Barroso que me apoiou desde o primeiro instante na elaboração deste trabalho, me ajudando durante toda esta caminhada com sua experiência e conhecimento

Às enfermeiras Romi Dantas e Ana Angélica do ambulatório de Tisiologia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart pelo apoio na realização deste trabalho

À amiga de sempre Enfa. Ms. Solange Gurgel Alexandre pela atenção, o carinho e a dedicação sempre presentes em meus desafios profissionais

Aos colegas de mestrado que tornaram esta caminhada bem mais descontraída e produtiva

A todos os funcionários do Mestrado em Saúde Pública da UECE, em especial à Claudia e à Maria.

Às inúmeras pessoas, familiares e amigos, que acreditaram em mim e sempre me apoiaram na conquista de meus objetivos.

Não devemos ter medo dos confrontos...
Até os planetas se chocam e do caos
nascem as estrelas. (Charles Chaplin)

RESUMO

Nas últimas décadas, um evento preocupante em relação à tuberculose chamou a atenção internacional, a notificação da epidemia de Tuberculose Multirresistente (TBMR), classificação dada aos casos de portadores do bacilo resistentes a Rifampicina (R) e Isoniazida (H), os dois medicamentos mais importantes no tratamento da doença inicial. O tratamento inadequado dos pacientes mantém a infecção crônica, propicia o desenvolvimento de resistência, com conseqüente disseminação nas famílias e comunidades, representando assim um grave problema de saúde pública e uma ameaça ao tratamento global da tuberculose. No Brasil, o número de casos notificados anualmente de TBMR nos últimos dez anos quase duplicou, passando de 334 em 2001 para 605 em 2010. O estudo consistiu em uma análise dos 243 casos de tuberculose multirresistente ocorridos no estado do Ceará no período de janeiro de 2000 a julho de 2012. Para a entrada de dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel. A análise foi desenvolvida a partir do programa estatístico em saúde Stata. Densidades de incidência foram comparadas através da superposição de intervalos de confiança. A sobrevida de pacientes que tiveram óbito por TBMR foi descrita pelo Método de Kaplan-Meier. Curvas de Kaplan-Meier foram comparadas através do Teste Log-Rank. A associação entre variáveis independentes e óbitos por TBMR foram avaliadas através da comparação de densidades de incidência, através de regressão de Cox e de Regressão de Poisson. Foram desenvolvidos modelos univariados e multivariados de regressão de Cox e de regressão de Poisson. As variáveis que estavam significativamente associadas ao óbito por TBMR (etnia, ano de diagnóstico e número de tratamentos anteriores) foram incluídas no modelo multivariado. Variáveis foram consideradas significativamente associadas ao óbito quando $p < 0,050$. Entre os pacientes com diagnóstico de TBMR do Estado do Ceará no período do estudo, houve uma predominância de indivíduos do sexo masculino, com idade inferior a 50 anos, de etnia parda ou negra e com baixa escolaridade. A maioria dos casos foi diagnosticada no período de 2006 a 2012, tratava-se, também, em sua maior parte de pacientes que submeteram a 2 ou menos tratamentos anteriores ao diagnóstico da multirresistência (54,7%), com tuberculose do tipo pulmonar e apresentando lesões cavitárias. Observou-se, ainda, que aproximadamente 25% dos pacientes tiveram óbito por TBMR. A análise de sobrevida geral identificou que mais da metade dos pacientes morrem antes de 5 anos de tratamento. Constatou-se uma forte associação com a ocorrência de óbito entre os pacientes portadores de TBMR de etnia parda ou negra (Long-Rank: $p=0,017$), com diagnóstico no período de 2000 a 2005 (Long-Rank: $p < 0,001$) e que foram submetidos de 3 a 7 tratamentos anteriores (Long-Rank: $p=0,001$). Diante destes dados, percebe-se que há uma alta mortalidade e, conseqüentemente, uma baixa sobrevida entre os pacientes com TBMR no Estado do Ceará, mas, também observa-se que esta sobrevida melhorou entre os pacientes diagnosticados mais atualmente. A sobrevida maior entre os pacientes que foram submetidos a menos tratamentos anterior ao diagnóstico da multirresistência evidencia a importância do diagnóstico precoce para um maior sucesso do tratamento e uma conseqüente redução da mortalidade. Estes achados mostram que a TBMR é um problema de saúde sério no Estado, mas que vem melhorando nos últimos anos. Isso não significa que as ações voltadas a esta problemática devam ser reduzidas, mas sim intensificadas para se conseguir melhores resultados.

Palavras-chave: Tuberculose, Multirresistência e Sobrevida

ABSTRACTS

In recent decades, a troubling event in relation to tuberculosis drew international attention, notification of an outbreak of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), classification given to cases of carriers of the bacillus resistant to rifampicin (R) and isoniazid (H), the two most important drugs for the treatment of early stage of the disease. This process of drug resistance is a serious problem and a threat to overall treatment of tuberculosis, since inadequate treatment of patients maintains chronic infection and allows spread in households and communities. In Brazil, the number of MDR-TB cases reported annually in the last ten years almost doubled from 334 in 2001 to 605 in 2010. The study consisted of an analysis of 243 cases of multidrug-resistant tuberculosis has taken place in the state of Ceará in the period from January 2000 to July 2012. For data entry was used Microsoft Office Excel program. The analysis was developed from the statistical program Stata health. Incidence densities were compared using overlapping confidence intervals. The survival of patients who had died of MDR-TB was described by Kaplan-Meier method. Kaplan-Meier curves were compared using the log-rank test. The link between independent variables and deaths from MDRTB were evaluated by comparing incidence densities by Cox regression and Poisson regression. Models were developed univariate and multivariate Cox regression and Poisson regression. The variables that were significantly associated with death from MDR-TB were included in the multivariate model. Variables were considered significantly associated with death at $p < 0.050$. Among patients diagnosed with MDR-TB in the state of Ceará in the study period, there was a predominance of males aged under 50 years, of black or mixed ethnicity and low education. Most cases were diagnosed in the period 2006 to 2012, it was also mostly of patients who underwent 2 or fewer treatments before diagnosis of multidrug resistance with pulmonary tuberculosis type and presenting cavitory lesions. It was observed also that approximately 25% of patients had died of MDR-TB. The analysis of overall survival identified that more than half of patients die before 5 years of treatment. Patients showed better survival were black or mixed ethnicity, who had a diagnosis of MDR-TB in the period from 2006 to 2012 and submitted to the maximum two previous treatments with multidrug resistance. Given these data, it is clear that there is a high mortality rate and therefore a low survival rate among patients with MDR-TB in Ceará, but also notes that this improved survival among patients diagnosed more now. This shows that MDR-TB is a serious health problem in the state, but that has been improving in recent years. This does not mean that the actions directed to this problem should be reduced, but enhanced to achieve better results.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente do estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Tabela 2 - Aspectos clínicos de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente do estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 3 - Densidade de Incidência de Óbitos, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente, num serviço de referencia, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 4 - Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 5 - Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo a etnia, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 6 - Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo o numero de tratamentos, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Tabela 7 - Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo o ano de diagnostico de TBMR, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 8 - Regressão de Cox de Óbitos de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tabela 9 - Regressão de Poisson do numero de óbitos (Densidade de Incidência) de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Sobrevida dos pacientes com TBMR no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 2 - Óbitos dos pacientes com TBMR no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 3 - Sobrevida dos pacientes com TBMR, de acordo com a etnia, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 4 - Óbitos dos pacientes com TBMR, de acordo com a etnia, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 5 - Sobrevida dos pacientes com TBMR, de acordo com o número de tratamentos, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 6 - Óbitos dos pacientes com TBMR, de acordo com o número de tratamentos, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 7 - Sobrevida dos pacientes com TBMR, de acordo com o ano de diagnóstico, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Gráfico 8 - Óbitos dos pacientes com TBMR, de acordo com o ano de diagnóstico, no Estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM – Diabetes Mellitus

E – Etambutol

Et - Etionamida

H – Isoniazida

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

MS – Ministério da Saúde

Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*

O – Ofloxacina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PSF – Programa de Saúde da Família

PZA - Pirazinamida

R – Rifampicina

S - Estreptomicina

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TB – Tuberculose

TBMR – Tuberculose Multirresistente

TBXDR – Tuberculose Extremamente Resistente

TS – Testes de Sensibilidade

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	08
LISTA DE GRÁFICOS.....	09
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.2 Objetivos Específicos.....	22
3.MÉTODOS.....	23
3.1 Aspectos Gerais.....	23
3.2 Procedimento de Coleta de Dados.....	23
3.3 Seleção das Variáveis.....	24
3.4 Análise de Dados.....	24
3.5 Aspectos Éticos e Legais.....	25
4. RESULTADOS.....	27
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	42
6. CONCLUSÕES.....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
APENDICES.....	54
ANEXOS.....	57

1. Introdução

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada por bacilos do gênero *Mycobacterium*, cujas formas de evolução, crônica ou aguda, dependem da resistência orgânica da pessoa infectada e da quantidade de bacilos inoculados (MELO, 1997).

A transmissão desta doença dá-se de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar, onde a fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente de tuberculose pulmonar bacilífera lança no ar as gotículas de diversos tamanhos, contendo o bacilo no seu interior. Destas gotículas, aquelas mais leves, que podem permanecer em suspensão por várias horas, são as que podem atingir os bronquíolos e alvéolos, e aí iniciar um processo de multiplicação (BRASIL, 2009b; RUFFINO-NETTO, 2002).

Após um período de incubação de três a oito semanas, tempo necessário para que os bacilos possam se multiplicar, produz-se uma reação inflamatória inespecífica, com aumento do fluxo sanguíneo local e migração de células de defesa (polimorfonucleares, neutrófilos e macrófagos) (MELO, 1997).

Mesmo com esta atuação do sistema de defesa, os bacilos não são facilmente destruídos pela fagocitose dos macrófagos ou pela ativação de proteínas plasmáticas capazes de fragmentar membranas bacterianas (COTRAN, KUMAR e COHINS, 2000).

Uma vez infectado, o indivíduo pode desenvolver a tuberculose em qualquer fase da vida, necessitando apenas que o sistema de defesa esteja comprometido e não consiga manter sob controle a “infecção latente” (BRASIL, 2002a).

Múltiplas causas estão relacionadas com esta fragilidade do sistema de defesa, destacando-se, entre elas, principalmente, a idade avançada, as condições sócio-econômicas e algumas condições médicas, como diabetes *mellitus*, alcoolismo, silicose, uso prolongado de corticosteróides ou outros imunossupressores, neoplasias, uso de drogas, infecção pelo HIV e pacientes submetidos à gastrectomia ou *bypass* intestinal (BRASIL, 2009b).

Após a instalação da doença, observa-se, geralmente, a presença de sinais e sintomas clássicos como: febrícula vespertina, entre 16 e 19 horas, emagrecimento progressivo devido ao aumento do metabolismo basal, tosse com expectoração ou escarro sanguinolento e astenia (COTRAN, KUMAR e COHINS, 2000).

A tuberculose pode apresentar outras formas além da pulmonar, classificadas segundo a localização em: pleural, ganglionar periférica, osteoarticular, geniturinária, meningoencefálica e outras. Contudo, sabe-se de longa data que a tuberculose de localização pulmonar é a forma mais frequente no homem, correspondendo a cerca de 80% dos casos em adultos, sendo atualmente a única forma importante do ponto de vista epidemiológico e de saúde pública, em função de seu potencial de contágio pela eliminação respiratória de bacilos. Na realidade, "as formas não pulmonares são a consequência e não a causa do problema na comunidade" (BRASIL, 2002b).

Os principais subsídios para o diagnóstico da tuberculose incluem a história clínica, baciloscopia, culturas, exame radiológico, tomografia de tórax, broncoscopia, e a prova tuberculínica (PPD), sendo a pesquisa bacteriológica considerada o método prioritário, quer para o diagnóstico, quer para o controle do tratamento da tuberculose, além de permitir a identificação da principal fonte de transmissão da infecção: o paciente bacilífero. (BRASIL, 2002a; SBTB, 2009).

Os primeiros exames a serem solicitados são a radiografia de tórax e a presença de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) no escarro, que deve ser colhido em duas amostras, uma no momento em que o paciente procura o primeiro atendimento e a outra pela manhã do dia seguinte ao acordar (SBPT, 2009).

A cultura, considerada como padrão ouro para o diagnóstico, e o teste de sensibilidade (TS) são indispensáveis, pois estes permitem tanto a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), como a avaliação da sensibilidade do mesmo as drogas disponíveis para o tratamento, sendo estes exames indicados nos casos de suspeita clínica de Tuberculose (TB) e pesquisa negativa de BAAR, suspeita de TB pulmonar na radiografia de tórax, casos de retratamento, pacientes HIV positivos, populações vulneráveis (detentos, profissionais da área da saúde, moradores de rua e populações institucionalizadas em albergues, hospitais psiquiátricos e asilos), suspeitas de resistência e de TB extrapulmonar (SBPT, 2009).

Os métodos clássicos para cultura de micobacterias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos. Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos a base de ovo, Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. Tem a vantagem de serem os de menor custo e de apresentarem um índice de contaminação menor. A desvantagem

do meio sólido e o tempo de detecção do crescimento bacteriano que varia de 14 a 30 dias, podendo se estender por até oito semanas. (BRASIL, 2011b)

Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade pelos laboratórios do País são: o método das proporções que utiliza meio sólido e, portanto, tem seu resultado após 42 dias de incubação, e os métodos que utilizam o meio líquido, com resultados disponíveis após cinco a 13 dias. Os antimicobacterianos testados, em geral, são estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. (BRASIL, 2011b)

Em relação ao tratamento, a tuberculose, quando comparada a outras doenças infecciosas, apresenta uma terapêutica mais prolongada e complexa. Isso acontece pela grande resistência do bacilo às drogas e pelo seu variável ciclo de vida. O bacilo pode manter-se vivo em estado de baixa atividade biológica, sem sofrer ação de quimioterápicos (BRASIL, 1999).

O esquema básico para tratamento da TB, indicado para os casos novos de todas as formas da doença, pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono, é composto por dois meses de Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), sendo esta chamada de fase intensiva e quatro meses de Rifampicina (R) e Isoniazida (H), que é a fase de manutenção. Para meningoencefalite, o esquema é dois meses de RHZE e sete meses de RH (SBPT, 2009).

Em relação ao tratamento da tuberculose, são considerados casos novos todos os casos de doentes com TB que nunca se submeteram ao tratamento, ou o fizeram por menos de 30 dias. O abandono é caracterizado pelo não comparecimento do doente ao serviço de saúde por mais de trinta dias consecutivos, contados a partir da data prevista para o seu retorno, após ter iniciado o tratamento. A recidiva é determinada para o doente com TB em atividade, que já se tratou anteriormente e que tenha recebido alta por cura. Já a falência refere-se aos que tem persistência da positividade no final do tratamento e aqueles que são fortemente positivos no começo do tratamento e mantêm esta posição até o 4º mês ou, ainda, os que têm positividade inicial, seguida de negatificação e nova positividade por 2 meses consecutivos (BRASIL, 2011b).

O motivo de a terapêutica farmacológica adotada ser composta por diversas drogas, deve-se ao fato da existência de bacilos mutantes na população, sendo comum que, em uma população numerosa de microorganismos, haja certa quantidade de bacilos

resistentes às drogas anti-tuberculínicas, mesmo sem contato anterior com o medicamento (ALBUQUEQUE et al, 2001).

O tratamento deve ser feito ambulatorialmente, sendo a hospitalização admitida somente em casos especiais de acordo com as seguintes prioridades (BRASIL, 2002a):

- Meningoencefalite;
- Indicações cirúrgicas em decorrência da TB;
- Complicações graves;
- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório;
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves;
- Estado geral que não permita tratamento ambulatorial;
- Em casos sociais, como ausência de residência fixa e grupo com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

Trata-se de uma doença que está intimamente relacionada com as condições de vida da população. Prolifera, como todas as doenças infecciosas, em áreas de grande concentração humana, com precários serviços de infra-estrutura urbana, como saneamento e habitação, onde coexistem a fome e a miséria. Por isso, a sua incidência é maior nas periferias das grandes cidades (SALUSTIANO, 2001).

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2006), a tuberculose ainda é uma preocupação sanitária internacional, persistindo principalmente devido ao descuido governamental em relação ao controle dos programas de atenção à saúde, à pobreza, ao crescimento e migração da população e ao aumento significativo dos casos em regiões com alta prevalência do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Consoante Brasil (2007), a persistência da TB no mundo relaciona-se aos seguintes fatores: empobrecimento de grande parte da população mundial, advento da endemia do HIV, aumento dos índices de migrações internas e externas, envelhecimento da população mundial, aumento na taxa de abandono ao tratamento antituberculose e aparecimento da resistência a múltiplos medicamentos antituberculose.

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde declarou a tuberculose como emergência mundial, devido ao recrudescimento da doença principalmente em países

desenvolvidos, permanecendo como a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos (BRASIL, 2011a).

Na segunda metade da década de 1990, foi difundida, pela OMS, a estratégia DOTS (Tratamento de Curto Prazo Diretamente Observado), contemplando as seguintes medidas (WHO, 2006):

- Compromisso político e suporte financeiro por parte dos países e regiões;
- Provedimento adequado e regular de medicamentos, com controle de qualidade dos fármacos;
- Detecção precoce de casos com bacteriologia de boa qualidade;
- Esquemas de tratamento padronizados e aplicados sob observação direta aos pacientes, com o objetivo de assegurar a regularidade na ingestão dos medicamentos;
- Monitoramento e avaliação do sistema de informação e impacto das medidas adotadas.

Em 2006, a missão oficial da parceria *Stop TB* (estratégia da OMS) veio ao Brasil trazendo novas contribuições sobre as metas para o controle da TB, como: aumentar a qualidade do TS/DOTS; reforçar o combate à co-infecção TB/HIV, TBMR e outros grupos vulneráveis; fortalecer o sistema de saúde vigente no País; promover maior engajamento dos profissionais de saúde e o empoderamento da sociedade civil; e desenvolver pesquisas operacionais (DALCOMO et al, 2007).

Segundo estimativas da OMS, um terço da população mundial, está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em risco de desenvolver a doença, permanecendo esta ainda como a principal causa de morte por doenças infecciosas entre adultos (BRASIL, 2011a).

O Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS), anualmente notificam-se no Brasil aproximadamente 85 mil casos de tuberculose sendo que, destes, 70 mil casos são novos. Morrem cerca de 4.600 brasileiros de tuberculose no país ao ano, o que faz com que a tuberculose seja a 3ª causa de mortes por doenças infecciosas no país (BRASIL, 2011a).

No Ceará, observou-se uma queda na taxa de incidência da tuberculose nos últimos 20 anos de aproximadamente 36%, uma vez que esta taxa era de 66,19/100.000 hab em 1991 e em 2010 foi de 41,88, mas esta taxa ainda se encontra maior do que a média nacional que foi de 37,99, fazendo com que o Ceará ocupe ainda o 7º lugar em relação à incidência da doença. (BRASIL, 2011a).

Algumas populações apresentam situações muito piores, como os indígenas, que correspondem somente a 0,2% da população brasileira, mas têm coeficientes de incidência quase quatro vezes maiores que o restante – 146,3/100.000 hab. Outros grupos, como populações albergadas, populações em situação de rua e presidiários, chegam a ter coeficientes elevadíssimos – acima de 3.000/100.000 hab. (BRAGA, BARRETO e HIJJAR, 2005).

Nas últimas décadas, um evento preocupante em relação à tuberculose chamou a atenção internacional, a notificação de uma epidemia de Tuberculose Multirresistente (TBMR), classificação dada aos casos de portadores do bacilo resistentes a Rifampicina (R) e Isoniazida (H), os dois medicamentos mais importantes no tratamento da doença inicial (WHO, 2013).

De acordo com a National Collaborating Centre for Chronic Condition (2006), a resistência bacteriana a um determinado fármaco é definida como um evento, onde a concentração necessária exigida deste medicamento para inibir a atividade bacteriana é quatro vezes maior ou mais do que a necessária para uma sensível.

Ressalta-se que esta resistência bacteriana não se constitui em fenômeno novo e nem se refere a uma nova forma de doença. Desde o surgimento das drogas utilizadas no tratamento da tuberculose, observa-se a presença de bacilos naturalmente resistentes em populações selvagens de *Mycobacterium tuberculosis*. Nos dias atuais, sabe-se que praticamente todos os fármacos conhecidos têm um ou mais genes relacionados ao surgimento de resistência já descrita. (BARROSO et al, 2004).

Estudos publicados, ainda na primeira metade do século XX, já mencionaram esta resistência. Pyle, citado por Barroso et al (2003), em 1947 publicou o primeiro estudo sobre a resistência dos bacilos, neste caso, à estreptomicina. Crofton e Mitchenson, em 1948, ainda citados por Barroso et al (2003), mostraram que 12 a cada 13 casos de tuberculose pulmonar grave bilateral desenvolveram resistência à estreptomicina, usando 2 g/dia por quatro meses ou mais.

Atualmente, já foram identificados vários dos genes bacterianos responsáveis pelo processo de resistência a drogas de primeira e segunda linha. Por exemplo, aproximadamente 95% de todos os isolados clínicos resistentes à rifampicina são devidos a uma mutação do gene que codifica o *rpoA* A-DNA de cadeia de polimerase de RNA dependente de *M. tuberculosis*. Já a resistência a isoniazida, em vez disso, é mais complexa, envolvendo no mínimo cinco genes neste processo. (TICONA e GOTUZZO, 2008).

O surgimento de cepas resistentes é um processo biológico que ocorre de forma aleatória em colônias com elevado número de organismos, podendo ocorrer independentemente da presença de drogas. Entretanto, ao adquirirem esta resistência, os microorganismos mutantes têm vantagens sobre os demais da colônia, pois, durante um tratamento farmacológico inadequado, estes terão uma maior capacidade de sobreviver, superando em número a cepa predominante na lesão. Infecções causadas por colônias de bacilos mutantes dão origem à tuberculose multirresistente (TBMR) a drogas. (FAUSTINI, HALL E PERUCCI, 2006).

Em relação ao *M. tuberculosis*, existem dois tipos de resistência manifestadas: a primária, que é observada em pacientes não tratados anteriormente, infectados por uma fonte com forma resistente e a secundária ou adquirida, que é aquela resultante do uso prévio de medicação de forma inadequada (MITCHISON, 2005).

Este processo de resistência aos fármacos representa um grave problema e uma ameaça ao tratamento global da tuberculose, uma vez que o tratamento inadequado dos pacientes mantém a infecção crônica e permite a disseminação nas famílias e comunidades (ROCHA et al, 2008).

Os pacientes com TBMR com exames diretos de expectoração positivos, conforme a National Collaborating Centre for Chronic Condition (2006), permanecem infecciosos por mais tempo do que aqueles com tuberculose sensível, têm um maior índice de mortalidade, necessitam de tratamentos mais complexos e dispendiosos, com uso de drogas de 2ª linha, sendo, portanto, expostos a uma maior toxicidade.

Vários fatores podem estar relacionados com a ocorrência da TBMR. Yang et al (2010), relaciona como alguns destes fatores o diagnóstico tardio, como consequência do acesso limitado aos serviços de diagnóstico, e as más condições socioeconômicas de muitos pacientes.

Van Der Werf et al (2012), em uma meta análise acerca dos tratamentos medicamentosos inadequados para TB, encontrou a prescrição inadequada de medicamentos no tratamento da tuberculose como sendo uma das possíveis causas da TBMR.

São considerados como casos suspeitos de TBMR, aqueles indivíduos sintomáticos respiratórios que se enquadram nas seguintes situações: falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB, indicações de retratamento por recidiva ou abandono, contatos com pacientes com TBMR, portadores do vírus HIV, hospitalizados com contatos com pacientes com TB, profissionais de saúde, situações de confinamento e pacientes que fazem tratamento de forma irregular (ROCHA et al, 2008).

Diante desta suspeita, deve-se investigar a possibilidade de resistência aos medicamentos antituberculose, mediante a realização de cultura para micobactérias com identificação da espécie e teste de sensibilidade em pelo menos duas amostras de escarro. As amostras devem ser enviadas ao laboratório central da rede (LACEN) ou a outro laboratório com qualificação certificada. (BRASIL, 2007).

Entretanto, segundo Dalcomi et al (2007), o diagnóstico da TBMR ainda é um processo muito lento, precisando de ações urgentes para um melhor controle da doença, como: a melhoria da confiabilidade dos testes de sensibilidade disponíveis, com rígido controle de qualidade dos resultados fornecidos; a validação de métodos novos e rápidos; estudos com marcadores moleculares e imunológicos; a padronização de concentrações inibitórias mínimas individuais de fármacos para determinação de resistência; estudos para validação de marcadores clínicos de resistência, com base na história terapêutica.

De acordo com Brasil (2007), o tratamento padronizado para TBMR é de dois meses de fase intensiva/1ª etapa com Estreptomicina, Etambutol, Levofloxacina, Pirazinamida e Terizidona; 4 meses de fase intensiva/2ª etapa com as mesmas drogas e 12 meses de fase de manutenção com Etambutol, Levofloxacina e Terizidona (BRASIL, 2011b)

Devido ao uso destes medicamentos, pode-se observar a presença de alguns efeitos colaterais entre os pacientes, sendo mais comuns: prurido cutâneo, dor articular, diarreia, cefaléia, vômito, insônia e tontura. (WHO, 2006)

O controle da tuberculose resistente a medicamentos requer, entretanto, muito mais do que a disponibilização de um tratamento farmacológico, precisa de uma infra-

estrutura de saúde forte para garantir diagnóstico rápido, capacitação dos profissionais de saúde, intervenções para reduzir a transmissão e acompanhamento do desenvolvimento da epidemia por meio de atividades de vigilância (OMS, 2008).

Conforme WHO (2006), a prevenção da ocorrência de Tuberculose Multirresistente depende tanto da aplicação de tratamentos corretos para os casos ainda de tuberculose sensível, como de uma identificação precoce da resistência e o início breve do tratamento adequado para evitar, nestes casos, a transmissão primária da doença.

No Brasil, em um estudo feito entre 1994 e 1997, foi encontrada prevalência de TBMR combinada de 1,3%, menor que a média mundial de 2,2%. No Ceará, foi encontrado um percentual de TBMR combinada de 1,1%, ao final da pesquisa em 1996. Vale ressaltar que a prevalência da TBMR combinada no Ceará foi de 0,82%, em 1994 e de 1,48%, em 1999. (PABLO-MENEZES et al, 1998; BARROSO et al, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, no período entre 2000 e 2007, houve um aumento de 65% de casos de TBMR no mundo, sendo que em 2005, as taxas de TBMR primária e adquirida foram, respectivamente, 2,9% e 15,3%. No Brasil, o número de casos notificados anualmente de TBMR nos últimos dez anos quase duplicou, passando de 334 em 2001 para 605 em 2010. (BRASIL, 2011).

No Brasil, entretanto, a questão da TBMR concentra-se menos em seu tamanho e mais no seu potencial de disseminação. Ainda que em baixas prevalências, o surgimento de novos casos de TBMR está diretamente relacionado à ineficiência dos serviços de saúde pela incapacidade de detectar casos novos da doença, bem como pela ocorrência de tratamentos com desfechos desfavoráveis, como abandono e falência (VIEIRA et al, 2007).

Recentemente, a preocupação com a TBMR tornou-se ainda maior, pois foram identificadas bactérias que desenvolveram uma resistência mais agressiva em relação aos fármacos, originando assim, os casos de Tuberculose Extensivamente Resistente – TBXDR (RAVIGLIONE e SMITCH, 2007).

Em 2006, a OMS definiu a TBXDR como resistência à maioria dos fármacos usados no tratamento da tuberculose, incluindo dois principais fármacos de primeira linha, isoniazida e rifampicina, e fármacos de segunda linha (fluoroquinolonas e pelo menos um dos três fármacos injetáveis: amicacina, canamicina e capreomicina).

O surgimento e propagação da TBMR e da TBXDR vêm dificultando, ainda mais, os esforços para controlar a tuberculose. Desde o surgimento das bactérias

multirresistentes na década de 1990, a prevalência da TBMR tem aumentado constantemente. Em 2008, cerca de 440.000 casos de TBMR ocorreram no mundo, levando a uma estimativa de 150.000 mortes. A TBXDR é uma forma quase incurável da doença, já tendo sido relatada em 58 países, com uma taxa média de 15% entre os casos de TBMR (OMS, 2010; GANDHI et al, 2010).

Em estudo feito no Brasil, quando foi feito o levantamento de casos de TB diagnosticados pelo Instituto Clemente Ferreira no período de 1994 a 2007, verificou-se que entre os 10.306 casos notificados de TB, 733 (7%) eram TBMR e que, entre estes, 18 (2%) eram casos de TBXDR. Destes casos de TBXDR, 70% se mostraram resistentes a ofloxacina, com prognóstico muito ruim, mas ainda havendo casos de cura (INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA, 2011).

Diante deste contexto e considerando minha experiência profissional adquirida em um Hospital de referência no Estado do Ceará para tratamento de tuberculose, cuja taxa de ocupação da unidade fisiológica pode ser considerada alta (média de 95%), revelando elevadas proporções de internações para tratamento desta doença, sendo frequente, ainda, os casos de pacientes com TBMR, me fiz o seguinte questionamento: Qual a situação epidemiológica atual da TBMR no Ceará? Quais são as características clínicas e epidemiológicas dos usuários que apresentaram ou apresentam esta doença nos últimos anos? Quais os resultados dos tratamentos destes pacientes? Qual a sobrevida deles e que fatores influenciam esta sobrevida?

Ao buscar respostas para estas perguntas, pude perceber que não existiam estudos recentes publicados que caracterizassem os pacientes portadores ou ex-portadores de TBMR no Ceará, nem estudos sobre análise de sobrevida de pacientes com TBMR em nenhuma região do Brasil. Por isso, esta pesquisa se propõe a analisar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Tuberculose Multirresistente (TBMR) no Ceará, averiguando ainda os resultados dos tratamentos e a sobrevida destes pacientes.

Acredita-se que este estudo possibilitará o aprimoramento das práticas preventivas e terapêuticas, subsidiando as ações de saúde voltadas para a assistência e controle da TBMR, reduzindo, assim, os impactos financeiros, econômicos e sociais deste agravo.

2. Objetivos

2.1 Geral

Descrever a sobrevida e fatores associados à sobrevida de pacientes com Tuberculose Multirresistente (TBMR), notificados no Estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

2.2 Específicos

- ✓ Descrever aspectos demográficos e clínicos;
- ✓ Estimar a densidade de incidência de óbitos por TBMR segundo variáveis demográficas e clínicas;
- ✓ Estimar a curva de sobrevida de Kaplan-Meier geral e segundo variáveis demográficas e clínicas.

3. Métodos

3.1 Aspectos Gerais

O estudo consistiu em uma análise dos casos de tuberculose multirresistente ocorridos no estado do Ceará no período de junho de 2000 a julho de 2012. A coleta de dados foi realizada nos registros permanentes do ambulatório de Tisiologia do Hospital Drº Carlos Alberto Studart por meio do acesso ao Sistema de Vigilância Epidemiológica para Tuberculose Multirresistente (TBMR), às fichas de notificação da TBMR, os registros do ambulatório de Tisiologia e aos prontuários dos pacientes quando necessário.

O Ceará é um estado localizado na região Nordeste do Brasil com 146.348 km² e uma população de 8.180.087 (IBGE, 2010), que tem a 7ª maior incidência de tuberculose entre os Estados brasileiros, sendo o 5º em número de casos de TBMR. (BRASIL, 2011)

O ambulatório de Tisiologia do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart (Hospital de Messejana) é referência no estado do Ceará para tratamento da TBMR. O serviço atende pacientes de segunda à sexta-feira, contando, para isso, com uma equipe multiprofissional, composta por médicas, enfermeiras e assistente social.

3.2. Procedimentos de Coleta de Dados

Para coletar os dados foi feito, inicialmente, o acesso ao Sistema de Vigilância Epidemiológica da TBMR, emitindo-se um relatório com os casos de interesse no estudo, sendo, para isso, preenchidos os seguintes campos: UF: CE, Resultado do Tratamento: Apenas última ficha de cada caso, Mês/Ano Inicial: Junho/2000, Mês/Ano Final: Julho/2012.

A partir do relatório obtido foi feita uma pesquisa de cada caso no sistema, sendo impressas todas as fichas referentes a este: ficha de notificação e fichas de acompanhamento. Com estas fichas e, eventualmente, com o auxílio de registros do serviço e prontuários, foram preenchidos os formulários estruturados (APENDICE A).

3.2 Seleção das variáveis

Após análise de todas as variáveis contidas nos formulários estruturados, foram escolhidas as seguintes variáveis: número do paciente no sistema, nome do paciente, idade, sexo, anos de escola, ocupação, número de tratamentos anteriores de TB, resultados dos tratamentos anteriores, tipo de resistência, resultados do teste de HIV, forma clínica, tipo de lesão, data (dia, mês e ano) do aparecimento de “multirresistência pela primeira vez”, ocorrência da primeira falência, data da primeira falência, ocorrência do primeiro abandono, data do primeiro abandono, data da última observação do paciente, e a situação do paciente na última observação: em tratamento, cura, óbito por tuberculose, óbito por outra causa e abandono.

3.3 Análise dos Dados

Para a entrada de dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel, sendo elaborada uma planilha com as variáveis anteriormente mencionadas. Após a entrada do dados, a planilha foi revisada para evitar possíveis erros de digitação que pudessem comprometer a qualidade do estudo.

A análise foi desenvolvida a partir do programa estatístico em saúde Stata (Data Analysis and Statistical Software), versão 12.

Após análise preliminar dos dados, duas variáveis foram excluídas do estudo:

- Ocupação: por não ter sido bem descrita, uma vez que a ficha de notificação destaca apenas atividades consideradas de risco para o desenvolvimento da TBMR;
- Resultados de tratamentos anteriores: por acreditar-se que a variável “número de tratamentos anteriores” estabeleceria a mesma relação e era mais fácil de categorizar.

Dentre as variáveis restantes, algumas foram apenas utilizadas para caracterizar a amostra, como tipo de resistência, resultado de teste de HIV, forma clínica e tipo de lesão; uma vez que estas não possuíam N significativo.

As variáveis independentes idade, sexo, anos de escola, etnia, número de tratamentos e ano de diagnóstico foram todas correlacionadas com o desfecho óbito por TBMR.

Densidades de incidência foram comparadas através da superposição de intervalos de confiança, de forma que, dois intervalos foram considerados diferentes quando não houve superposição entre os mesmos.

Baseado na definição de Duquia e Bastos (2007), pode-se deduzir que a densidade de incidência de óbitos é a razão entre o número de óbitos de uma doença e a soma dos períodos durante os quais cada indivíduo componente da população esteve exposto ao risco de morrer e foi observado, sendo o valor desta taxa expresso em pessoa-ano (quantidade de pessoa-tempo de exposição).

A sobrevida de pacientes que tiveram óbito por TBMR foi descrita pelo Método de Kaplan-Meier. Foram elaboradas Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida e de óbitos e estas foram comparadas através do Teste Log-Rank.

O método de Kaplan-Meier consiste em dividir o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos. As Curvas de Kaplan-Meier são apresentadas, utilizando os dados da sobrevida cumulativa calculados para cada intervalo (BOTELHO, SILVA e CRUZ, 2009).

A associação entre variáveis independentes e óbitos por TBMR foram avaliadas através da comparação de densidades de incidência, através de regressão de Cox e de Regressão de Poisson.

Foram desenvolvidos modelos univariados e multivariados de regressão de Cox e de regressão de Poisson. As variáveis que estavam significativamente associadas ao óbito por TBMR foram incluídas no modelo multivariado. Variáveis foram consideradas significativamente associadas ao óbito quando o $p < 0,050$.

3.5 Aspectos éticos e legais

Observaram-se os princípios éticos em todas as fases do estudo, em consonância com o preconizado pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, referentes às pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 1996). Ao longo da pesquisa,

cumpriram-se os pressupostos da bioética, autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.

Posteriormente, o projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil, base unificada e nacional de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo sistema CEP/Conep, sendo direcionado para apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará, que deliberou parecer favorável a realização deste estudo em 15 de novembro de 2012 (Nº do parecer: 147.142).

4. Resultados

O relatório emitido no procedimento inicial da coleta de dados apresentou 278 fichas, destas foram excluídas 2 por apresentarem dados incompletos e 33 por se tratarem de casos onde o mesmo paciente foi notificado no sistema mais de uma vez, restando, assim, para fazerem parte do estudo 243 fichas/casos.

Esta notificação múltipla ocorre porque há uma recomendação de que os pacientes que retornam após abandono, que têm recidiva da doença ou que têm seu esquema de tratamento modificado por verificação de falência, sejam novamente notificados.

Os 243 pacientes, que constituíram a amostra do estudo, foram todos casos confirmados de TBMR, sendo assim considerados por terem sido submetidos à testes de sensibilidade realizados pelo LACEN que evidenciaram resistência pelo menos a rifampicina e isoniazida.

Salienta-se que os casos de TBMR anteriores a 2010, foram diagnosticados seguindo critério diagnóstico preconizado na época para o Brasil, onde, além da resistência a rifampicina e isoniazida, o paciente tinha que apresentar resistência a um terceiro fármaco.

Os testes de sensibilidade (TS) realizados pelo referido laboratório foram feitos após utilização, inicialmente, do meio de cultura de Löwensterin Jensen. Para o TS, utilizou-se o método de das proporções com meio sólido e a resistência foi definida como crescimento de pelo menos 1% de colônias sob concentrações críticas das seguintes drogas: 0,2 µg/ml para isoniazida, 2 µg/ml para etambutol e 40 µg/ml para rifampicina; e crescimento de pelo menos 10% de colônias sob concentrações críticas das seguintes drogas: 20 µg/ml para etionamida, 100 µg/ml para pirazinamida e 4 µg/ml para estreptomicina

Pode-se observar que a amostra de 243 pacientes portadores de tuberculose multirresistente (TBMR) é em sua maioria do sexo masculino (62%), com idade inferior a 50 anos (75%), não tendo frequentado a escola ou frequentado por menos que quatro anos (57%), de etnia parda ou negra (70%), com diagnóstico de TBMR entre 2006 e 2012 (72,8%) e tendo sido submetida a três ou mais esquemas de tratamentos (45%) antes do diagnóstico de TBMR (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente do estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Variável	Frequência	
	N	%
Sexo		
-Feminino	92	37,9
-Masculino	151	62,1
Idade		
-15-29	65	26,8
-30-39	55	22,6
-40-49	63	25,9
-50-87	60	24,7
Anos Escola		
-Não frequentou	59	24,9
-1 a 3	76	32,1
-4 a 7	71	30,0
- \geq 8	31	13,0
Etnia		
-Branca	72	30,1
-Parda ou Negra	167	69,9
Ano de diagnóstico de TBMR		
-2000 a 2005	66	27,2
-2006 a 2012	177	72,8
Numero de Tratamentos Anteriores		
-0 a 2	133	54,7
-3 a 7	110	45,3

A caracterização clínica dos pacientes mostrou que quase 100% dos pacientes apresentavam tuberculose pulmonar, com lesões cavitárias (89%), com teste de HIV negativo (95,5%) e que 25,1% tiveram óbito por tuberculose. O padrão de resistência apresentou as seguintes frequências: padrão Pirazinamida (Z): 7,8%; padrão Etambutol (E): 31,3%; padrão Etionamida (Et): 2,9%; padrão Estroptomicina (S): 40,7%. (Tabela 2).

Tabela 2. Aspectos clínicos de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente do estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Variáveis	Frequência	
	N	%
Forma Clínica		
- Extrapulmonar	1	0,4
- Pulmonar	242	99,6
Tipo de Lesão		
- Cavitária	217	89,3
- Não cavitária	26	10,7
Teste de HIV		
- Positivo	6	2,5
- Negativo	232	95,5
- Não realizado	5	2,0
Resistência à Pirazinamida (Z)		
-Resistente	19	7,8
-Não resistente	224	92,2
Resistência ao Etambutol (E)		
-Resistente	76	31,3
-Não resistente	167	68,7
Resistência à Etionamida (Et)		
-Resistente	7	2,9
-Não resistente	236	97,1
Resistência à Estreptomicina (S)		
-Resistente	99	40,7
-Não resistente	144	59,3
Evolução		
- Óbito por TB	61	25,1
- Óbito por outra causa	9	3,7
- Cura	60	39,5*
- Abandono	22	9,0
- Em tratamento	91	37,5

* Para cálculo do percentual de cura, foi excluído do denominador aqueles pacientes que ainda se encontravam em tratamento

Foi estimada a densidade de incidência de óbitos por tuberculose, segundo variáveis sociodemográficas e clínicas (Tabela 3). Densidades de incidências foram comparadas através da superposição dos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e duas incidências foram consideradas significativamente diferentes quando os intervalos não apresentaram superposição. A densidade de incidência foi significativamente mais elevada entre os pacientes com 3 ou mais tratamentos anteriores (23,4(IC 95%:17,6-31,2) versus 7,8(4,6-13,2)) e entre aqueles que iniciaram tratamento entre 2000 e 2005 (29,3(21,6-39,8) versus 8,3(5,4-12,9)). Não foram observadas diferenças significativas entre as categorias da variável sexo, idade, anos de escola, etnia e tipo de lesão.

Tabela 3. Densidade de Incidência de Óbitos, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente, num serviço de referencia, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Variável	Pessoa.Ano	Óbitos	Densidade de Incidência(DI)	
			DI	I.C. 95%
Sexo				
-Feminino	171,6	30	17,48	12,22-25
-Masculino	206,9	31	14,99	10,54-21,31
Idade				
-15-29	100	19	19	12,12-29,79
-30-39	109,1	20	18,34	11,83-28,42
-40-49	82,9	14	16,89	10,8-27,95
-50-87	86,5	8	9,25	4,62-18,49
Anos Escola				
-Não frequentou	76,9	13	16,91	9,82-29,12
-1 a 3	145,4	23	15,82	10,51-23,81
-4 a 7	97,8	17	17,37	10,8-27,95
-≥8	43,9	4	9,12	3,42-24,29
Etnia				
-Branca	115,7	28	24,19	16,7-35,04
-Parda ou Negra	256,5	31	12,09	8,5-17,18
Numero de Tratamentos				
-0 a 2	178,1	14	7,86	4,65-13,27
-3 a 7	200,3	47	23,46	17,63-31,23
Ano de diagnostico de TBMR				
-2000 a 2005	139,8	41	29,34	21,6-39,84
-2006 a 2012	238,7	20	8,38	5,41-12,9
Tipo de Lesão				
-Não cavitária	34,3	2	5,83	1,46-23,31
-Cavitária	344,18	59	17,14	13,28-22,13

A maioria dos pacientes morreu antes de 5 anos de tratamento e a probabilidade de estar vivo até o final do quarto ano de tratamento é 47,9% (Tabela 4, gráfico 1 e gráfico 2).

Tabela 4. Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tempo (Ano) [¥]	Vivos	Óbitos	Probabilidade de Sobrevida [£]	
			Pontual(%)	I.C. 95%(%)
0	0	0	100	-
1	148	26	87,5	82,1-91,3
2	48	13	73,9	64,6-81,1
3	30	9	57,6	45,4-68,1
4	19	4	47,9	34,5-60,0
5	12	4	37,0	23,6-50,4
6	7	1	32,4	18,5-47,1
7	5	1	25,9	11,6-42,9
8	3	1	19,4	6,4-37,7
9	1	2	-	-

[¥]Ano ao final do intervalo

[£]As probabilidades foram calculadas a cada momento que ocorre um evento (Óbito ou censura).

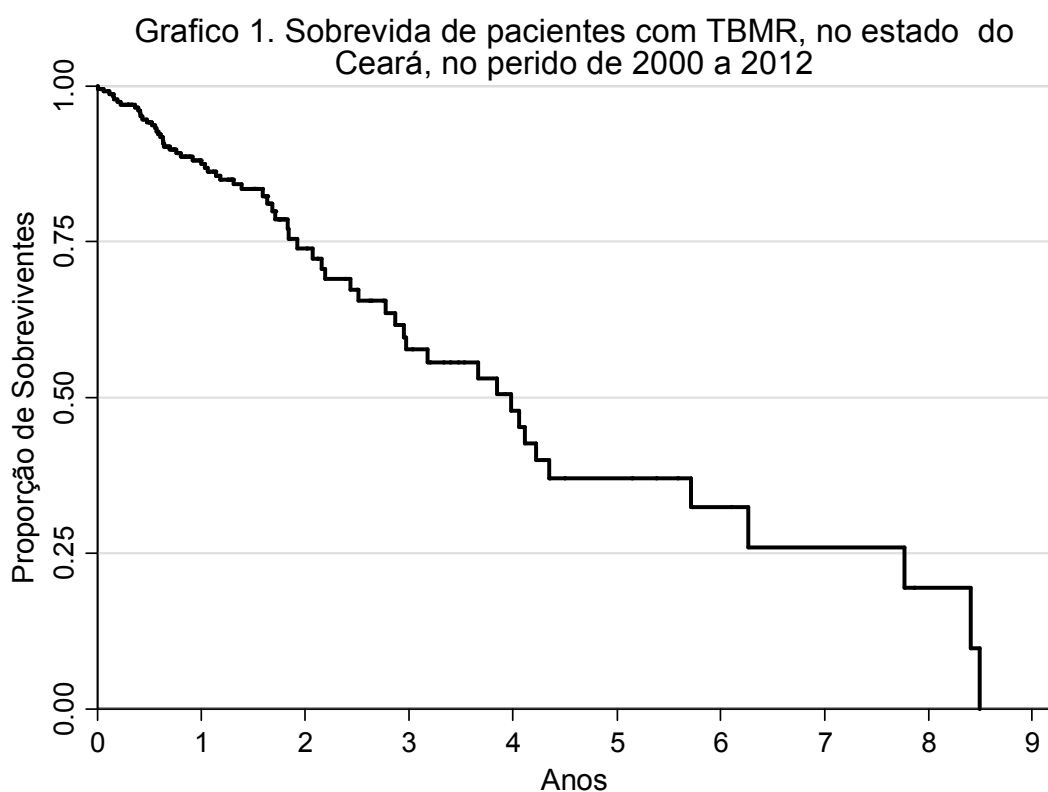
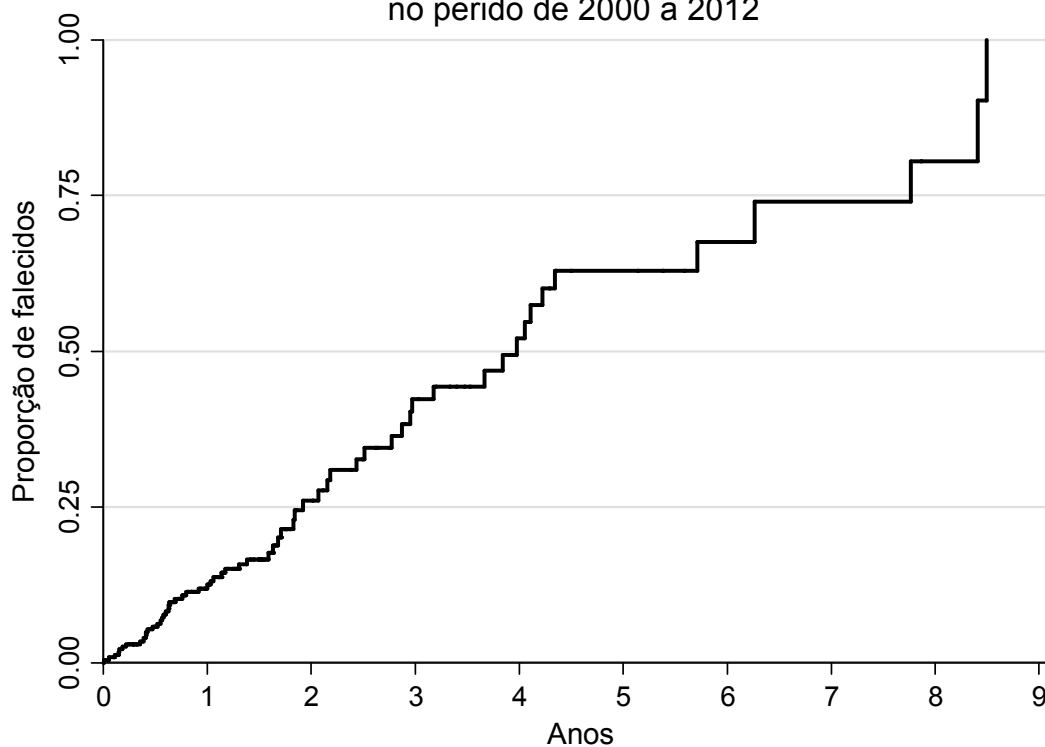


Grafico 2. Obitos de pacientes com TBMR, no estado do Ceará, no periodo de 2000 a 2012



A sobrevida dos pacientes que não referiram serem brancos foi significativamente maior do que a sobrevida dos que referiram (Teste Log Rank: $p=0,017$). Ou seja, os pacientes não brancos apresentaram uma probabilidade de 56,5% de estarem vivo ao final quarto do ano de tratamento, enquanto os pacientes brancos apresentaram uma probabilidade de 35% (Tabela 5, Gráficos 3 e 4).

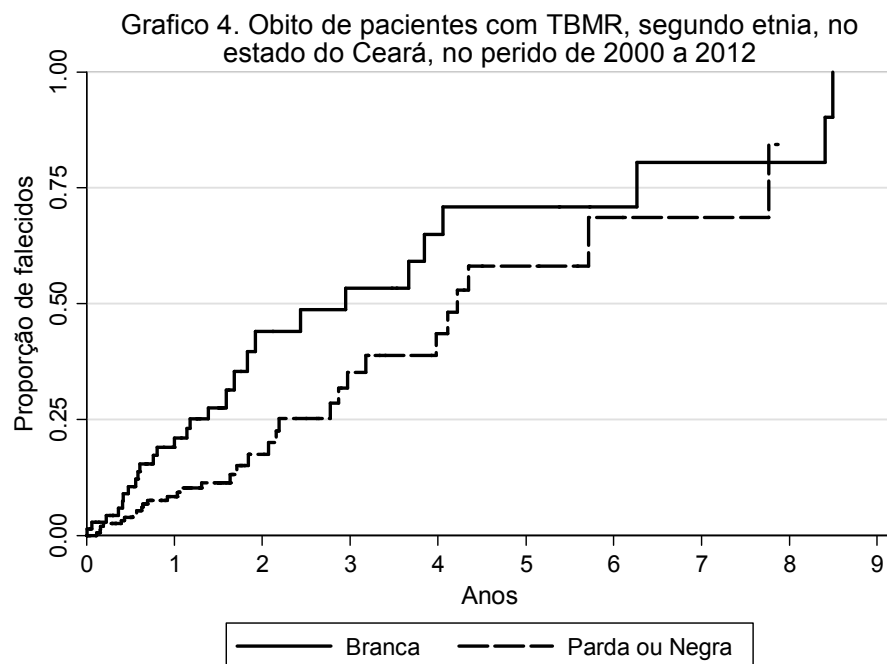
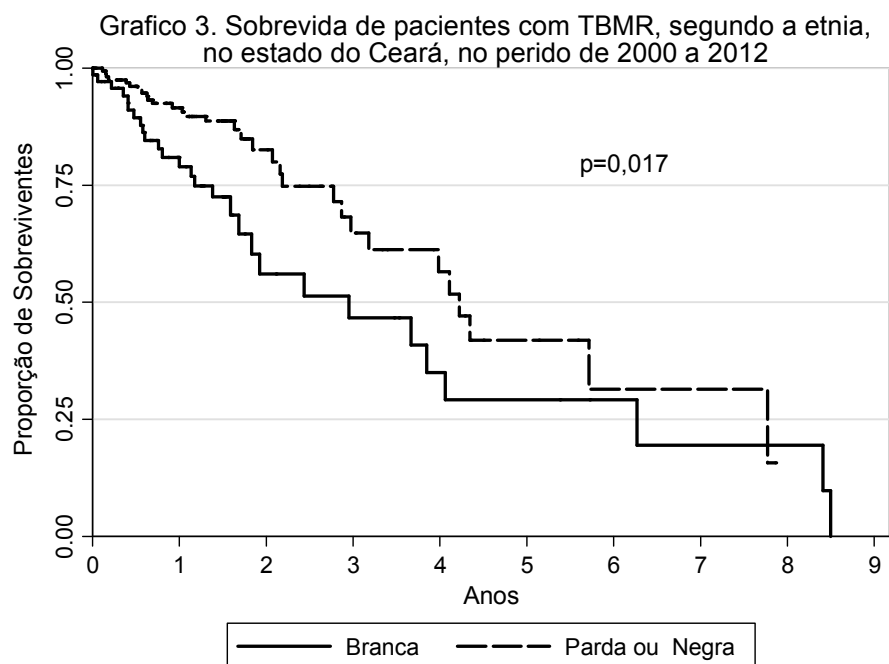
Tabela 5. Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo a etnia, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tempo (Ano) [¥] Etnia	Vivos	Óbitos	Probabilidade de Sobrevida [‡]	
			Pontual(%)	I.C. 95%(%)
Branca				
0	0	0	100	-
1	41	13	78,9	66,4-87,2
2	14	7	56,0	37,6-70,8
3	11	2	46,6	27,8-63,4
4	7	2	35,0	16,6-54,0
5	6	1	29,1	12,0-48,7
6	4	0	29,1	12,0-48,7
7	3	1	19,4	4,5-42,0
8	3	0	19,4	4,5-42,0
9	1	2	-	-
Parda ou Negra				
0	0	0	100	-
1	104	12	91,6	85,6-95,1
2	34	6	82,5	72,0-89,3
3	20	6	64,8	48,5-77,1
4	13	2	56,5	38,4-71,1
5	7	3	41,8	23,1-59,5
6	4	1	31,3	11,4-53,7
7	3	0	31,3	11,4-53,7
8	1	1	-	-
9	1	0	-	-

[¥]Ano ao final do intervalo

[‡]As probabilidades foram calculadas a cada momento que ocorre um evento (Óbito ou censura).

[€]Teste de Log-Rank: p=0,017



A sobrevida dos pacientes que se submeteram a 2 ou menos tratamentos foi significativamente maior do que a sobrevida daqueles que fizeram 3 ou mais tratamentos (Teste LogRank: $p < 0,001$) (Tabela 6, gráfico 5 e gráfico 6). Entre os pacientes com 2 ou menos tratamentos, 58,2% estavam vivos ao final do quarto ano de tratamento, enquanto para o grupo com 3 ou mais tratamentos esta probabilidade foi 40%.

Tabela 6. Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo o numero de tratamentos, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará no período de 2000 a 2012.

Tempo(Ano) [¥] Numero de Tratamentos	Vivos	Óbitos	Probabilidade de Sobrevida [£]	
			Pontual (%)	I.C. 95% (%)
0 a 2 tratamentos				
0	0	0	100	-
1	75	5	95,1	88,7-97,9
2	18	5	81,3	64,4-90,7
3	12	2	69,9	47,3-84,2
4	6	1	58,2	29,2-78,9
5	5	0	58,2	29,2-78,9
6	3	0	58,2	29,2-78,9
7	2	0	58,2	29,2-78,9
8	2	0	58,2	29,2-78,9
9	1	1	-	-
3 a 7 tratamentos				
0	0	0	100	-
1	73	21	79,4	70,1-86,0
2	31	8	66,6	54,6-76,2
3	19	7	48,8	34,5-61,7
4	14	3	40,0	25,6-54,0
5	8	4	27,3	14,3-42,0
6	5	1	21,8	9,2-37,9
7	4	1	16,4	5,2-33,0
8	2	1	10,9	2,2-27,5
9	1	1	-	-

[¥]Ano ao final do intervalo

[£]As probabilidades foram calculadas a cada momento que ocorre um evento (Óbito ou censura).

[€]Teste de Log-Rank: p = 0,0006

Grafico 5. Sobrevida de pacientes com TBMR, segundo o numero de tratamentos, no estado do Ceará, no periodo de 2000 a 2012

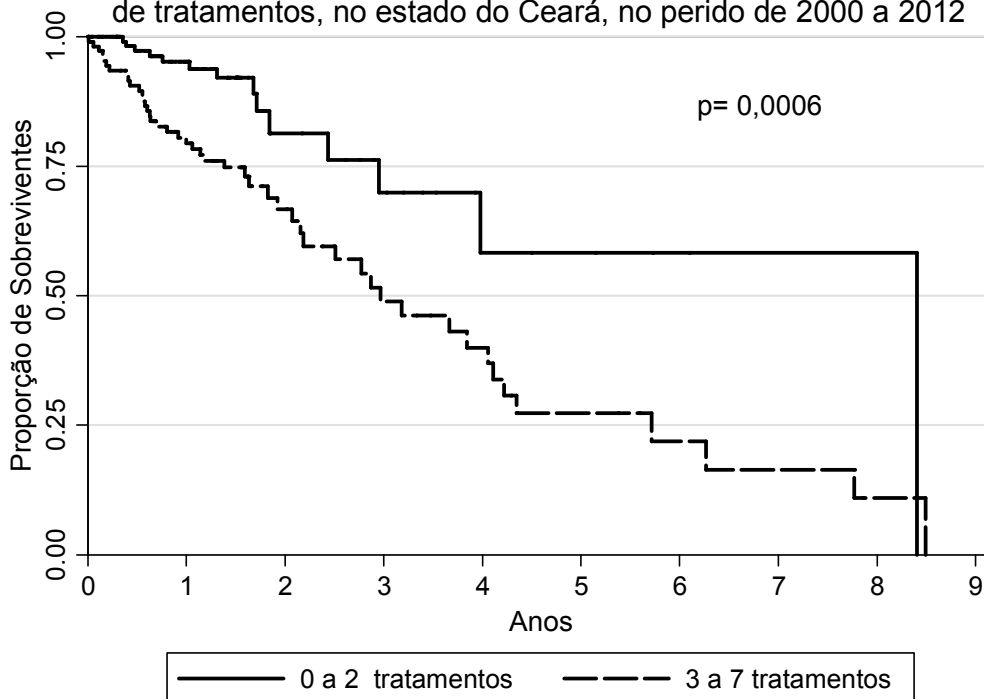
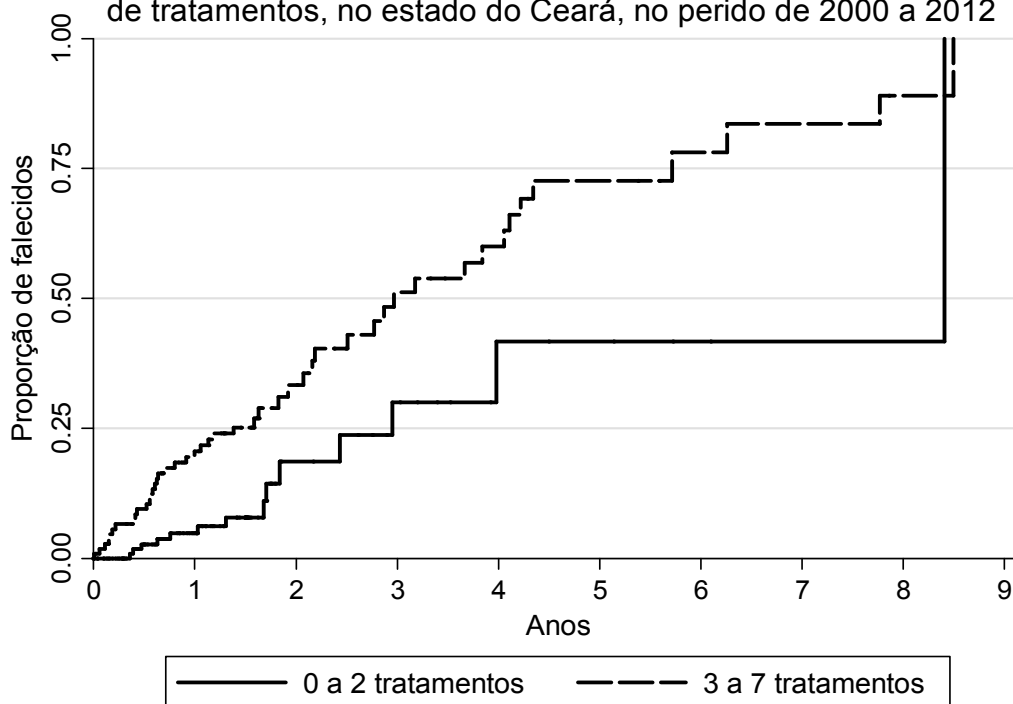


Grafico 6. Obitos de pacientes com TBMR, segundo o numero de tratamentos, no estado do Ceará, no periodo de 2000 a 2012



Foi estimada a sobrevida dos pacientes, segundo ao ano de início do tratamento (Tabela 7, gráfico 7 e gráfico 8). Os pacientes que iniciaram o tratamento no período de 2006 a 2012 tiveram uma sobrevida significativamente maior do que aqueles que iniciaram o tratamento entre 2000 e 2005 (Teste Log Rank: $p < 0,001$). Os pacientes que iniciaram o tratamento entre 2006 a 2012 apresentaram uma probabilidade de 71,6% de estarem vivos ao final do terceiro mês de tratamento, enquanto esta probabilidade foi 40,4% para os demais pacientes.

Tabela 7. Tabela de Sobrevida de Kaplan-Meier, segundo o ano de diagnóstico de TBMR, numa amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Tempo (Ano) [¥] Ano de diagnóstico	Vivos	Óbitos	Probabilidade de Sobrevida ^{££}	
			Pontual (%)	I.C. 95% (%)
2000 a 2005				
0	0	0	100	-
1	43	17	72,8	60,0-82,2
2	23	6	60,3	46,0-72,0
3	15	7	40,4	25,6-54,7
4	12	2	34,4	20,2-49,1
5	7	4	21,4	9,7-36,2
6	6	1	17,8	7,1-32,4
7	5	1	14,3	4,9-28,5
8	3	1	10,7	2,9-24,4
9	1	2	-	-
2006 a 2012				
0	0	0	100	-
1	106	9	93,8	88,4-96,7
2	26	7	79,7	65,6-88,5
3	16	2	71,6	53,9-83,5
4	8	2	56,4	32,1-74,9
5	6	0	56,4	32,1-74,9
6	2	0	56,4	32,1-74,9
7	1	0	-	-
8	1	0	-	-
9	1	0	-	-

[¥]Ano ao final do intervalo

[£]As probabilidades foram calculadas a cada momento que ocorre um evento (Óbito ou censura).

^{££}Teste de Log-Rank: $p < 0,0001$

Grafico 7. Sobrevida de pacientes com TBMR, segundo o ano de início do tratamento, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012

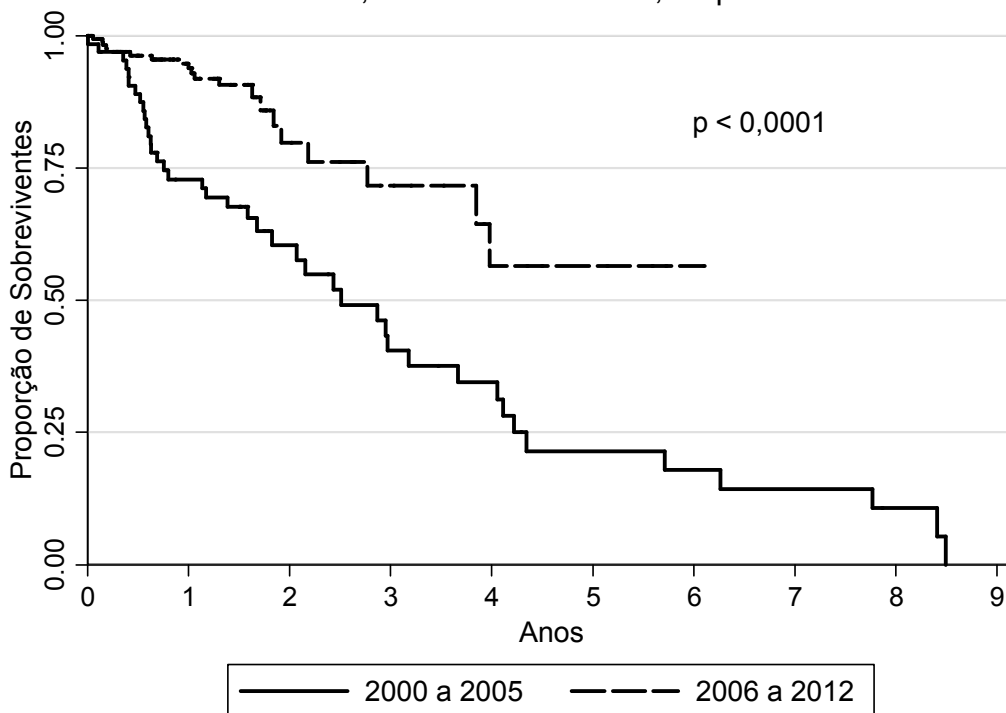
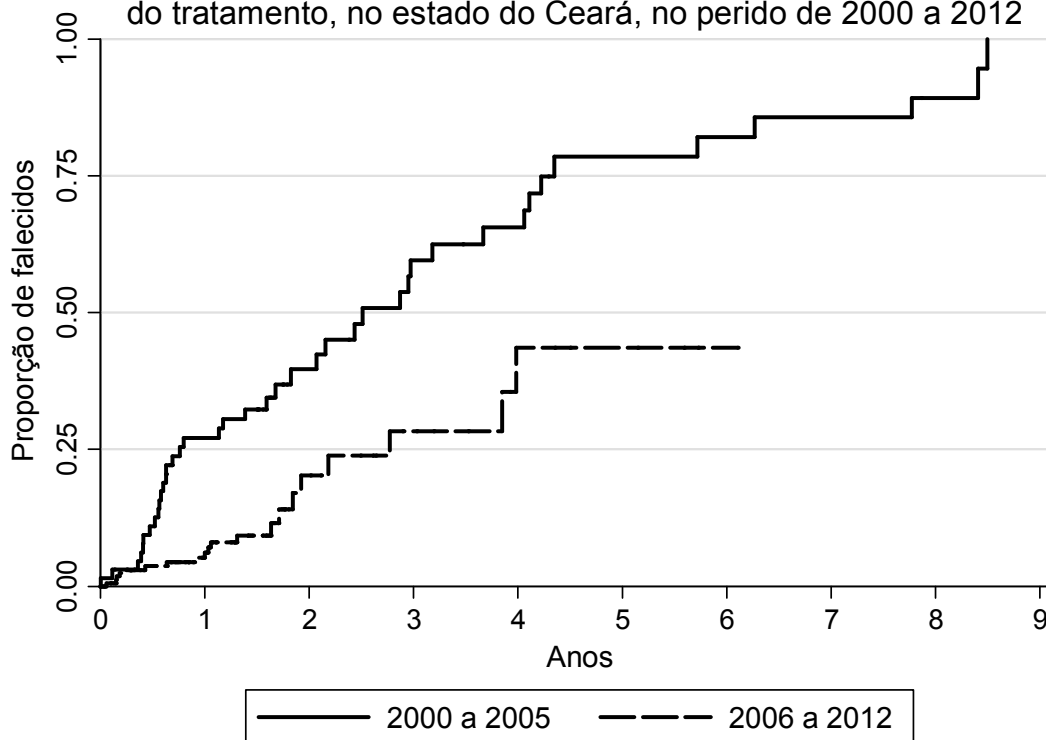


Grafico 8. Óbitos de pacientes com TBMR, segundo o ano de início do tratamento, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012



A relação entre variáveis independentes e óbitos foi avaliada através de regressão de Cox (Tabela 8). O hazard dos pacientes brancos (RH = 1,87 e p = 0,019), dos que se submeteram a 3 ou mais tratamentos (RH = 2,76 e p = 0,001) e dos que iniciaram o tratamento entre 2000 e 2005 (RH = 3,19 e p = <0,001), foi significativamente mais elevado do que o hazard dos não brancos, dos que se submeteram a menos que 3 tratamentos, e dos que iniciaram tratamento entre 2000 e 2012 respectivamente. Depois de ajustar para as três variáveis que apresentaram uma associação univariada significativa com óbito, apenas número de tratamentos (RH = 2,15 e p = 0,026) e onde início do tratamento (RH = 2,08 e p = 0,020) foram significativamente associadas. Segundo o Teste Log Rank, a ocorrência de óbito não estava significativamente associado às variáveis sexo, idade e anos de escola.

Tabela 8. Regressão de Cox de Óbitos de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente, num serviço de referencia, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Variáveis Independentes	RH	Erro Padrão	I.C. 95%	Valor-p
Sexo				
-Feminino	0,97	0,26	0,57-1,65	0,915
-Masculino	1	-	-	-
Idade				
-15-29	1,99	0,84	0,86-4,55	0,103
-30-39	1,61	0,70	0,69-3,77	0,266
-40-49	1,80	0,80	0,75-4,30	0,184
-50-87	1	-	-	-
Anos Escola				
-Não frequentou	1,84	1,05	0,59-5,64	0,287
-1 a 3	1,42	0,78	0,48-4,20	0,522
-4 a 7	1,80	1,00	0,60-5,36	0,291
-≥8	1	-	-	-
Etnia				
-Branca	1,87	0,50	1,10-3,16	0,019
-Parda ou Negra	1	-	-	-
Numero de Tratamentos				
-0 a 2	1	-	-	-
-3 a 7	2,76	0,85	1,50-50,05	0,001
Ano de diagnostico de TBMR				
-2000 a 2005	3,19	0,91	1,82-5,57	<0,001
-2006 a 2012	1	-	-	-
Tipo de lesão				
-Não cavitária	1	-	-	-
-Cavitária	2,53	1,83	0,61-10,46	0,197
Modelo multivariado				
-Etnia	1,59	0,43	0,93-2,72	0,087
-Numero de Tratamentos	2,15	0,73	1,09-4,19	0,026
-Ano de Inicio do Tratamento	2,08	0,65	1,12-3,85	0,020

‡Razão de hazard

A relação entre variáveis independentes e óbitos foi também estimada através de regressão de Poisson (Tabela 9). A densidade de incidência dos pacientes brancos (RDI = 2,0 e p = 0,008), dos que se submeteram a 3 ou mais tratamentos (RDI = 2,98 e p<0,001) e dos que iniciaram o tratamento entre 2000 e 2005 (RDI = 3,5 e p ≤ 0,001), foi significativamente mais elevada do que a densidade de incidência dos não brancos, dos que se submeteram a menos que 3 tratamentos, e dos que iniciaram o tratamento entre 2000 e

2012. Num modelo multivariado com as três variáveis que estavam significativamente associadas com óbito, apenas número de tratamentos (RDI = 2,18 e $p = 0,021$) e ano de início do tratamento (RDI = 2,26 e $p = 0,007$) permaneceram significativamente associadas. Pelo método de regressão de Poisson, a ocorrência de óbito não estava significativamente associado às variáveis sexo, idade e anos de escola.

Tabela 9. Regressão de Poisson do número de óbitos (Densidade de Incidência) de uma amostra (N=243) de portadores de Tuberculose Multirresistente, num serviço de referência, no estado do Ceará, no período de 2000 a 2012.

Variáveis Independentes	RDI [¥]	Erro Padrão	I.C. 95%	Valor-p
Sexo				
-Feminino	1,16	0,30	0,70-1,92	0,548
-Masculino	1	-	-	-
Idade				
-15-29	2,05	0,86	0,89-4,69	0,087
-30-39	1,98	0,82	0,87-4,50	0,102
-40-49	1,82	0,80	0,76-4,35	0,174
-50-87	1	-	-	-
Anos Escola				
-Não frequentou	1,85	1,06	0,60-5,68	0,280
-1 a 3	1,73	0,94	0,60-5,01	0,309
-4 a 7	1,90	1,05	0,64-5,66	0,246
- ≥ 8	1	-	-	-
Etnia				
-Branca	2,00	0,52	1,20-3,33	0,008
-Parda ou Negra	1	-	-	-
Numero de Tratamentos				
-0 a 2	1	-	-	-
-3 a 7	2,98	0,90	1,64-5,42	<0,001
Ano de diagnostico de TBMR				
-2000 a 2005	3,50	0,95	2,05-5,97	<0,001
-2006 a 2012	1	-	-	-
Tipo de lesão				
-Não cavitária	1	-	-	-
-Cavitária	2,94	2,11	0,71-12,03	0,134
Modelo multivariado				
-Etnia	1,62	0,43	0,96-2,74	0,069
-Numero de Tratamentos	2,18	0,74	1,12-4,24	0,021
-Ano de Inicio do Tratamento	2,26	0,68	1,25-4,09	0,007

[¥]Razão de densidade de Incidência

5 Discussão dos Resultados

Observou-se nesta pesquisa, ao caracterizar demograficamente a amostra, que a maioria dos indivíduos é do sexo masculino e tem idade inferior a 50 anos. Estes dados corroboram com os achados de outros estudos que caracterizaram os pacientes com tuberculose multirresistente como sendo em sua maioria homens e jovens, em plena fase produtiva.

Ferreira et al (2011), em pesquisa feita com pacientes com TBMR no Estado de São Paulo, identificou que 64,4% deles eram do sexo masculino e que 93,1% eram pessoas economicamente ativas, com idade entre 18 e 55 anos. Medeiros, Medeiros e Marciel (2011), em estudo que caracterizou os casos de TBMR em um serviço de referência no estado de Pernambuco, no período de 2002 a 2007, verificaram uma predominância de indivíduos do sexo masculino (63,6%) e na faixa etária de 15 a 44 anos (72,8%). Dom et al (2011), em estudo realizado na Coreia, constatou uma prevalência do sexo masculino em 77,2% da amostra. Moreno, Alvarado e Sánchez (2012), em pesquisa feita em Bogotá, verificaram que 71% dos casos eram do sexo masculino e tinham idade entre 15 e 54 anos.

Quanto à etnia, a maioria dos pacientes foi considerada parda ou negra. A predominância de pardos e negros também foi observada a nível nacional. Segundo Brasil (2013), esta foi de 53,9% entre os casos de TBMR diagnosticados no Brasil no período de 2000 a 2011.

Observou-se, ainda, que os indivíduos da amostra tinham baixa escolaridade. Esta baixa escolaridade foi encontrada também em outros estudos. Em João Pessoa-PB, Nogueira et al (2008) constatou que 77% dos pacientes com TBMR tinham baixa escolaridade. No Rio de Janeiro-RJ, Siqueira et al (2009) observou que 56% tinham menos de 7 anos de estudo, sendo destes 8% analfabetos.

Embora nos estudos internacionais não tenha sido mencionada nenhuma cooptação da baixa escolaridade com a ocorrência da TBMR, uma pesquisa sobre os fatores de riscos realizada no Ceará, por Barroso et al (2003) identificou esta associação. Acredita-se que as dificuldades inerentes à baixa escolaridade podem dificultar o seguimento adequado de tratamentos. Além disso, a aproximação, presente principalmente nesta região, entre a baixa escolaridade e as precárias condições sócio-econômicas,

fortaleça esta afirmação, uma vez que há uma relação direta entre as taxas de incidência da tuberculose com as taxas de pobreza (GUIMARÃES et al, 2012)

Em relação ao ano de diagnóstico da multirresistência, identificou-se uma predominância de pacientes que tiveram diagnóstico no período de 2006 a 2012. É difícil saber se este aumento no número de casos diagnosticados no período ocorreu devido realmente a um maior número de pessoas que desenvolveram a doença ou a modificações ocorridas no controle e nos critérios de diagnóstico, como o início dos processos de informatização do programa de controle da TBMR em 2004, a estratégia “STOP” TB, as ações do Projeto Fundo Global da Tuberculose no Brasil e a mudança no critério de diagnóstico da TBMR no Brasil em 2010, uma vez que até este ano era necessário haver resistência a R, H e a uma terceira droga e, após este ano, apenas a resistência a R e H passou a ser suficiente para o diagnóstico.

Ao verificar o número de tratamentos para tuberculose a que estes pacientes tinham sido submetidos antes de diagnosticar a multirresistência, observou-se que a maioria destes realizou de 0 a 2 tratamentos. Não foram encontrados muitos estudos publicados que fizessem menção a relação entre a ocorrência da TBMR e o número de tratamentos anteriores. Vieira et al (2007), em estudo feito no Espírito Santo, ao analisar esta variável, encontrou, justamente o oposto, uma predominância de 62,4% de pacientes que foram submetidos a 3 ou mais tratamentos.

Diante destes achados, considerando-se a evolução do diagnóstico e tratamento da TBMR no Brasil, acredita-se que haja uma tendência a aumentar o número de casos diagnosticados da doença entre indivíduos que fizeram menos tratamentos anteriores para tuberculose. Isso porque os programas de controle da TBMR vêm intensificando medidas que visam a detecção mais precoce deste agravo, logo é comum que a TBMR seja diagnosticada em alguns casos já na falência do primeiro tratamento. Fatores como a capacitação dos profissionais de saúde da atenção primária, a disponibilização dos testes de sensibilidade e os centros de referência contribuem para isso.

Uma análise acerca das datas em que ocorreram os trabalhos pode elucidar bem esta questão. O estudo de Vieira et al (2007) foi feito com os casos de TBMR do período de 2000 a 2004, ou seja, em um período anterior às ações mais intensivas no controle da doença.

Esta pesquisa, cujos resultados são agora expostos, foi feita com casos de TBMR diagnosticados no período de 2000 a 2012, como foi anteriormente mencionado, mas a maior parte dos casos (72,8%) foi diagnosticada após 2006. Logo, infere-se que os casos foram identificados de forma mais precoce, contribuindo para que fosse maior a proporção de indivíduos expostos a menos tratamentos para tuberculose.

Ao investigar como se caracterizava clinicamente a amostra, observou-se que quase todos os indivíduos tinham tuberculose pulmonar, predominando as lesões cavitárias. Estes achados condizem com os de outros estudos, como o de Ferreira et al (2011), que encontrou uma predominância de 97,3% de tuberculose pulmonar e 90,3% de lesões cavitárias e o de Vieira et al (2007) que constatou que 100% dos casos eram pulmonares e 77,8% lesões cavitárias.

Alguns estudos apontam as cavidades pulmonares como causa e outros, como consequência da TBMR. É possível que ambas informações sejam corretas. Causa, porque lesões cavitárias abrigam maiores populações bacilares em que é maior a probabilidade de existência de mutantes inicialmente resistentes. A seleção de mutantes é facilitada pela rápida multiplicação para até 10^8 a 10^9 bacilos dentro de cavidades devido à alta oxigenação e à proteção dos bacilos por paredes espessas que impedem a presença das drogas em concentrações inibitórias adequadas, o que, na concomitância com tratamentos inadequados, é o ambiente propício para o desenvolvimento de TBMR. Consequência, porque a existência de TBMR conduz a um estado de doença ativa bem mais prolongada, levando a uma maior destruição pulmonar (CANETTI, 1965, BARROSO et al, 2003).

Percebeu-se que apenas 2,5% dos pacientes apresentaram resultado positivo para teste de HIV. Resultados inferiores a 10% também foram encontrados em outros estudos brasileiros: 8 % (SIQUEIRA et al, 2009), 7 % (MELO et al, 2003). Já em relação aos estudos internacionais, alguns apresentam uma proporção maior de pacientes HIV positivos entre os casos de TBMR. Como no estudo de Moreno, Alvaredo e Sánchez (2012) em Bogotá que encontrou 14% dos casos.

Há certamente uma contradição entre as diversas pesquisas sobre a correlação entre a infecção pelo HIV e a ocorrência da TBMR, mas alguns fatores podem justificar uma possível associação, como problemas de absorção dos medicamentos anti-TB, que podem aumentar o risco de resistência a rifampicina; baixa adesão ao tratamento da TB em regiões onde a infecção pelo HIV relaciona-se com baixas condições socioeconômicas e a

própria exposição do paciente HIV positivo a bacilos de pacientes com TBMR (PATEL, BELMONTE e CROWE, 1995; SUCHINDRAN, BROUWER e VAN, 2009)

Em relação ao perfil de resistência apresentado pelos indivíduos da amostra no momento do diagnóstico da multirresistência, pode-se constatar que, além da resistência padrão para diagnóstico de TBMR (R + H), eles também apresentaram resistência a S (40,7%), E (31,3%), Z (7,8%) e Et (2,9%). Melo et al (2003), em estudo realizado em um centro de referência em São Paulo identificou também que as drogas com maior índice de resistência foram a S e o E, mas em maiores proporções: S (83%) e E (47%).

A partir da apreciação dos desfechos presentes, pode-se perceber que 25,1% dos pacientes em acompanhamento no período morreram por tuberculose, 39,5% foram curados e 9% abandonaram o tratamento.

Com estes achados, percebe-se que há muita divergência entre os estudos. Ferreira et al (2011) encontrou um percentual de cura de 66%, 17,7% de abandono e de apenas 4,25 para óbitos por TBMR. Siqueira et al (2009) identificou em sua pesquisa que 34% dos casos foram curados, 44% foram a óbito e 4% abandonaram. Ressalta-se que os estudos comparados foram realizados em períodos semelhantes.

Acredito que estas divergências em relação aos desfechos observados nos diferentes estudos nacionais possam estar relacionadas com a evolução no controle, tratamento e prevenção da TBMR nas diversas regiões. Como se trata de ações que vêm ocorrendo em nível nacional de forma mais intensiva apenas nesta última década, nem todos os Estados possuem o mesmo ritmo de organização dos devidos processos.

A análise dos óbitos ocorridos por TBMR mostrou que a densidade de incidência foi significativamente mais elevada entre os pacientes com 3 ou mais tratamentos anteriores e que iniciaram tratamento entre 2000 e 2005. Não foram observadas diferenças significativas entre as categorias da variável sexo, idade, anos de escola e etnia.

Não foram identificadas pesquisas que tenham feito associação entre a densidade de incidência de óbitos e o número de tratamentos anteriores, mas acredita-se que esta densidade de óbitos maior entre os indivíduos que foram submetidos de 3 a 7 tratamentos em relação aos que fizeram no máximo 2 possa estar relacionada ao fato dos indivíduos que se submeteram a mais tratamentos terem demorado mais a ter o diagnóstico

de TBMR e, com isso, não serem submetidos a um tratamento adequado mais precocemente.

Pode-se observar também com a prática que boa parte dos pacientes que se submetem a mais tratamentos anteriores para tuberculose, tem mais histórico de abandono, contribuindo assim para o desenvolvimento de cepas mais resistentes, piores condições de saúde e maior possibilidade de reincidência de abandono após o diagnóstico da TBMR, fatores estes que contribuem de forma negativa para o prognóstico dos pacientes.

A densidade de óbitos quase quatro vezes maior entre os indivíduos que tiveram diagnóstico no período de 2000 a 2005 em relação aos do período de 2006 a 2012, também não foi observada em outras pesquisas, mas acredita-se que isso possa ter ocorrido devido às ações dos programas de controle da TBMR que foram mais intensivas após 2004.

Ao analisar a sobrevida dos pacientes, observou-se que a maioria deles morreu antes de 5 anos de tratamento e a probabilidade de estar vivo até o final do quarto ano de tratamento foi de 47,9%. Os grupos de pacientes que apresentaram maior sobrevida de acordo com o método de Kaplan-Meier foram os de etnia parda ou negra, os que se submeteram a até 2 tratamentos anteriores ao diagnóstico da TBMR e os que tiveram diagnóstico da multirresistência no período de 2006 a 2012. Não foram localizados estudos sobre a sobrevida destes pacientes com TBMR na literatura pesquisada.

A análise da relação entre as variáveis estudadas e a ocorrência de óbitos pelos modelos de regressão de Cox e Poisson, uni e multivariado, demonstrou associação significativa entre a ocorrência de óbitos e o número de tratamentos anteriores e o ano de diagnóstico da multirresistência, sendo visto em ambos os modelos uma mortalidade maior dos pacientes que foram submetidos de 3 a 7 tratamentos e que tiveram diagnóstico da TBMR entre 2000 e 2005.

Ressalta-se, ainda, que apesar das críticas feitas aos estudos de dados secundários, devido aos questionamentos sobre a qualidade destes dados, pode-se observar nesta pesquisa o esmero que os profissionais que trabalham com a tuberculose têm na captação e armazenamento das informações dos pacientes. Foi notória também a empolgação e a disponibilidade de todos estes profissionais ao perceberem que mais um pesquisador estava escolhendo a tuberculose como tema de estudo, o que deixa claro o amor e o comprometimento que estes têm com a causa.

6 Conclusões

Este trabalho se propôs a analisar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Tuberculose Multirresistente (TBMR) no Ceará no período de 2000 a 2012, averiguando a sobrevida destes pacientes. A partir desta análise, pode-se concluir que:

Entre os pacientes com diagnóstico de TBMR do Estado do Ceará no período do estudo, houve uma predominância de indivíduos do sexo masculino, com idade inferior a 50 anos, de etnia parda ou negra e com baixa escolaridade.

A maioria dos casos foi diagnosticada no período de 2006 a 2012, tratava-se, também, em sua maior parte de pacientes que submeteram a 2 ou menos tratamentos anteriores ao diagnóstico da multirresistência, com tuberculose do tipo pulmonar e apresentando lesões cavitárias e resultado negativo para o teste de HIV.

Todas estes achados condizem com o observado em demais pesquisas, exceto em relação a preponderância de indivíduos com 2 ou menos tratamentos anteriores em relação aos que fizeram mais tratamentos. Esta discrepância pode estar relacionada aos avanços no controle da TBMR no Ceará, possibilitando diagnósticos mais precoces.

Observou-se, ainda, que aproximadamente 25% dos pacientes tiveram óbito por TBMR. A análise de sobrevida geral identificou que mais da metade dos pacientes morrem antes de 5 anos de tratamento. Os pacientes que apresentaram melhor sobrevida foram os de etnia preta ou parda, os que tiveram diagnóstico da TBMR no período de 2006 a 2012 e os que foram submetidos a no máximos 2 tratamentos anteriores à multirresistência.

Diante destes dados, percebe-se que há uma alta mortalidade e, conseqüentemente, um baixa sobrevida entre os pacientes com TBMR no Estado do Ceará, mas, também observa-se que esta sobrevida melhorou entre os pacientes diagnosticados mais recentemente.

A sobrevida maior entre os pacientes que foram submetidos a menos tratamentos anterior ao diagnóstico da multirresistência evidencia a importância do diagnóstico precoce para um maior sucesso do tratamento e uma conseqüente redução da mortalidade.

Isso mostra que a TBMR é um problema de saúde sério no Estado, mas que vem melhorando nos últimos anos. Isso não significa ainda que as ações voltadas a esta problemática devam ser reduzidas, mas sim intensificadas para se conseguir melhores resultados.

Espera-se que as medidas de controle da TBMR não apenas no Estado do Ceará, mas também em âmbito nacional continuem progredindo, diminuindo esta taxa de óbitos entre os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUEQUER, M F M et al. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife - Pernambuco. Rev Panam Salud Publica, v. 9, nº 6, p.368-74, 2001

BARROSO, E C et al. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. J Pneumol, v 27, nº 6, p.310-4, 2001.

BARROSO, E C et al. Fatores Associados aos Tratamentos Inadequados em Grupo de Portadores de Tuberculose Multirresistente. J. Bras. Pneumologia, v.29, nº 6, p. 350-357, 2003.

BARROSO, E C et al. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multirresistente. J. Bras. Pneumologia. v. 30, nº 1, p. 46-52, 2004.

BOTELHO, F; SILVA, C; CRUZ, F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência Acta Urológica, v. 26, nº 4, p. 33-38, 2009.

BRAGA, J U, et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. Pulmão RJ, v. 14, nº 4, p.310-314, 2005.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196/96. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 1996.

_____. Ministério da Saúde. Plano nacional de controle da tuberculose. Brasília (DF), 1999. Disponível em http://www.fef.br/biblioteca/arquivos/data/Plano_Nacional_de_Control_e_da_Tuberculose_1999_2.pdf. Acessado em 10 de maio de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. 1ª edição. Brasília, 2002a.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro; 2002b.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição. Brasília. 2005.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Ano 9, n° 2, julho, 2009a.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª edição. Brasília. 2009b.

_____. Ministério da Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Ano 10. n° 11. 2010a. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epi_n11_tb_dez2010_atual2.pdf Acessado em 06 de julho de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Tuberculose: A situação da doença no Brasil. 2010b. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/ar\(cessquivo/pdf/apresentacao_incidencia_05_04_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/ar(cessquivo/pdf/apresentacao_incidencia_05_04_2011.pdf) . Acessado em 08 de maio de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Tuberculose: A situação da doença no Brasil. 2011a. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31109 Acessado em 08 de maio de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Sistema TBMR. Relatórios Epidemiológicos: características demográficas. Acessado em janeiro de 2013.

_____. Ministério da Saúde. Manual de Recomendação para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília. 2011b

CANETTI, G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis.* v. 92, n° 1, p. 678-703, 1965.

COTRAN, R.; KUMAR, V.; COHINS, T. Robbins: Patologia estrutural e Funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 650.

DALCOLMO, M P; ANDRADE, M K N e PICON, P D. Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev de Saúde Pública,* v 41, n° 1, p.44-42, 2007.

DOO, J S et al. Treatment Outcome and Mortality among Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis in Tuberculosis Hospitals of the Public Sector. *J Korean Med Sci.* v. 26, nº 1, p.33-41,2011.

DUQUIA, R P; BASTOS, J L D. Measuring disease occurrence: understanding the distribution of diseases and health conditions in a defined population. *Scientia Medica*, v. 17, n. 2, p. 101-105, 2007.

FAUSTINI A, HALL AJ, PERUCCI CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*, v.61, nº 2, p. 158-63, 2006.

FRANCO J, BLANQUER R. Mortality from tuberculosis in Spain from 1970 to 1993: changes in epidemiology trends during the acquired immune-deficiency syndrome epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis*, v. 2, nº 8, p.663-96, 1998.

FERREIRA, K R et al. Portadores de Tuberculose Multirresistente em um Centro de Referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. *Rev. Esc. Enferm. USP*, v. 45, nº 2, p. 1685-9, 2011.

GUIMARAES, R M et al. Tuberculose, HIV e Pobreza: tendência temporal no Brasil, nas Américas e no mundo. *Jornal Bras Pneumologia*. V. 38, nº 4, p.511-517, 2012.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, Disponível em http://www.censo2010.ibge.gov.br/dados_divulgados/index.php?uf=23 Acessado em 04 de julho de 2011.

INSTITUTO CLEMENTE FERREIRA. Desafios da Tuberculose diante da Resistência Microbiana. *Rev. Saúde Pública*, v. 45, nº 05, 2011. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102011000500025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt . Acessado em 12 de janeiro de 2012.

MEDEIROS, J C M; MEDEIROS, E M; MARCIEL, S S S V. Perfil Epidemiológico dos Clientes Portadores de Tuberculose Multirresistente Acompanhados em um Serviço de Referência em Recife. *HERE*, v.2, nº 1, p. 121-136, 2011.

MELO FAF, DALCOLMO MP, RUFFINO NETTO A. I Consenso brasileiro de tuberculose – 1997. *Jornal de Pneumologia*, 1997, v. 23, nº 1, p.294-342, 1997.

MELO, F A F de et al. Aspectos Epidemiológicos da Tuberculose Multirresistente em Serviços de Referência na Cidade de São Paulo. *Rev da Soc Bras de Med Tropical*. v. 36, nº 1, p.27-34, 2003.

MITCHISON, D A. Drug Resistance in tuberculosis. *Eur. Respir. J.* v.25, nº 2, p.376-9, 2005.

MORENO, L M P; ALVARADO, G C A; SÁNCHEZ, A Y M. Caracterización de pacientes con tuberculosis y tuberculosis resistente a múltiples medicamentos em instituciones de tercer nivel de Bogotá D.C. *Enfermería Global.* nº 25, p. 129-136, 2012.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITION. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis , and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians of London, 2006.

NOGUEIRA J A; MARQUES, R R C; SILVA, T R; FRANÇA, U M; VILLA, T C S e PALHA, P F. Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente à drogas em João Pessoa-PB. *Rev Elet Enferm.*, v.10, nº 4, p.979-89, 2008. Disponível em: <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n4/v10n4a10.htm>. (acessado em 07 de janeiro de 2013)

PABLOS-MENDEZ A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med*, v.338, nº1, p.1641-9, 1998.

PATEL, K B; BELMONTE, R e CROWE, H M. Drogas e má absorção de tuberculose resistente em pacientes infectados com HIV. *Engl J Med.* v.332, nº 1, p. 336-337, 1995

RAVIGLIONE M C, SMITH M B. XDR Tuberculosis – Implications for global public health. *N Engl J Med*, v. 356, nº1, p.656-659, 2007.

ROCHA J L et al.. Tuberculose multirresistente. *Pulmão RJ*, v. 17, nº 1, p. 27-32, 2008.

RUFFINO-NETTO A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, nº 1, p.51-8, 2002.

SAKCS LV, PENDLE S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med*, v. 158, nº1, p. 1916-22, 1998.

SAUDE. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Epidemiológica para TBMR. Relatórios Epidemiológicos: características demográficas. Obtido em: <http://tbmr.ensp.fiocruz.br/tbmr/RelIndicador?id=5> Acessado em: 10 de janeiro de 2013

SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, nº 10, p.1018-1048, 2009.

SIQUEIRA, H R de et al. 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, nº1, p.54-62, 2009.

SUCHINDRAN,S; BROWER, E S; VAN, R A. É a infecção pelo HIV um fator de risco para a tuberculose multirresistente. *PLoS ONE*. 2009

TICONA, A M; GOTUZZO, E H. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. *Med. Lei* , v. 25, nº 4, 2008.

VAN DER WERF, M J et al. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*, v. 39, nº 6, p. 1511-19, 2012.

VIEIRA, R C A; FREGONA, G; PALACI, M, DIETZE,R e MACIEL, E L N. Perfil Epidemiológico dos Casos de Tuberculose Multirresistente do Espírito Santo. *Rev. Bras. Epidemiologia*, v.10, nº 1, p. 56-65, 2007.

WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2006.

WHO. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). 2013. Disponível em: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/MDR_TB_FactSheet.pdf

Yang X, Li Y, X Wen, Wu G, Li X. Fatores de risco para resistência a drogas em pacientes com tuberculose pulmonar. *J Evid Based Med*. v. 03, nº 03, p. 162-67. 2010

APENDICES

APÊNDICE A**FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**

Nome: _____ Nº TBMR: _____

Nome da Mãe: _____

Sexo: () Feminino () Masculino Idade: ____ Data de nascimento: ____/____/____

Escolaridade:

() ignorada () nenhuma () de 1 a 3 anos () de 4 a 7 anos () de 8 a 11 anos () acima de 12 anos

Etnia: () Branca () Parda () Negra () outra: _____

Ocupação: () profissional de saúde () profissional de sistema () profissional de asilo/albergue/casas de apoio AIDS () Outros profissionais autônomos/assalariados () profissional do sexo () ambulante () detento (a) () aposentado () dona de casa () desempregado () outros

Tratamento Anterior de TB: () sim () não Quantos: _____

Esquemas utilizados: _____

Resultados destes tratamentos: _____

Tipo de Resistência: () primária () Adquirida

Teste de HIV: () negativo () positivo

Comorbidades: _____

Padrão de resistência inicial: () Rifampicina () Pirazinamida () Isoniazida () Etambutol () Etionamida () Estreptomomicina

Forma clínica: () pulmonar () pulmonar + pleural () extrapulmonar

Radiografia Inicial: () unilateral cavitária () bilateral cavitária () unilateral não cavitária () unilateral cavitária

Efeitos colaterais: _____

Data do diagnóstico da TBMR: ____/____/_____

Houve abandono: () não () sim, quando foi o primeiro? ____/____/_____

Houve falência: () não () sim, quando foi a primeira? ____/____/_____

Data da última observação do paciente: ____/____/_____

Situação do paciente na última observação: () em tratamento () cura
() óbito por TB () óbito por outra causa () abandono