

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA  
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE –  
ILMD/FIOCRUZ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE,  
SOCIEDADE E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA

SITUAÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO  
ESTADO DO AMAZONAS-BRASIL

ERIC LIMA BARBOSA

MANAUS/AM

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ – UFPA  
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE –  
ILMD/FIOCRUZ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE, SOCIEDADE  
E ENDEMIAS NA AMAZÔNIA.

ERIC LIMA BARBOSA

SITUAÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO  
ESTADO DO AMAZONAS-BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Sociedade e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Sociedade e Endemias na Amazônia, área de concentração Determinantes Biossociais do Processo Saúde e Doença na Amazônia. Linha de pesquisa, Dinâmica de Agravos e das Doenças Prevalentes na Amazônia.

Orientador: Dr. Antonio Levino da Silva Neto

MANAUS/AM

2013

ERIC LIMA BARBOSA

SITUAÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO  
ESTADO DO AMAZONAS-BRASIL

Mestrado em Saúde Sociedade e Endemias na Amazônia.

Área de concentração: Determinantes Biossociais do Processo Saúde e Doença na  
Amazônia.

Linha de pesquisa: Dinâmica de Agravos e das Doenças Prevalentes na Amazônia.

Data da aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. ANTONIO LEVINO DA SILVA NETO – Presidente  
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANNE – ILMD/FIOCRUZ

---

Dr. RICARDO ALEXANDRE ARCÊNCIO – Membro Titular  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP

---

Dra. MARLUCIA DA SILVA GARRIDO – Membro titular  
FUNDAÇÃO DE VIGILANCIA EM SAÚDE – FVS

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Antônio Levino, pela destreza que orientou esta dissertação, e pelos ensinamentos que serão válidos para minha carreira científica.

Agradeço aos meus pais, pelo carinho, apoio e ensinamentos.

Agradeço a minha esposa Talita e ao nosso filho Elias, pelo apoio e companheirismo diante dos desafios nesta caminhada.

Agradeço aos meus irmãos pelos bons momentos que sempre compartilhamos juntos.

Agradeço em especial á Erica e ao Arimar pelo apoio imprescindível.

Agradeço aos meus avós Cezar e Francisca.

Ao Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD/FIOCRUZ) e á Universidade Federal do Amazonas (UFAM), e todos os funcionários que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos colegas do mestrado, pelos bons momentos de desafios e discussões que compartilhamos durante o nosso curso.

Aos colegas que colaboraram com a construção do projeto, Elsia Nascimento Belo e Joycenéa Matsuda.

A Dra. Marlúcia Garrido pelas importantes contribuições na realização desta pesquisa.

“Há homens que lutam um dia e são bons, há outros que lutam um ano e são melhores, há os que lutam muitos anos e são muito bons.

Mas há os que lutam toda a vida e estes são imprescindíveis”

(Bertold Brecht).

## RESUMO

A tuberculose é uma endemia de grande relevância para a saúde pública que, desde a década de 1980, tem apresentado uma alteração significativa no seu padrão de incidência e mortalidade, em decorrência advento da epidemia pelo vírus do HIV. Recentemente, o aumento do registro de casos de resistência aos tuberculostáticos, também tem contribuído para um agravamento do quadro da doença, constituindo assim um dos principais problemas que dificultam o controle deste agravo na atualidade, devido ao impacto que provoca na duração e custos do tratamento. Esta dissertação aborda a questão da multirresistência no contexto do Amazonas, que apresenta uma das maiores taxas de incidência entre todos os estados da federação brasileira. O estudo foi desenvolvido em três etapas correspondentes aos objetivos traçados que resultaram artigos científicos. O primeiro artigo corresponde ao produto da análise do banco de dados Sinan, tratando da Completitude dos dados de tuberculose notificados no Amazonas, no período de 2001 a 2010, comparando municípios prioritários e não prioritários. O segundo artigo discute a temática da coinfeção TB/HIV e sua provável influência no desenvolvimento da resistência aos tuberculostáticos, através de uma Revisão Sistemática da literatura científica nacional e internacional. O terceiro artigo trata de um estudo descritivo e transversal, referente aos casos de tuberculose multirresistente notificados no estado do Amazonas durante o período de 2006 a 2012.

**Palavras chave:** Tuberculose Multirresistente; Completitude de dados; Coinfeção Tuberculose/HIV; Sistema de Informação; Fatores Epidemiológicos; Vigilância Epidemiológica.

## **ABSTRACT**

Tuberculosis is an endemic disease of great importance to public health since the 1980, has had a significant change in their pattern of incidence and mortality due to advent of the epidemic with HIV. Recently, the increase in reported cases of drug resistance, has also contributed to the worsening of the disease, thus constituting one of the main problems that hinder the control of this disease at present, due to the impact it makes on the duration and cost of treatment. This paper addresses the issue of multidrug resistance in the context of the Amazon, which has the highest incidence rates among all states of the Brazilian federation. The study was developed in three stages corresponding to the goals set resulting papers. The first item corresponds to the product of the analysis of the database Sinan, treating the data Completeness of tuberculosis in Amazonas, in the period 2001-2010, comparing municipalities priority and non-priority. The second article discusses the issue of TB / HIV and its probable influence on the development of drug resistance, through a systematic review of scientific literature nationally and internationally. The third article is a descriptive cross-sectional study, referring to cases of multidrug-resistant tuberculosis reported in the state of Amazonas during the period 2006-2012.

**Keywords:** Mulidrug-resistant tuberculosis; Coinfection Tuberculosis/HIV; Information System; Epidemiologic Factors, Surveillance.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AM - Amazonas

Datasus - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

Dots - Directly Observed Treatment Short Course

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CRPHF – Centro de Referência Professor Hélio Fraga

FVS – Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

TB/HIV - Coinfecção TB e da Imunodeficiência Humana.

ISI - Institute for Scientific Information

IBGE – Instituto Brasileiro Geografia Estatística

Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

Pubmed/Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

SciELO - Scientific Electronic Library Online

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação.



Sistema TBMR – Sistema de vigilância epidemiológica da Tuberculose Multirresistente

TB - Tuberculose

TB-MDR - Tuberculose Multidroga Resistente

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

XDR-TB – Tuberculose Extensivamente Resistente

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	11
1.1. Magnitude do problema da tuberculose multirresistente .....	11
1.2. Caracterização da multirresistência aos fármacos da tuberculose.....	12
1.3. Tuberculose multirresistente no Brasil e no Amazonas .....	13
1.4. Construção do objeto da pesquisa e definição da estratégia de investigação.....	16
1.4. Objetivos traçados para a pesquisa.....	18
2. RESULTADOS .....	18
2.1 – Artigo 1 .....	20
2.2 – Artigo 2 .....	36
2.3 – Artigo 3 .....	58
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	73
4. REFERÊNCIAS .....	75
6. ANEXOS.....	77

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1. Magnitude do problema da tuberculose multirresistente

O crescimento da resistência aos fármacos da tuberculose constitui um problema de saúde pública de dimensão e gravidade global. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), somente no ano de 2008 foram registrados 440.000 casos de tuberculose multidroga resistente (TBMDR) e cerca de 150.000 óbitos decorrentes do agravo em todo o mundo (WHO, 2010a).

Nesse contexto, preocupa mais a situação da China e da Índia, países que concentram mais da metade da ocorrência mundial, enquanto, na parte oriental da Europa e central da Ásia, a proporção dos portadores de resistência chega a 6% dos casos novos de tuberculose ou um pouco mais de 50% entre os casos submetidos à retratamento (WHO, 2010b).

O crescimento do número de casos de TBMR explicita um quadro geral de ineficiência dos programas de controle da doença. Isso porque, o tratamento inadequado, assim como a prevalência da co-infecção Tb/HIV são fatores frequentemente relacionados ao desenvolvimento da resistência aos fármacos (BARROSO et al., 2003).

Os relatórios da OMS são inconclusivos quanto à influência do HIV no desenvolvimento da resistência, porém, estudos realizados em quatro países (Estônia, Lituânia, Letônia e República de Moldávia), demonstraram que pacientes com tuberculose e infectados pelo vírus HIV tinham mais chances de possuir cepas resistentes. Estes dados corroboram outra pesquisa realizada em Moçambique no ano de

2007, onde o HIV apresentou associação significativa com o desenvolvimento de tuberculose multidroga resistente (WHO, 2010a).

Além da TBMR há ainda a Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR-TB), que é caracterizada pela resistência, pelo menos, à isoniazida e rifampicina, somada a qualquer uma dentre as seguintes drogas: capreomicina, kanamicina e amicacina. Esta forma de tuberculose exige um tratamento com drogas mais tóxicas, que aumentam o risco de efeitos adversos à medicação (WHO, 2010b). Até o momento, 58 países reportaram pelo menos um caso de tuberculose extensivamente resistente. E dados da OMS demonstram que, em 46 países que realizaram inquéritos de multirresistência, 5,4% dos casos apresentaram a forma a mais grave, ou seja, a XDR-TB (WHO, 2010b).

## **1.2. Caracterização da multirresistência aos fármacos da tuberculose**

A resistência aos fármacos antituberculostáticos pode ser classificada em três tipos: resistência natural, resistência primária e resistência adquirida ou secundária. A resistência natural é quando a multiplicação do bacilo ocorre naturalmente. A resistência primária ocorre quando o paciente nunca tratado para tuberculose é infectado com um bacilo já resistente aos fármacos. A resistência do tipo adquirida ou secundária ocorre quando o bacilo desenvolve resistência após uso de qualquer fármaco para tratamento da tuberculose. Geralmente, a resistência adquirida é resultante de tratamentos anteriores para tuberculose, ou uso inadequado dos antituberculostáticos (BRASIL, 2011).

Conforme o teste de sensibilidade do bacilo, a resistência pode ser classificada em quatro tipos: monorresistência, polirresistência, multirresistência e resistência extensiva. A monorresistência é quando ocorre resistência a um medicamento, polirresistência

quando há resistência a dois ou mais medicamentos, multirresistência quando a resistência ocorre pelo menos a rifampicina e isoniazida; e a resistência extensiva é quando ocorre resistência a rifampicina e isoniazida acrescida de pelo menos uma fluoroquinolona e a um injetável da segunda linha (BRASIL, 2011).

### **1.3. Tuberculose multirresistente no Brasil e no Amazonas**

O fenômeno da resistência bacilar no Brasil só foi identificado na década de 1940, com a descoberta e o uso da estreptomicina no tratamento da tuberculose. No entanto, no final da década de 1970, com a introdução da rifampicina no esquema terapêutico, foi possível observar um aumento na incidência da tuberculose multidroga resistente em todo o mundo (BRASIL, 2011). Desde então, a resistência aos fármacos usados no tratamento da tuberculose em nosso país vem causando preocupação (SOUZA et al., 2005).

Em 1997 foi realizado o I Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos Anti-TB no Brasil, cujos resultados só foram publicados em 1999 revelando que o padrão mais prevalente era da resistência adquirida (21,8%), seguido pela resistência primária (9,2%). Em 2006 teve início o II Inquérito Nacional de Resistência dos Fármacos Anti-TB, pelo qual foi possível detectar um aumento nas taxas de resistência primária (DALCOLMO; NORONHA; PICON, 2007). O perfil de resistência identificado revela a complexidade do problema, porque 50% dos casos de resistência adquirida tinham histórico de tratamentos prévios para tuberculose e 7% correspondiam a casos de coinfeção TB/HIV (BRASIL, 2011).

O Brasil ainda não apresenta dados alarmantes sobre a tuberculose extensivamente resistente, porém, sabe-se que o país faz parte de um grupo de nações que não dispõem

de um número suficiente de laboratórios que realizem cultura e testes de sensibilidade de rotina, evitando assim que o problema se revele como de fato é na população (KRITSKI, 2010).

Por vários anos o Brasil conviveu com um quadro de desigualdade econômica que resultou nas condições de pobreza e a precariedade do acesso à saúde que ainda perduram. Esses fatores podem ter contribuído para a ineficiência dos programas de controle da tuberculose no país, assim como outros problemas de saúde têm contribuído para o aumento dos casos de tuberculose em diversas regiões do mundo, dentre eles, a difusão do HIV (DALCOLMO; NORONHA; PICON, 2007).

Estima-se no Brasil que 18% dos indivíduos infectados com HIV estão com tuberculose (NEVES; REIS; GIR, 2010). A maioria dos casos de coinfeção TB/HIV está relacionada a populações de baixa renda, onde esta associação se configura na principal causa de morte entre doentes com tuberculose (VENDRAMINI et al., 2010). Atualmente, apenas 70% dos doentes de tuberculose realizam o teste sorológico para a detecção do HIV e não mais que 50% desses pacientes têm acesso ao resultado, e isso, a despeito da tuberculose ser a primeira causa de morte entre as pessoas com coinfeção TB/HIV.

A análise do perfil dos doentes com resistência é de suma importância, para o conhecimento dos possíveis fatores associados a este tipo de desfecho. Vários estudos com essa abordagem vêm sendo desenvolvidos no Brasil, porém, nenhum deles analisa a realidade do Amazonas que apresenta uma das maiores incidências de tuberculose em comparação com os outros estados da federação (WATANABE; RUFFINO-NETO, 2001; SOUZA, 2006; ASSIS; FIRMINO, 2007).

Em 2010, por exemplo, o Amazonas registrou a taxa de 67,7 casos de tuberculose por 100 mil habitantes, ficando atrás apenas do Rio de Janeiro com 70,7 casos/100 mil habitantes. Nesse mesmo ano, a taxa média de incidência nacional esteve na casa dos 37,7 casos/100mil habitantes (DATASUS).

No estudo realizado por Garrido et al (2012) foi avaliado a resistência primária em casos novos de tuberculose em Manaus, no ano de 2009. No acompanhamento de todos os casos diagnosticados na unidade de referência para tratamento da tuberculose (Policlínica Cardoso Fontes), os pesquisadores identificaram 1,7% de resistência primária, enquanto a média nacional registrada para o mesmo ano era de 1,4%.

Segundo o Programa de controle da TB no Amazonas apenas 50% dos doentes com tuberculose multidroga resistente é investigado de forma efetiva, fato que pode propiciar a disseminação das cepas resistentes, elevando o risco de desenvolvimento da resistência primária nos possíveis contactantes (GARRIDO et al., 2012).

O estudo da multidroga resistência da tuberculose no Amazonas preenche uma lacuna importante para o entendimento do processo de produção e a dinâmica da transmissão da endemia no estado que lidera juntamente com o Rio de Janeiro o ranking das maiores taxas de incidência do país.

O conhecimento da magnitude e dimensão da resistência aos fármacos da tuberculose e do perfil dos doentes acometidos pela multidroga resistência, poderá favorecer o sistema de saúde na adoção de medidas mais efetivas para o controle da doença.

#### **1.4. Construção do objeto da pesquisa e definição da estratégia de investigação**

Durante o mestrado, percorremos diversas etapas de um rico processo de amadurecimento, desde a idéia inicial sobre o tema da pesquisa até o relato de nossas conclusões, na forma de artigos que compõem esta dissertação.

A revisão bibliográfica empreendida na etapa de elaboração do projeto, já deu uma idéia da dimensão e complexidade do assunto, reforçando a nossa convicção sobre a sua relevância, enquanto problema de saúde pública.

Procuramos então definir as questões da pesquisa e traçar os caminhos que norteariam o desenvolvimento do estudo que começa pela delimitação do objeto de interesse, bem antes de definir qual a melhor estratégia metodológica. Na busca empreendida foram muitas as dúvidas levantadas e respondidas e vários formatos assumidos pelo projeto. Principalmente porque, à medida que o marco teórico sedimentava, o contato com o sistema de informação sobre a tuberculose alargava a nossa percepção acerca da provável situação e tendência do problema da multirresistência no estado do Amazonas.

Na primeira versão do projeto de qualificação propúnhamos a identificação dos fatores associados à internação hospitalar por tuberculose multirresistente. Chamado a atenção para o limite estreito do estudo sugerido, logo abraçamos a idéia de ampliar o escopo da pesquisa, para que abrangesse todos os casos de multirresistência aos tuberculostáticos notificados pelo Amazonas no período de 2001 a 2010.

A proposta se justificava pela própria escassez de dados publicados sobre resistência no estado e a necessidade de se conhecer previamente o perfil dos casos que estão



desenvolvendo resistência, antes de se empreender um estudo focado na internação hospitalar por tuberculose resistente na cidade de Manaus.

A partir das considerações da banca de qualificação adotamos um novo enfoque para o projeto, que foi encaminhado para avaliação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Amazonas. O estudo passou a ter abrangência estadual, contemplando as notificações de tuberculose, baseado nos dados do Sinan que foram cedidos posteriormente pela Fundação de vigilância em Saúde do Amazonas.

Para além da abrangência territorial e da população de estudo que foram redefinidos, a partir das orientações da banca de qualificação, a nossa proposta de investigação também foi reorientada pela revisão da literatura, que ressaltava a relevância da relação entre a coinfeção TB/HIV e o desenvolvimento da resistência aos fármacos da tuberculose. Para dar ênfase a esta questão empreendemos uma revisão sistemática da literatura nacional e internacional sobre o assunto. O levantamento redundou num artigo científico que foi submetido à Revista Pan Amazônica de Saúde do Instituto Evandro Chagas e num trabalho apresentado no I Simpósio Brasileiro de Ciências Fisiológicas realizado em Manaus.

Uma segunda linha de investigação presente no projeto diz respeito à avaliação da completitude dos dados de tuberculose registrados no Sinan, comparando municípios considerados prioritários e não prioritários pelo programa de controle estadual.

A terceira linha de investigação procurava contemplar a análise dos fatores associados à tuberculose multirresistente no estado do Amazonas. Porém, ao defrontar com problemas de inconsistência nos registros das bases do Sinan e do Sistema TBMR do Centro de referência do Hélio Fraga, essa linha foi redefinida, passando a tratar apenas

da distribuição e perfil dos casos de tuberculose multirresistente notificados no estado do Amazonas no período de 2006 a 2012.

#### **1.4. Objetivos traçados para a pesquisa**

De acordo com o desenho de estudo proposto, as linhas de investigação do projeto de pesquisa configuraram uma grande meta, correspondente ao Objetivo Geral proposto como: Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos e identificar os fatores associados à tuberculose multidroga resistente no estado do Amazonas.

Esta meta geral do estudo foi então desdobrada em três grandes componentes que correspondem aos objetivos específicos do projeto que são:

Objetivo Específico 1 - Avaliar a completude dos dados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), relativos aos casos de TB do Amazonas no período de 2001 a 2010.

Objetivo Específico 2 - Identificar e descrever os fatores associados à tuberculose multidroga resistente, destacando a relevância da coinfeção TB/HIV, a partir da revisão sistemática da literatura.

Objetivo Específico 3 - Caracterizar o perfil epidemiológico dos indivíduos com tuberculose multidroga resistente, registrados na base de dados do Sinan e do Sistema TBMR, relativo ao estado do Amazonas, período de 2006 a 2012.

## **2. RESULTADOS**

Cada objetivo específico do projeto serviu como tema de um dos artigos científicos elaborados, para dar conta dos distintos componentes do estudo.

O primeiro artigo foi elaborado de acordo com o formato da Revista Epidemiologia e Serviço de Saúde do Ministério da Saúde, sob o título: Completitude dos dados sobre Tuberculose, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Amazonas/Brasil - 2001 a 2010.

O segundo artigo obedece às normas da Revista Pan Amazônica do Instituto Evandro Chagas e já foi submetido à publicação sendo intitulado: Análise da Coinfecção TB/HIV como fator de desenvolvimento da Tuberculose Multidroga Resistente: uma Revisão Sistemática.

O terceiro artigo está de acordo com as normas da Revista Brasileira de Epidemiologia sendo intitulado: Distribuição e Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multidroga resistentes notificados no Estado do Amazonas, no período de 2006 a 2012.

A seguir apresentamos os três artigos científicos produzidos como resultados deste projeto de pesquisa.

## 2.1 – Artigo 1

### **Completitude dos dados sobre Tuberculose, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Amazonas/Brasil - 2001 a 2010.**

Eric Lima Barbosa<sup>1</sup>

ericlimabarnosa@yahoo.com.br

Antonio Levino da Silva Neto<sup>1,2</sup>

antoniolevino@ibest.com

<sup>1</sup> Programa de Pós Graduação Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia da – UFAM/UFPA/FIOCRUZ.

<sup>2</sup> Instituto de Pesquisa Leônidas e Maria Deane –ILMD/FIOCRUZ.

## Resumo

**Objetivo:** avaliar a completude dos dados do Programa de Controle da Tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Estado do Amazonas no período de 2001 a 2010. **Método:** Análise descritiva e exploratória de dados secundários, realizada no nível estadual e posteriormente segmentada por municípios prioritários e não prioritários. As variáveis selecionadas foram as de preenchimento obrigatório e de preenchimento essencial, divididas em três categorias: de caracterização do indivíduo (Idade, Sexo, Raça, Escolaridade), de acompanhamento do caso (Raios X, Cultura de escarro, Baciloscopia do 6º mês, Situação do HIV) e do desfecho (Tratamento supervisionado, Situação até 12º mês, Situação de encerramento e Data de encerramento). **Resultados:** O banco apresentou um grau de preenchimento classificado como excelente, na maioria das variáveis analisadas, porém, variáveis como tratamento supervisionado e situação do 12º mês apresentaram uma classificação ruim em todos os anos. A partir de 2003, a qualidade do preenchimento das variáveis no banco melhorou significativamente, alcançando uma classificação excelente em todos os anos subsequentes. Na análise comparada, os municípios prioritários apresentaram classificação excelente nas categorias de variáveis de identificação do indivíduo e do acompanhamento do caso, porém, o preenchimento da variável baciloscopia do 6º mês foi classificado como ruim nos dois grupos de municípios. Em relação às variáveis de desfecho do caso, apenas os municípios não prioritários apresentaram uma classificação ruim.

**Palavras Chave:** Sistema de Informação, Tuberculose, Vigilância epidemiológica.

**Abstract**

Objective: To evaluate the completeness of the data from the Program for Tuberculosis Control in the Information System for Notifiable Diseases Amazonas State in the period 2001-2010. Method: Descriptive and exploratory data side held at the state level and subsequently targeted municipalities priority and non-priority. The variables selected were the mandatory and compulsory fields, divided into three categories: characterization of the individual (Age, Sex, Race, Education), monitoring of the case (X-ray, sputum culture, smear the 6th month HIV status) and the outcome (treatment supervised status until month 12, situation closing Date and closing). Results: The bank introduced a degree of fill rated excellent in most of the variables, however, variables such as supervised treatment and situation of the 12th month showed a bad rating in all years. Since 2003, the quality of the information variables in the bank improved significantly, reaching excellent rating in all subsequent years. Comparative analysis, the priority municipalities were classified excellent in the categories of variables identification and monitoring of the individual case, however, the filling of the variable smear 6th month was classified as poor in both groups of municipalities. Regarding the outcome variables of the case, only the non-priority municipalities had a bad rating.

**Keywords:** Information System, Tuberculosis Surveillance

## **Introdução**

A tuberculose persiste como um grave problema de saúde pública que exige a elaboração de estratégias cada vez mais eficientes, por parte dos programas de controle da doença. Dentre os esforços empreendidos nessa direção estão as medidas que visam ampliar a detecção de casos novos e reduzir as taxas de abandono do tratamento, questões que são diretamente relacionadas à efetividade das ações programáticas.<sup>1,2,3</sup>

O Brasil integra o grupo de 22 países que concentram 80% da carga da tuberculose do mundo, tendo registrado 73.778 casos novos ou 38,4/100 mil habitantes durante o ano de 2011. Nesse mesmo período, o estado do Amazonas registrou 2.319 casos novos da doença ou 62,1/100 mil habitantes, que equivale a maior taxa de incidência de toda a região norte do país.<sup>4</sup>

Vários aspectos podem ter contribuído para este cenário epidemiológico, o que torna cada vez mais relevante o aporte de conhecimento científico sobre o perfil da endemia e os seus possíveis fatores determinantes. Neste contexto é crescente o uso dos sistemas de informação em saúde, que possibilitam uma ampla cobertura populacional com baixo custo na coleta de dados.<sup>2, 5, 6</sup>

Por ser considerado um país prioritário para a Organização mundial de Saúde no controle da tuberculose, o Brasil tem como meta reduzir em 50% do número de casos registrados a cada ano. Para tanto, a avaliação regular dos sistemas de informação deve ser encarada como uma prioridade, com vistas à garantia da qualidade relacionada à completitude e a consistência dos dados registrados.<sup>1</sup>

O Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) é um banco de dados oficial que vem proporcionando de forma eficaz o acesso a informações sobre as doenças de notificação compulsória.<sup>6</sup> Apesar disso, segundo as avaliações de organismos internacionais, realizada no ano de 2007, as informações disponíveis sobre a tuberculose do Brasil foram classificadas como ruins ou de padrão intermediário, o que limita a confiabilidade dessa base, quando se trata do emprego de seus dados na construção de indicadores epidemiológicos sobre a patologia no país.<sup>7</sup>

Por ser uma doença de notificação compulsória, é necessária a comunicação imediata dos casos de tuberculose pelas unidades de saúde sendo, portanto, imprescindível o preenchimento completo dos campos obrigatórios e essenciais da ficha de notificação, pois, somente assim a vigilância epidemiológica poderá reunir os dados necessários à identificação das possíveis fontes de transmissão, construção de indicadores epidemiológicos, avaliação da tendência da doença e ainda o acompanhamento efetivo da evolução do tratamento.<sup>8, 9, 10</sup>

Segundo roteiro de análise dos dados de tuberculose no Sinan, os campos devem ser preenchidos em sua totalidade sempre priorizando a confiabilidade da informação. Para avaliação quanto à completude do banco, a área técnica do Sinan estabelece a seguinte classificação: excelente (acima de 90% de campos preenchidos); regular (70% a 89%) e ruim (abaixo de 70%).<sup>11</sup>

Este artigo avalia a completude dos dados sobre a tuberculose, contidos na base do Sinan do Estado do Amazonas, referentes ao período de 2001 a 2010. Trata-se de um dos componentes do estudo desenvolvido como dissertação do Programa de Mestrado Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, que contempla ainda dois outros



componentes referentes ao Estudo do Perfil epidemiológico e Fatores Associados à Tuberculose Multidroga Resistentes no Estado do Amazonas, e a Análise da Coinfecção TB/HIV como fator de desenvolvimento da Tuberculose Multidroga Resistente (BARBOSA e LEVINO).<sup>12</sup>

## **Método**

Trata de estudo descritivo sobre a completude dos dados de tuberculose, notificados pelo Amazonas no período de 2001 a 2010, constantes na base do Sinan cedida pela Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas (FVS/AM).

Para fins de análise foram estabelecidas três categorias de variáveis: de caracterização do indivíduo (sexo/raça-cor/escolaridade), de acompanhamento do caso (forma clínica/cultura de escarro/baciloscopia 6º mês/situação do HIV), e de desfecho dos casos (tratamento supervisionado, situação de encerramento, data de encerramento).

As variáveis selecionadas foram ainda categorizadas como: de preenchimento obrigatório (idade, sexo, raça, escolaridade, baciloscopia de escarro, cultura de escarro, HIV e tratamento supervisionado) e de preenchimento essencial (raios-X, baciloscopia do 6º mês, situação até 12º mês, situação de encerramento e data de encerramento). A classificação dessas variáveis obedeceu aos critérios do Sinan e foram escolhidas em função da sua relevância para a vigilância epidemiológica exercida pelo programa estadual de controle da tuberculose.

Na avaliação foram utilizados os parâmetros qualitativos da área técnica do Sinan que define como: excelente (o nível de preenchimento acima de 90% de campos); regular

(70% a 89%) e ruim (abaixo de 70%). Os campos preenchidos como “Ignorado” e “Branco” foram considerados incompletos.

A análise foi realizada em duas etapas, contemplando, na primeira, a frequência absoluta e o percentual dos casos registrados ano a ano no estado e na segunda, contemplando dois grupos de municípios: prioritários (Manaus, Itacoatiara, Parintins, Tefé, Tabatinga e São Gabriel da Cachoeira), e não prioritários para o controle da doença (os demais municípios).

A metodologia empregada aqui, combina as estratégias de avaliação da completitude dos bancos de tuberculose aplicadas por Moreira e colaboradores (2008) que analisou a situação de Santa Catarina, comparando os municípios prioritários e não prioritários no período de 2001 a 2006 e Gonçalves e colaboradores (2010), que avaliou a situação do banco nacional da tuberculose, comparando ano a ano o período de 2001 a 2010. No presente trabalho, introduziu-se como complemento, na interpretação dos dados do Amazonas, a categorização das variáveis, de acordo com a sua relevância para a vigilância epidemiológica.

## **Resultados**

Foram analisados 25.471 casos de tuberculose notificados pelo Amazonas no período de 2001 a 2010. A tabela 1 mostra a frequência absoluta e o percentual de preenchimento dos campos considerados obrigatórios e essenciais, segundo as categorias das variáveis.

Entre as variáveis de caracterização do indivíduo, todas consideradas obrigatórias, a Idade e o Sexo foram 100% preenchidas em todos os anos analisados, enquanto as variáveis Raça/cor e Escolaridade tiveram o preenchimento classificado como ruim,

durante os anos de 2001 a 2003 e, posteriormente, como excelente no período de 2004 a 2010.

Em relação as variáveis de diagnóstico e acompanhamento do caso, a Baciloscopia da 1ª amostra, a Cultura de escarro e a Sorologia do HIV, consideradas obrigatórias, tiveram o preenchimento classificado como excelente em todos os anos analisados. Enquanto entre as variáveis consideradas essenciais, a Baciloscopia de 6º mês, de suma importância para o conhecimento do sucesso do tratamento, foi classificada como ruim nos anos de 2001 a 2003 e regular nos anos posteriores até 2010, quando voltou a ser classificada como ruim. Já a variável Raios X obteve uma classificação de preenchimento excelente em todo o período analisado. O contrário da variável Tratamento supervisionado que, apesar de ser uma informação valiosa para o acompanhamento dos casos e garantia do sucesso do tratamento, apresentou uma classificação ruim durante os seis primeiros anos analisados, melhorando entre 2007 e 2010, quanto o seu preenchimento foi classificado como excelente.

No que diz respeito às variáveis de desfecho dos casos, a Situação no 12º mês, considerada de preenchimento essencial, foi a que apresentou o pior desempenho nesta análise, sendo classificada como ruim em todos os anos. Já a Situação de encerramento, também considerada de preenchimento essencial, e a Data de encerramento, considerada de preenchimento obrigatório, ambas foram classificadas como excelente entre 2001 e 2009 e posteriormente como regular no ano de 2010.

Em relação à análise de completude dos dados nos municípios, a variável Baciloscopia de 6º mês alcançou 65,0% de preenchimento nos municípios prioritários e 71,2% nos municípios não prioritários, sendo classificados como ruim em todo o período

analisado. Em relação a variável de Tratamento supervisionado, os municípios prioritários alcançaram 82,4% e os municípios não prioritários 76,8%, sendo classificado como regular. As demais variáveis alternaram entre a classificação regular e excelente.

## **Discussão**

O preenchimento integral das variáveis Idade e Sexo é de suma importância para a vigilância epidemiológica, porque elas compõem um conjunto de informações essenciais para a caracterização dos casos de tuberculose.<sup>13, 14, 15</sup> Sendo assim, o registro pleno desses dados, no sistema de informações sobre a endemia tuberculosa no estado do Amazonas, em todos os anos analisados, corresponde a um resultado esperado.

Em relação à variável Escolaridade, Raça/cor e Baciloscopia do 6º mês, que só apresentaram melhor desempenho no preenchimento a partir do ano de 2003, alcançando classificação de excelente nos anos posteriores, a relevância do seu preenchimento está relacionada principalmente à caracterização do perfil sócio-econômico dos pacientes e ao acompanhamento do caso pelo programa estadual.<sup>16, 17</sup>

Na avaliação da variável Tratamento supervisionado, classificado como ruim entre os anos 2001 a 2006 e posteriormente como excelente a partir de 2007, o resultado preocupa por se tratar de uma estratégia preconizada pelo ministério da saúde, considerada crucial para o enfrentamento do problema do abandono.<sup>18, 19, 20</sup>

Em relação à Situação do 12º mês foi notório o desprezo pelo preenchimento da informação. Em todos os anos analisados a classificação foi considerada ruim. Já o preenchimento da situação de encerramento, corroborando o estudo de Gonçalves e colaboradores

(2010)<sup>21</sup>, a variável obteve a classificação excelente nos anos de 2001 a 2009 com declínio em 2010 quando foi classificada como regular.

Na comparação da completude do banco, dos municípios prioritários e não prioritários a maioria das variáveis analisadas foram classificadas como excelente. Este achado discorda dos resultados encontrados no estudo de Malhão e colaboradores (2010)<sup>22</sup>, que a partir do índice de avaliação construído para análise de qualidade, observaram que, no caso de Manaus, a classificação da qualidade do banco seria regular. Por outro lado, ainda na comparação entre municípios prioritários e não prioritários os resultados obtidos no Amazonas concordam com a pesquisa de Moreira e colaboradores (2008)<sup>23</sup>, no que diz respeito ao preenchimento da variável baciloscopia de 6º mês e Tratamento supervisionado, que tiveram os menores percentuais de completude, nos dois grupos de municípios.

Finalmente, a partir dos resultados da pesquisa, conclui-se que a qualidade no preenchimento das informações do banco de dados sobre tuberculose do Amazonas melhorou consideravelmente, tanto no que diz respeito à análise por ano quanto na comparação entre municípios prioritários e não prioritários. Porém, a completude das variáveis Baciloscopia de 6º mês e Tratamento supervisionado não corresponde à boa classificação das outras variáveis, o que ressalta a necessidade de atenção por parte dos profissionais quanto ao preenchimento dessas informações.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Fundação de Vigilância em Saúde (FVS/AM) e ao programa estadual de controle da tuberculose pela disponibilidade dos dados e por todo o apoio prestado na realização desta pesquisa.

## Referências

1. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Ruffino-Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas. Informe Epidemiológico do SUS. 2001; 10(3):129-138.
3. Campos R, Pianta C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunológica, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999. Boletim da Saúde. 2001; 15(1):61-71.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Portal da Saúde [acessado em 15 Jan. 2013]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area>.
5. Kritski AL, Scatena TS, Trajman A, Lapa SJR, Medronho RA, Ruffino-Netto A. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. Revista de Saúde Pública. 2007; 41 Suppl 1:S9-14.
6. Laguardia J, Domingues CMA, Carvalho C, Lauerman CR, Macário E, Glatt R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. Epidemiologia Serviço Saúde. 2004; 13(3):149-177.
7. Van DWMJ, Borgdorff MW. Targets for tuberculosis control: how confident can we be about the data?. Bull World Health Organization. 2007; 85(5):370-376.

8. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Educação a Distância Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino serviço. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
9. Natal S, Elias MV. Projeto de análise de informação para tuberculose. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2000; 8(1):15-22.
10. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN: normas e rotinas. Brasil; 2007.
11. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Roteiro para análise da base de dados de tuberculose do sistema de informação de agravos de notificação – SINAN e cálculo de indicadores básicos. Brasília. Ministério da saúde; 2006.
12. Barbosa EL, Levino A. Situação da tuberculose multirresistente no estado do Amazonas-Brasil. (Manuscrito).
13. Mascarenhas DM, Araujo LM, Gomes KRO. Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no Município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil. 2005; 14(1):7-14.
14. Watanabe Arthur, Ruffino-netto A. O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados em hospital terciário. Ribeirão Preto - São Paulo. Boletim Pneumologia Sanitária. 2001: 9(1);19-34.

15. Paixão LMM, Gontijo ED. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*. 2007; 41(2):205-213.
16. Hino P, Villa TCS, Cunha TN, Santos CB. Distribuição espacial de doenças endêmicas no município de Ribeirão Preto (SP). *Ciência Saúde Coletiva*. 2011; 16 Suppl 1:S1289-1294.
17. Manfré LA, Lourenço WR, Donalisio MR. Distribuição espacial da tuberculose no município de Sorocaba, São Paulo, Brasil, 2000 – 2007. *Caminhos de Geografia*. 2010; 11(35):29-40.
18. Queiroz EM, Bertolozzi MR. Tuberculose: Tratamento supervisionado nas coordenadorias de saúde norte, oeste e leste do município de São Paulo. *Revista Escola de Enfermagem da USP*. 2010; 44(2):453-461.
19. Silva ACO, Sousa MCM, Nogueira JA, Motta MCS. Tratamento supervisionado no controle da tuberculose: potencialidades e fragilidades na percepção do enfermeiro. *Revista Eletrônica Enfermagem*. 2007; 9(2):402-416.
20. Vendramini SHF, Villa TCS, Palha PF, Monroe AA. Tratamento supervisionado no controle da tuberculose em uma unidade de saúde de Ribeirão Preto: a percepção do doente. *Boletim de Pneumologia Sanitária*. 2002; 10(1):5-12.
21. Gonçalves MJF, Aristóteles CAF, Rodrigo OMP. Completitude dos dados de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Brasil (2001-2006). *Caderno Saúde Coletiva*. 2010; 17(1):187-190.
22. Malhão TA, Oliveira GP, Codennoti SB, Moherdau F. Avaliação da completitude do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Tuberculose, Brasil, 2001-2006. *Epidemiologia Serviço Saúde*. 2010; 19(3):245-256.



23. Moreira CMM, Maciel ELN. Completude dos dados do Programa de Controle da Tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação no Estado do Espírito Santo, Brasil: uma análise do período de 2001 a 2005. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008; 34(4):225-229.

**Tabela 01** - Distribuição anual de casos de tuberculose notificados e percentuais de preenchimento das variáveis no banco de dados do Sinan. Amazonas/Brasil - 2001 a 2010.

Categorias de Variáveis	Ano	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	Total de notificações		2.389	2.293	2.374	2.622	2.445	2.497	2.531	2.762	2.699
De caracterização do indivíduo	Idade <sup>(a)</sup>	2.389 (100%)	2.293 (100%)	2.374 (100%)	2.622 (100%)	2.445 (100%)	2.497 (100%)	2.531 (100%)	2.762 (100%)	2.699 (100%)	2.859 (100%)
	Sexo <sup>(a)</sup>	2.389 (100%)	2.293 (100%)	2.374 (100%)	2.622 (100%)	2.445 (100%)	2.497 (100%)	2.531 (100%)	2.762 (100%)	2.699 (100%)	2.859 (100%)
	Raça/cor <sup>(a)</sup>	950 (39,7%)	1.051 (45,8%)	1.628 (68,5%)	2.534 (96,6%)	2.401 (98,2%)	2.474 (99,0%)	2.506 (99,0%)	2.736 (99,0%)	2.668 (98,8%)	2.839 (99,3%)
	Escolaridade <sup>(a)</sup>	1.023 (42,8%)	982 (42,8%)	1.273 (53,6%)	2.213 (84,4%)	2.225 (91,0%)	2.280 (91,3%)	2.450 (96,8%)	2.647 (95,8%)	2.602 (96,4%)	2.733 (95,9%)
De diagnóstico e acompanhamento do caso	Raios X <sup>(b)</sup>	2.389 (100%)	2.292 (99,9%)	2.365 (99,6%)	2.614 (99,6%)	2.443 (99,9%)	2.482 (99,4%)	2.523 (99,6%)	2.758 (99,8%)	2.686 (99,5%)	2.847 (99,5%)
	Baciloscopia de escarro 1 <sup>o</sup> amostra <sup>(a)</sup>	2.389 (100%)	2.293 (100%)	2.374 (100%)	2.621 (99,9%)	2.245 (100%)	2.497 (100%)	2.531 (100%)	2.762 (100%)	2.699 (100%)	2.859 (100%)
	Cultura de escarro <sup>(a)</sup>	2.389 (100%)	2.293 (100%)	2.374 (100%)	2.620 (99,9%)	2.245 (100%)	2.497 (100%)	2.531 (100%)	2.762 (100%)	2.699 (100%)	2.859 (100%)
	HIV <sup>(a)</sup>	2389 (100%)	2.293 (100%)	2.374 (100%)	2.622 (100%)	2.245 (100%)	2.497 (100%)	2.531 (100%)	2.762 (100%)	2.699 (100%)	2.859 (100%)
	Baciloscopia 6 <sup>o</sup> mês <sup>(b)</sup>	556 (23,2%)	719 (31,3%)	1419 (59,7%)	1.893 (72,2%)	1.869 (76,4%)	1.975 (79,0%)	2.043 (80,7%)	2.097 (75,9%)	1.991 (73,7%)	1.442 (50,4%)
	Tratamento supervisionado (TS/DOTS) <sup>(b)</sup>	251 (10,5%)	313 (13,6%)	248 (10,4%)	538 (20,5%)	478 (19,5%)	1.078 (43,1%)	2.431 (96,0%)	2.706 (97,9%)	2.663 (98,6%)	2.821 (98,6%)
De desfecho do caso	Situação no 12 <sup>o</sup> mês <sup>(b)</sup>	26 (1,09%)	10 (0,44%)	6 (0,25%)	12 (0,46%)	19 (0,78%)	27 (1,08%)	28 (1,1%)	39 (1,41%)	23 (0,85%)	14 (0,49%)
	Situação de encerramento <sup>(b)</sup>	2.388 (99,9%)	2.287 (99,7%)	2.359 (99,3%)	2.607 (99,4%)	2.412 (98,6%)	2.433 (97,4%)	2.496 (98,6%)	2.637 (95,4%)	2.670 (98,9%)	2.027 (70,9%)
	Data de encerramento <sup>(a)</sup>	2.364 (98,9%)	2.256 (98,3%)	2349 (98,9%)	2.588 (98,7%)	2.399 (98,1%)	2.445 (97,9%)	2.502 (98,8%)	2.643 (95,6%)	2.666 (98,7%)	2.038 (71,2%)

(a) Variáveis de Preenchimento obrigatório. (b) Variáveis de Preenchimento essencial. .

Fonte: Elaborado pelos autores

**Tabela 2 - Completude das variáveis de identificação do indivíduo, por município prioritário e não prioritário, relativos aos casos de tuberculose notificados pelo estado do Amazonas/Brasil – período de 2001 a 2005.**

Unidade Territorial	Notificações	Sexo	Idade	Raça/Cor	Escolaridade	Forma clínica	Cultura de escarro	Baciloscopia 6 <sup>o</sup> mês	Situação do HIV	Tratamento supervisionado	Situação encerramento	Data encerramento
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>1 - Município prioritário</b>												
1a - Manaus	10.606	10.606	10.606	10.424	10.263	10.606	9.988	6.678	9.874	8.996	9.438	9.452
		(100)	(100)	(98,3)	(96,8)	(100)	(100)	(62,9)	(93,1)	(84,8)	(89,0)	(89,1)
1b - Itacoatiara	455	455	455	455	448	455	448	313	421	270	430	430
		(100)	(100)	(100)	(98,1)	(100)	(98,5)	(68,8)	(92,6)	(59,4)	(94,5)	(94,5)
1c - Parintins	301	301	301	300	284	301	284	204	263	271	269	272
		(100)	(100)	(99,7)	(94,4)	(100)	(94,5)	(67,8)	(87,4)	(90,0)	(89,3)	(90,3)
1d - Tefé	331	331	331	320	298	330	318	237	262	167	313	209
		(100)	(100)	(96,8)	(90,1)	(99,9)	(96,1)	(71,6)	(79,1)	(50,4)	(94,5)	(63,1)
1e – Tabatinga	455	455	455	455	445	455	448	402	452	316	433	433
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(98,4)	(88,3)	(99,3)	(69,4)	(95,1)	(95,1)
1f - São Gabriel Cachoeira	251	251	251	250	240	251	242	226	248	194	238	237
		(100)	(100)	(99,9)	(96,0)	(100)	(96,4)	(90,0)	(99,0)	(77,2)	(94,8)	(94,4)
Total de prioritários	12.399	12.399	12.399	12.022	11.978	12.398	11.728	8.060	11.520	10.214	11.121	11.033
		(100)	(100)	(96,9)	(96,6)	(99,9)	(94,5)	(65,0)	(92,9)	(82,3)	(89,6)	(88,9)
<b>2. Municípios não prioritários</b>	2.986	2.986	2.986	2.764	2.863	2.986	2.934	2.128	2.883	2.294	2.607	2.589
		(100)	(100)	(92,5)	(95,8)	(100)	(98,2)	(71,2)	(96,5)	(76,8)	(87,3)	(86,7)
Total do Estado	15.385	15.385	15.385	14.786	14.841	15.384	14.662	10.188	14.403	12.508	13.728	13.622
		(100)	(100)	(96,1)	(96,4)	(100)	(95,3)	(66,2)	(93,6)	(81,3)	(89,2)	(88,5)

**2.2 – Artigo 2**

**Análise da Coinfecção TB/HIV como fator de desenvolvimento da Tuberculose  
Multidroga Resistente: uma Revisão Sistemática.**

Eric Lima Barbosa – Manaus – Amazonas – Brasil.

Antonio Levino da Silva Neto – Manaus – Amazonas – Brasil.

## Resumo

A tuberculose constitui um grave problema de saúde pública que tem se agravado nas últimas três décadas em função de um incremento no número de casos novos associado à difusão da epidemia do HIV, bem como um aumento da multirresistência aos fármacos utilizados no tratamento da doença. Este artigo investiga por meio de uma revisão sistemática da literatura científica nacional e internacional, se os pacientes coinfectados TB/HIV tem maior risco de desenvolver resistência aos tuberculostáticos, comparados com os pacientes sem a coinfeção. A pergunta de pesquisa foi elaborada conforme o método PICO, no qual os **participantes** são os pacientes com tuberculose, a **intervenção** é o status de HIV, a **comparação** é entre portador e não portador de HIV e o **desfecho** corresponde aos casos em que foi diagnosticada a resistência ou multirresistência (TBMDR). Foram recuperados 808 estudos científicos catalogados nas seguintes bases de dados: PUBMED, LILACS, ISI e SCIELO, utilizando descritores específicos para cada uma delas. Os artigos foram submetidos à seleção através das seguintes etapas: avaliação de títulos, avaliação de resumos e leitura completa do texto. Após aplicação das etapas de seleção, apenas 16 artigos preencheram os critérios de inclusão no estudo. Nesta análise foi possível identificar que os pacientes coinfectados TB/HIV são considerados mais propensos a desenvolver tuberculose multidroga resistente (TBMDR) e tuberculose extensivamente resistente (XDRTB).

**Palavras chave:** Tuberculose; Coinfeção; HIV; Tuberculose Multidroga Resistente.

Endereço para correspondência: Eric Lima Barbosa, Rua Santa Isabel n.03 – São Jorge, (092) 93513014; ericlimabarbosa@yahoo.com.br.

## Introdução

A tuberculose é um dos mais graves problemas de saúde pública do Brasil, seja pela alta incidência, ou pela alta taxa de mortalidade em decorrência da doença que sofre influência direta dos aspectos sociais e econômicos.<sup>1</sup>

Na atualidade, a difusão da epidemia do HIV é considerada um dos principais fatores associados ao perfil epidemiológico da endemia tuberculosa. Isto devido ao comprometimento do sistema imunológico dos indivíduos infectados pelo vírus, favorecendo o surgimento de doenças oportunistas, dentre elas a tuberculose. Por outro lado, a coinfeção TB/HIV também é frequentemente relacionada ao desenvolvimento da multiresistência aos tuberculostáticos que agrava a situação dos doentes, amplia o tempo necessário para o tratamento e conseqüentemente eleva os custos das ações de controle.<sup>2</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a tuberculose multidroga resistente (TBMDR) ocorre quando há a identificação *in vitro* de cepas do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, pelo menos, à rifampicina e a isoniazida.<sup>3</sup> Do total de casos de TBMDR registrados no Brasil, 96% são do tipo adquirido e aproximadamente 7% desses doentes são coinfectados. Estima-se que a tuberculose seja responsável por 20% dos óbitos de indivíduos coinfectados no país.<sup>4</sup> Os casos de TBMDR em pacientes coinfectados TB/HIV geralmente constituem um grupo de doentes que não tiveram acesso satisfatório ao diagnóstico e ao teste de sensibilidade às drogas, o que propicia o desenvolvimento da resistência secundária ou a evolução para tuberculose extensivamente resistente às drogas (XDR-TB).<sup>5</sup> Diversos fatores têm contribuído para o desenvolvimento da resistência aos tuberculostáticos. O conhecimento desses fatores

em certas populações de risco tem grande importância para a efetividade das ações de controle da doença.<sup>6</sup>

Este artigo procura identificar, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica, quais as principais evidências aceitas na atualidade sobre a correlação entre a associação TB/HIV e o risco de desenvolvimento da TBMDR, comparando pacientes coinfectados e não coinfectados. A relevância da investigação decorre da ausência de um consenso sobre a questão no seio da comunidade científica e da sua importância para a elaboração da estratégia de controle das duas doenças.

## **Método**

A pergunta de pesquisa foi elaborada conforme o método PICO, no qual os **participantes** são entendidos como os pacientes com tuberculose. A **intervenção** é o status de HIV, a **comparação** é entre portador de HIV e não portador de HIV e para o **desfecho** são considerados os casos em que foi diagnosticada a resistência ou multirresistência (TB-MDR). Para efeito de análise, configurou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Pacientes com coinfeção TB/HIV tem maior risco de desenvolver multirresistência comparados aos pacientes não coinfectados TB/HIV?

Foram incluídos estudos que contemplaram pacientes com coinfeção ou sem coinfeção TB/HIV, tendo como desfecho final a resistência ou a multirresistência aos fármacos antituberculose, devendo ter sido publicados a partir de 1985 por causa do advento do HIV no mundo. Foram excluídos os estudos que não atendiam ao período do estudo e publicações que não tratavam de pesquisa científica. Não foram restringidos idiomas ou tipos de estudos, se observacional ou experimental.

As bases de dados pesquisadas foram: Pubmed/Medline, Lilacs, Scielo.Org, Isi. Estas foram escolhidas por serem de livre acesso e por registrarem de forma mais abrangente a literatura pertinente ao tema de estudo, considerando que a inclusão de novas bases tende a gerar duplicidades de publicações, provocando unicamente aumento de trabalho aos pesquisadores, sem acrescentar ganho à pesquisa. Apesar de a base Scielo ser registrada na Lilacs, como se pesquisou na base *Scielo.Org*, que envolve a América Latina, considerou-se que a sua inclusão propiciou maior abrangência à pesquisa ao permitir a inclusão de alguns artigos que não apareciam na base Lilacs.

A estratégia de busca na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MEDLINE/PUBMED (acessado em 07/12/2011) foi: ("HIV"[Mesh] OR "HIV Seropositivity"[Mesh]) OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR "AIDS-Related Complex"[Mesh] OR "HIV Long-Term Survivors"[Mesh]) AND ("Tuberculosis"[Mesh] OR "Latent Tuberculosis"[Mesh]) AND "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh].

Também foi realizada uma pesquisa na base de dados Institute for Scientific Information – ISI (acessado em 11/12/2011). A estratégia usada foi: Topic=(tuberculosis) AND Topic=("Multidrug-Resistant tuberculosis") AND Topic=(aids OR hiv OR coinfection). Refined by: Document Type=(ARTICLE). Time span=1985-2012. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Lemmatization=On.

Na base bibliográfica Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS (acessado em 11/12/2011), a estratégia usada foi: "TUBERCulose" or "TUBERCulose latente" [Descritor de assunto] and "TUBERCULOSE extensivamente resistente" or "TUBERCULOSE extensivamente resistente a drogas" or "TUBERCULOSE



extensivamente resistente a medicamentos" or "TUBERCULOSE extremamente resistente a drogas" or "TUBERCULOSE extremamente resistente a medicamentos" or "TUBERCULOSE farmacorresistente" or "TUBERCULOSE multidroga resistente" or "TUBERCULOSE multirresistente a drogas" or "TUBERCULOSE resistente a drogas" or "TUBERCULOSE resistente a multidrogas" or "TUBERCULOSE resistente a multiplas drogas" or "TUBERCULOSE resistente a multiplos medicamentos" [Palavras] and "HIV" or "HIV--POSITIVOS" or "HIV-AIDS" or "HIV-POSITIVA" or "HIV-POSITIVO" or "HIV-TUBERCULOSE" or "HIV/AIDS-TBC" [Palavras]

Na biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online – SCIELO.ORG (acessado em 11/12/2011), a estratégia usada foi: tuberculosis [All indexes] and MDR-TB or multidrug resistance or resistance drug or mdr or XDR-TB [All indexes] and HIV or aids [All indexes].

A análise iniciou pela leitura de todos os títulos dos artigos para excluir aqueles que não tratavam do tema em questão. Nesta etapa, também se procedeu à exclusão dos artigos provenientes de estudo de caso, relato de caso único, artigo de opinião ou qualquer discussão não decorrente de pesquisa envolvendo seres humanos. Na sequência, procedeu-se à leitura dos resumos para classificar os artigos elegíveis, tendo como critério de inclusão somente os resumos que pretendessem analisar a resistência ou a multirresistência aos fármacos em pacientes coinfectados (TB/HIV) ou sem coinfeção. Em todas as etapas dois pesquisadores independentes participaram do processo de seleção dos artigos.

Após estas etapas foram obtidos os artigos para a leitura completa, quando então foi utilizado um formulário para a extração das informações de interesse do estudo: Autor, ano, idioma de publicação, país de origem, desenho do estudo, duração do estudo,

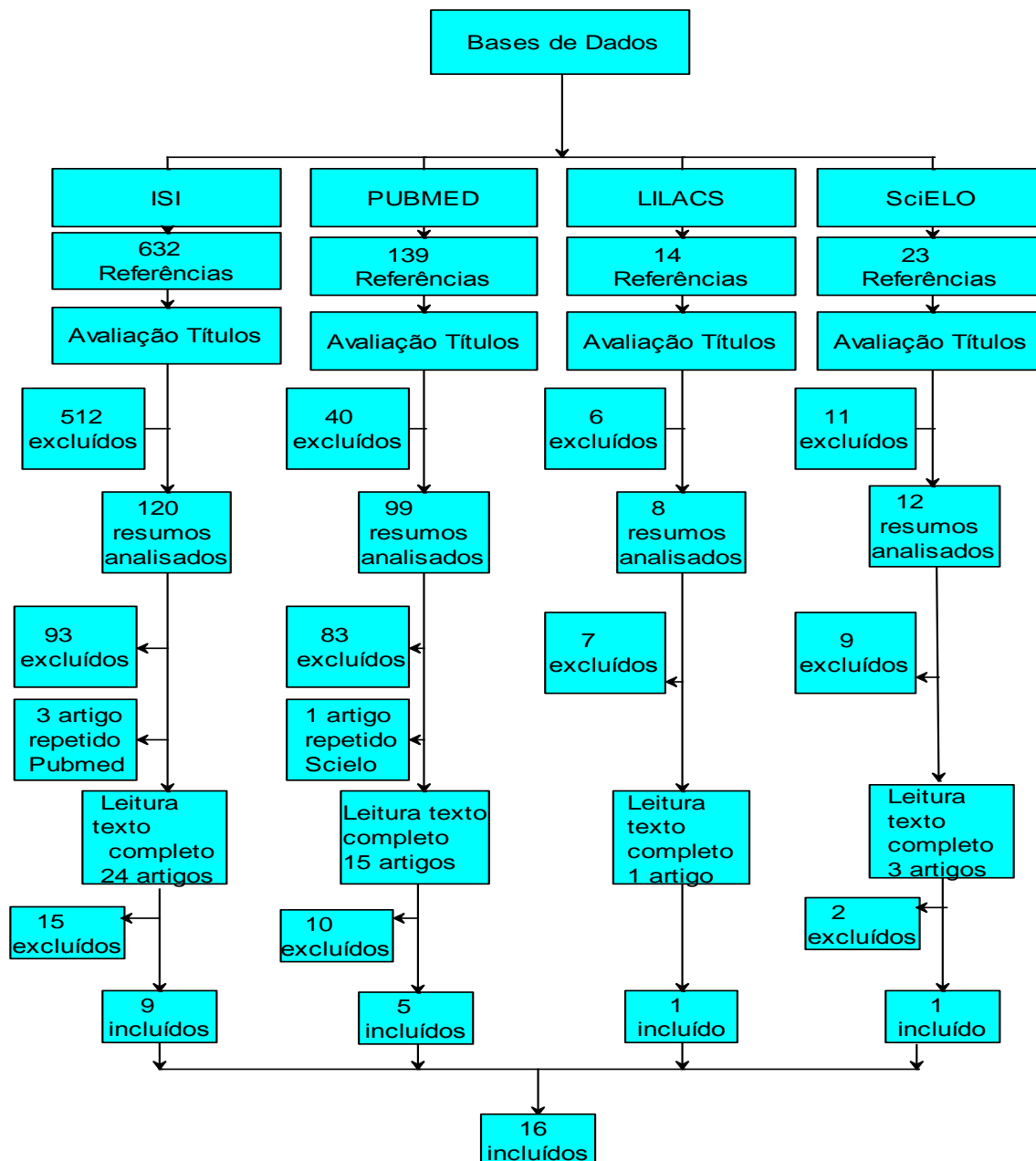
amostra inicial/amostra final, população de estudo e instrumento de coleta dos dados, principais resultados encontrados e conclusões dos autores.

O fluxograma desta pesquisa é apresentado na **Figura 1**. Na base de dados ISI foram recuperados 632 referências. Na avaliação de títulos foram excluídos 512 artigos pelos seguintes motivos: não relacionados ao tema; título não condizente com o objeto de estudo; e documentos técnicos não procedentes de pesquisa científica. Na avaliação dos 120 resumos, 93 foram excluídos por não se tratar de estudos com grupo de comparação de coinfectados e não coinfectados ou por não apresentar a TBMDR como desfecho e 3 por serem artigos repetidos. Restaram 24 artigos para avaliação de texto completo. Destes, 15 foram excluídos por não avaliar o desfecho de interesse do estudo em grupo de comparação e 9 estudos foram incluídos para análise final.

Na base de dados PubMed foram recuperados 139 artigos. Após análise de títulos 40 estudos foram excluídos por serem inadequados a esta pesquisa. Na análise dos resumos foram excluídos 83 estudos e 1 artigo que estava repetido no ISI. Sobraram 15 artigos para análise de texto completo, após avaliação foram excluídos 10 artigos, resultando em 5 estudos para análise final.

Na base bibliográfica do LILACS, a pesquisa resultou em 14 artigos, que após avaliação dos títulos foram excluídos 6 estudos e analisados 8 resumos. Na avaliação dos resumos 7 artigos foram excluídos, resultando em apenas 1 artigo para análise final.

Na base de dados do Scielo, foram recuperados 23 artigos, sendo excluídos 11 na análise dos títulos. Na análise de 12 resumos, 9 artigos foram excluídos. Sobraram 3 artigos para análise de texto completo dos quais apenas 1 estudo foi incluído para análise final.



**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre coinfeção TB/HIV e multirresistência, recuperados nas bases de dados do ISI, PubMed, LILACS e Scielo.

A **Tabela 1** apresenta as características gerais dos estudos quanto aos autores, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, idioma de publicação, desenho e duração do estudo, amostra inicial e final, e população estudada.

Dos dezesseis artigos analisados, treze foram publicados na língua inglesa e três foram publicados na língua portuguesa. Quanto ao local onde o estudo foi realizado, quatro são da América do Sul sendo: três no Brasil <sup>7, 8, 9</sup> e um no Peru. <sup>10</sup> Cinco estudos foram na África, sendo: dois na África do Sul <sup>11, 12</sup>, dois em Moçambique <sup>13, 14</sup> e um na Etiópia <sup>15</sup>. Três estudos foram realizados na Ásia, sendo: um no Camboja <sup>16</sup>, um na Índia <sup>17</sup> e um na Malawi. <sup>18</sup> Na Europa foram realizados três estudos, sendo um na Ucrânia <sup>19</sup>, um na Inglaterra e País de Gales. <sup>20</sup> e um estudo em quatro países (França, Alemanha, Itália e Espanha). <sup>21</sup>

Em relação ao desenho da pesquisa, dez estudos foram do tipo transversal, dois do tipo transversal retrospectivo, um caso controle retrospectivo, dois casos controle prospectivo e um retrospectivo. A população de estudo foi composta por doentes coinfectados TB/HIV e não coinfectados TB/HIV e o tamanho da amostra variou de setenta e sete a 10.374. <sup>22, 23</sup> O período de publicação dos estudos desta pesquisa variou entre os anos de 2000 e 2010, com período de coleta de dados entre os anos de 1980 a 2007.

A **Tabela 2** mostra os resultados dos estudos identificados sobre a coinfeção TB/HIV e os fatores de risco para o desenvolvimento da multirresistência, quanto ao instrumento de coleta, as variáveis avaliadas/analizadas, os fatores associados quanto aos seus estimadores e as principais conclusões dos autores.

Na maioria dos estudos, os dados foram obtidos dos prontuários e de entrevistas com os doentes. <sup>7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19</sup> Em dois estudos foram utilizados questionários com dados de prontuário, <sup>10, 21</sup> em três estudos foram utilizados somente questionários, <sup>12, 18, 22</sup> em um estudo foi utilizado coleta de dados secundários do programa de controle da tuberculose. <sup>20</sup>

As variáveis analisadas foram: sociodemográficas (sexo, ocupação, estado civil, faixa etária, raça, escolaridade), clínicas, epidemiológicas, etiopatogênicas (exames laboratoriais, radiológicos, culturas e teste de sensibilidade). As variáveis relacionadas ao tratamento foram: evolução clínica da doença, tratamento anterior para tuberculose, infecção por HIV, coinfeção TB/HIV, resistência primária e adquirida, alcoolismo, hospitalização, toxicodependência, XDR/TB, tabagismo e contagem de células CD4 em pacientes soropositivos para o HIV.

Foram encontrados os seguintes fatores associados ao desenvolvimento da resistência às drogas em pacientes coinfectados: sexo masculino, média de idade de 39 anos, desenvolvimento da XDR/TB e histórico de tratamento anterior à tuberculose, que por si só predispõe ao desenvolvimento da TBMDR. O uso de injetáveis e hospitalização de mais de 14 dias esteve associado à TBMDR e à XDR/TB. Pacientes com baixa contagem de células CD4 esteve associado ao desenvolvimento de multirresistência. O alcoolismo e a toxicodependência foi mais prevalente em pacientes com XDR/TB. Também foram encontrados estudos em que a coinfeção TB/HIV não esteve associada ao desenvolvimento da multirresistência.

**Tabela 1** – Caracterização dos estudos sobre coinfeção TB/HIV como um fator associado à multirresistência, recuperados nas bases de dados do ISI, LILACS, PubMed e Scielo.

Autor – (Ano)	País origem	Idioma publicado	Desenho do estudo	Duração do estudo	Amostra inicial /Amostra final	População de estudo
Lemos; Silva; Rosa (2004).	Brasil	Português	Transversal	Janeiro de 2000 a dezembro de 2003.	174/49	Pacientes internados em tratamento para TB.
Vilarica; Gomes; Pina (2008).	Brasil	Português	Estudo retrospectivo.	Abril de 1999 a Junho de 2007.	132/132	Pacientes internados em tratamento para TB.
Mac-Arthur et al. (2001).	Moçambique (11 Províncias de).	Inglês	Estudo transversal.	Setembro de 1998 a Junho de 1999	709/709	Pacientes diagnosticados com TB.
Demisse et al (2001).	Etiópia	Inglês	Estudo transversal.	Agosto a Dezembro de 1998.	236/236	Pacientes diagnosticados com TB.
Espinal et al (2001).	11 países	Inglês	Estudo de caso controle.	2000 a 2001.	10374/9615	Pacientes casos novos comparados a previamente tratados.
Sar et al (2009).	Camboja	Inglês	Estudo transversal.	Março 2003 a Fevereiro 2005.	529/295	Pacientes com cultura positiva para TB/HIV.
Warndorff et al (2000).	Malawi	Inglês	Estudo transversal.	1980 a 1984/1986 a 1989.	1978/1121	Pacientes diagnosticados com TB.
Andrews et al (2010).	África do Sul	Inglês	Casos controle retrospectivo.	Junho de 2005 a Janeiro de 2007.	378/378	Casos: pacientes com MDR-TB e XDR-TB, pareados por status de HIV positivos.
Balaji et al (2010).	Índia	Inglês	Retrospectivo	2002 a 2007.	77/117	Pacientes diagnosticados com TB-MDR e XDR-TB.
Campos et al (2003).	Peru	Inglês	Estudo transversal.	Fevereiro de 1999 a Janeiro de 2000	415/258.	Pacientes diagnosticados com coinfeção TB/HIV.
Casal et al (2005).	França, Alemanha, Itália e Espanha.	Inglês	Caso controle.	1997 a 2000	414/414	Pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar.
Conaty et al (2004).	Inglaterra e País de Gales.	Inglês	Caso controle.	1993 a 1994/1998 a 2000	615/8926	Casos: pacientes com tuberculose. Controles: pacientes com tratamento anterior para TB.
Cox et al (2010).	África do Sul.	Inglês	Estudo transversal.	Mai a Novembro de 2008.	1928/1842	Pacientes diagnosticados com TB.
Dubrovina et al (2008).	Ucrânia	Inglês	Estudo transversal.	Julho de 2005 a Junho de 2006	1293/783	Pacientes diagnosticados com TB.
Nunes et al (2005).	Moçambique	Inglês	Estudo transversal.	2002 a 2003	111/111	Pacientes diagnosticado com TB.
Rozman; Santo; Rozman (2007).	Brasil	Português	Estudo Transversal.	Janeiro de 1993 a Março de 2003.	343/343	Pacientes coinfectados TB/HIV.

**Tabela 2** – Descrição dos estudos sobre coinfeção TB/HIV e multirresistência recuperados nas bases de dados do ISI, LILACS, PubMed e Scielo, quanto ao instrumento de coleta, fatores associados ao desenvolvimento da resistência.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Instrumento de coleta dos dados</b>	<b>Informações coletadas</b>	<b>Fatores associados</b>	<b>Estimadores adotados</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Lemos; Silva; Rosa (2004).	Perfil de resistência primária do Mycobacterium tuberculosis em pacientes com e sem HIV/Aids, internados em um hospital de referência.	Prontuário Hospitalar.	Dados demográficos e testes laboratoriais.	Sexo masculino	75,5%	A importância da solicitação de cultura com teste de sensibilidade. Não houve associação estatisticamente significativa entre coinfectados e não coinfectados.
				Idade média de 39 anos.		
				Pacientes não coinfectados TB/HIV.	36,4%	
				Pacientes coinfectados TB/HIV.	23,7%	
Vilarça; Gomes; Pina (2008).	Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - Epidemiologia e factores Preditivos	Entrevista com os doentes e consulta aos prontuários.	Dados demográficos, epidemiológicos, etiopatogénicos e evolução da internação.	Raça negra	p-valor <0,01	Pacientes TBXDR apresentam maior proporção de casos de alcoolismo e toxicodependências. Pacientes TBXDR apresentam mais casos de infecção por HIV. O status de HIV foi associado como risco preditivo para o diagnóstico da TBXDR.
				Casos novos	47,6%	
				Retratamento	34,9%	
				Recidiva	17,5%	
				Média de hospitalização TBXDR / não TBXDR.	4,2 meses / 2,8 meses.	
				Alcoolismo	P-valor 0,08	
Toxicodependência	P-valor 0,08					
Mac-Arthur et al (2001).	Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique.	Entrevista com pacientes e consulta aos prontuários.	Dados demográficos, clínicos e cultura com teste de sensibilidade.	História anterior de tratamento.	(OR:2,2; 95% CI 1,9-3,6).	Pacientes HIV positivos foram significativamente mais propensos a ter histórico de tratamento anterior e apresentar resistência a isoniazida e estreptomicina.
				Infecção pelo HIV para histórico de tratamento anterior.	(OR:2,2; 95% CI 1,9-3,6).	
				Resistência isoniazida estreptomicina.	(OR 2,3; IC 95% 1,3, 4,5).	
Demisse et al (2001).	Sensitivity to anti-tuberculosis drugs in HIV-positive and -negative patients in AIDS.	Entrevista com pacientes e consulta aos prontuários.	Dados demográficos, sociais e história clínica.	Resistência aos fármacos entre coinfectados e não coinfectados.	OR (95% IC) <sup>3/4</sup> 3.37 (1.31, 4,5).	Pacientes coinfectados TB/HIV apresentam maior risco desenvolver resistência comparados aos não coinfectados. Pacientes HIV positivo apresentaram mais chances de ter tido visita de um profissional de saúde.
				Procura pelo serviço de saúde.	[OR <sup>3/4</sup> 1.8(95% CI 1.06, 3.27)].	
				Idade		
				Sexo		
				Ocupação		

Continua Tabela 2

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Instrumento de coleta dos dados</b>	<b>Informações coletadas</b>	<b>Fatores associados</b>	<b>Estimadores adotados</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Espinal et al (2001).	Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries.	Questionário	Dados demográficos história tratamento anterior e exames laboratoriais.	Tratamento anterior para TB.	(OR 4,2; IC 95% 3,7-4,7; P-0,001).	Pacientes TB-MDR apresentam maior risco de histórico de tratamento anterior. Pacientes com 65 anos estão menos propensos a ter resistência rifampicina e etambutol. Tratamento anterior com infecção pelo HIV foi significativamente associado à tuberculose multirresistente.
				Idade 65 anos.	1%	
				Infecção pelo HIV e tratamento anterior.	(OR 10,5; IC 95% 8,5-12,9; P-0,001).	
Sar et al (2009).	Anti-tuberculosis drug resistance and HIV co-infection in Phnom Penh, Cambodia.	Prontuários	Cultura com teste de sensibilidade.	Coinfecção TB/HIV.	98 (n)	A coinfecção TB/HIV pode ser um fator de risco para desenvolvimento da monorresistência.
				Resistência a isoniazida.	12.3%	
				Resistência a rifampicina.	5.1%	
				Resistência a estreptomicina.	11.20%	
Warndorff et al (2000).	Trends in antituberculosis drug resistance in karonga district, Malawi, 1986–1998.	Questionário	Cultura com teste de sensibilidade.	Infecção pelo HIV.	(RR 0,86; IC 0,56-1,3).	Não houve associação entre sexo, idade ou HIV para resistência inicial ou adquirida.
				Sexo idade		
Andrews et al (2010).	Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant Tuberculosis in a high HIV prevalence community.	Registros médicos	Exames clínicos, dados demográficos e historia clinica.	História clinica Infecção pelo HIV.	(OR 51,7 [IC 6,6-403,7])	XDR-TB e TBMDR estiveram associadas história de tratamento anterior de TB. Hospitalização superior a 14 dias foi associada à XDR-TB e TBMDR. Fator de risco significativo para XDR-TB foi à infecção pelo HIV.
				Tempo de hospitalização.	14 dias	
				Infecção pelo HIV para casos de XDR-TB.	(ORa 8,2, IC 1,3-52,6)	
Balaji et al (2010).	Risk factors for mdr and xdr-tb in a tertiary referral hospital in India.	Entrevista com paciente e prontuários.	Dados clínicos, Dados demográficos e exames laboratoriais.	Sexo feminino	(OR 1,64, IC 0,36-3,55).	O uso de agentes injetáveis e fluoroquinolona estiveram associados à multirresistência. A infecção pelo HIV não influenciou para o desenvolvimento da resistência aos fármacos.
				Infecção pelo HIV	(OR 0,29; IC 0,081-1,05).	
				Tratamento prévio com fluoroquilona e agentes injetáveis.	(OR 17,75; IC 7,14-44,14).	



Continua Tabela 2

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Instrumento de coleta dos dados</b>	<b>Informações coletadas</b>	<b>Fatores associados</b>	<b>Estimadores adotados</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Campos et al (2003).	Multidrug resistant mycobacterium tuberculosis in HIV-infection persons, Peru.	Questionários e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos e cultura com teste de sensibilidade.	Infecção pelo HIV.	(43%/81)	43% dos pacientes soropositivos apresentaram TBMDR. O tratamento anterior esteve associado ao desenvolvimento de TBMDR em pacientes soropositivos para HIV.
				Tratamento prévio.	(27%/81)	
Casal et al (2005).	A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries.	Questionários e prontuários.	Dados demográficos, dados clínicos e exames laboratoriais.	Uso de drogas endovenosas.	(OR 4,68; IC 1,7-12,6).	Os fatores de risco significativos para TBMDR foram: uso de drogas injetáveis, tratamento anterior para tuberculose e infecção pelo HIV.
				Histórico de tratamento anterior.	(OR 2,03; IC1,3-3,8).	
				Infecção pelo HIV.	(OR 1,17; IC 0,8-1,8).	
Conaty et al (2004).	Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and wales: contribution of primary and secondary drug resistance.	Dados secundários do programa de controle da tuberculose e prontuários.	Dados demográficos, dados clínicos e exames laboratoriais.	Tratamento prévio para TB.	(OR 9,1; 95% IC 6,3-13,2).	Pacientes com histórico de tuberculose e menos de 5 anos residindo no Reino Unido foi considerado fator de risco para o desenvolvimento de TBMDR. Residir em Londres com coinfeção TB/HIV foram fatores de risco para resistência a múltiplas drogas.
				Histórico de tratamento anterior em pacientes coinfectados TB/HIV.	(OR 2,5; 95% IC1,2-5,2).	
				Infecção pelo HIV.	(OR 1,3; IC0,8-1,9).	
Cox et al (2010).	Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (mdr and xdr-tb) in a high HIV prevalence setting in khayelitsha, South Africa.	Questionário	Dados demográficos, dados clínicos, história clínica.	Tratamento anterior para tuberculose.	(OR 3,10; IC 0,85-11,33).	A infecção pelo HIV esteve associada à resistência a rifampicina. Tratamento anterior para tuberculose foi associado à resistência adquirida.
Dubrovina et al (2008). <sup>19</sup>	Drug resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics?	Entrevista com pacientes e prontuários.	Dados demográficos, dados clínicos.	Casos tratados anteriormente.	(IC 95%, 43,9-61,7).	Tratamento anterior para tuberculose está associado à resistência. A infecção pelo HIV foi significativamente associada à TBMDR.
				Casos novos	(IC 95%, 12,4-31,2).	
				Infecção pelo HIV	(OR 1,7; IC 1,3-2,3).	

Continua Tabela 2

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Instrumento de coleta dos dados</b>	<b>Informações coletadas</b>	<b>Fatores associados</b>	<b>Estimadores adotados</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Nunes et al (2005). <sup>13</sup>	Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among HIV – infected patients in Maputo, Mozambique, 2002-2003.	Entrevista com os pacientes e prontuários.	Dados demográficos, dados clínicos, exames laboratoriais e raio-x.	Infecção pelo HIV e tratamento prévio.	26,3%/111.	Pacientes com tratamento prévio para tuberculose está associado à TBMDR. Baixos níveis de CD4 apresentam significativa associação com o desenvolvimento da resistência.
				CD4	<100/microl.	
Rozman; Santos; Rozman (2007). <sup>7</sup>	Resistência do Mycobacterium Tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da baixada santista, São Paulo, Brasil.	Prontuários	Dados demográficos, clínicos e laboratoriais.	Tratamento anterior.	(OR = 4,93; IC95%: 2,27-10,94)	O único fator associado ao desenvolvimento da resistência foi tratamento anterior em pacientes HIV positivos.
				Resistência a todas as drogas.	18,9%	

## Discussão

A revisão sistemática permitiu sintetizar os principais resultados dos estudos, recuperados nas bases de dados, que tinham como objetivo avaliar a coinfeção TB/HIV, como um fator de risco para o desenvolvimento da multirresistência aos antituberculosstáticos. Constatou-se que os autores dos diversos estudos analisados chegaram a conclusões distintas e até mesmo contraditórias quanto à relação entre coinfeção TB/HIV e desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente.

No estudo de Andrews colaboradores<sup>11</sup> verificou-se que a internação prolongada e a falência no tratamento anterior para tuberculose são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento tanto da multidroga resistência como da XDR-TB e ainda, que a coinfeção TB/HIV estava associada unicamente ao desenvolvimento da XDR-TB.

Em estudo realizado no Brasil, Gomes e colaboradores<sup>23</sup> identificaram que entre os pacientes infectados pelo o HIV, o único aspecto associado à resistência às drogas foi o maior número de internações prévias para a tuberculose. Tal achado sugere que a multirresistência poderia ter sido adquirida em transmissão nosocomial durante as internações anteriores.

Não obstante, ao estimar a resistência primária aos fármacos da tuberculose, Lemos e colaboradores<sup>8</sup> identificaram um índice de multirresistência que não era estatisticamente significativa entre os pacientes coinfectados e os não coinfectados, concluindo que não havia associação entre coinfeção e multirrestência. Corroborando com esse achado, em um estudo realizado na África do Sul, uma área de alta prevalência do HIV, Cox e colaboradores<sup>12</sup>, concluíram que o status de HIV positivo não demonstrava associação significativa ao desenvolvimento da resistência aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.

Na mesma linha, Balaji e colaboradores<sup>17</sup> realizaram pesquisa em um hospital da Índia, concluindo que o status de coinfeção TB/HIV não exercia influência no desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente, assim como, Akksilp e colaboradores<sup>24</sup> observaram, em estudo realizado na Tailândia, que a coinfeção TB/HIV não estava associada ao desenvolvimento da resistência, porém, foram identificados outros fatores de risco tais como: tratamento anterior e uso de drogas.

Podemos concluir, afinal, que internação e coinfeção TB/HIV podem ser considerados fatores associados ao desfecho dos casos de Tuberculose, conforme demonstra o estudo realizado por Perrechi e Ribeiro<sup>25</sup>, na cidade de São Paulo em 2011, cujos resultados indicaram que os pacientes internados apresentaram menor taxa de cura e maior taxa de mortalidade, quando comparados aos pacientes em tratamento ambulatorial, assim como o estudo de coorte realizado na África do Sul por Farley e colaboradores<sup>26</sup> demonstrou que os pacientes portadores de coinfeção apresentaram menos chances de cura e maior risco de morte, em comparação com os pacientes não portadores de coinfeção.

## **Conclusão**

A partir da revisão sistemática realizada foi possível constatar que a maioria dos artigos analisados refere-se a estudos transversais ou de seguimento do tipo caso controle, frequentemente utilizando dados primários ou secundários, provenientes de prontuários e entrevistas com os pacientes. Também foi observado um foco na coleta das variáveis clínicas, demográficas, resultados de teste de sensibilidade e exames de cultura para resistência.

A sistematização dos dados ressalta a existência de um grupo de risco composto por doentes que faziam uso de agentes injetáveis, fluroquinolona ou baixos níveis de CD4. Assim como ficaram evidenciados o sexo masculino, idade média de 39 anos, histórico

de alcoolismo e a tóxico-dependência como os fatores associados ao desenvolvimento da multidroga resistência. Finalmente, os pacientes co-infectados que tinham histórico de tratamento anterior também apresentaram mais chance de desenvolver resistência em comparação com os casos novos.

Portanto, considerando a indagação principal deste artigo, concluímos a partir da revisão sistemática, que 80% dos estudos (13 dos 16 artigos analisados) apontam a coinfeção TB/HIV como um fator associado ao desenvolvimento da multidroga resistência, assim como os resultados indicam que os pacientes co-infectados também apresentam um risco maior de desenvolvimento da XDR-TB que é a forma mais grave de resistência na tuberculose.

Deves-se ressaltar, ainda, que vários autores apontam a coinfeção como um fator de risco e preditivo para a multidroga resistência, o que pode ser admitido como evidência científica por ser uma conclusão recorrente nos diversos estudos publicados. Entretanto alertamos que, apesar da força da evidência, trata-se de um assunto que ainda divide as opiniões no meio científico e demanda estudos que possam ser mais conclusivos. Principalmente levando em conta que os contextos sociais alteram o perfil e influenciam o comportamento das doenças.

Concluímos que a relevância do tema é reforçada pelo fato da tuberculose ser considerada a primeira manifestação clínica da presença do vírus em seus portadores e pelo fato da epidemia do HIV ser responsabilizada pela produção atual de um sobre número de casos de tuberculose alterando, inclusive, a tendência secular de regressão dessa endemia. Tal situação ressalta a relevância dos estudos da multidroga resistência exigindo maior atenção por parte das autoridades de saúde pública.

## Referências

1. Costa DC. Considerações sobre a tendência da tuberculose no Brasil. Cad. Saúde Pública. 1985;1(3): 313-26.
2. Santos JS, Beck ST. The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge - A review. Rev Bras Anal Clin. 2009;41(3): 209-15.
3. World Health Organization, Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO; 2010.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
5. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol PM, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363(11):1005-15.
6. Caminero JA. Multidrug-resistant, epidemiology, risk factors and case finding. Int J Tuberc And Lung Dis. 2010;14(4): 382-90.
7. Rozman LM, Santo AH, Rozman MA. Resistência do mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da baixada santista, São Paulo, Brasil. Cad. Saúde pública. 2007;23(5): 1051-59.
8. Lemos RN, Silva RMD, Rosa LD. Perfil de resistência primária do Mycobacterium tuberculosis em pacientes com e sem HIV/Aids, internados em um hospital de referência. ACM Arq. Catarin. Méd. 2004; 33(2): 48-51.

9. Vilarica AS, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - Epidemiologia e factores Preditivos. Rev. Port. Pneumol. 2008;14(6): 829-42.
10. Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. Emerg Infect Dis. 2003\_Dec [05/12/2012]; Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/12/02-0731>.
11. Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Gandhi NR. Predictors of Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a High HIV Prevalence Community. *PloS one*, v. 5, n. 12, 2010.
12. Cox HS, Mcdermid C, Azevedo V, Muller O, Coetzee D, Simpson J. et al. Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. PLoS One. 2010;5(11): e1390.
13. Nunes EA, Capitani EM, Coelho E, Joaquim OA, Figueredo IR, Cossa AM, et al. Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among hiv-infected patients in maputo, Mozambique. Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2002–2003. 2005;9(5): 494-500.
14. Mac-Arthur J, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and hiv among tuberculosis patients in Mozambique. . Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2001;5(10): 894-902.
15. Demisse M, Lemma E, Gebeyehu M, Bernt LJ. Sensitivity to anti-tuberculosis drugs in HIV-positive and negative patients in Addis Ababa. J. Infect. Dis. 2001;33: 914-919.

16. Sar B, Keo C, Leng C, Saman M, Min DC, Chan S, Monchy D, Sarthou JL. Anti-tuberculosis drug resistance and HIV co-infection in Phnom Penh, Cambodia. *J. Trop. Med. Public Healt.* 2009;40(1): 104-7.
17. Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS One.* 2010;5(3): e9527.
18. Wardndorff DK, Yates M, Ngwira B, Chagaluka S, Jenkins PA, Drobniewski F, et al. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986–1998. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000;4(8): 752-57.
19. Dubrovina L, Miskinis K, Lypshina S, Yann Y, Hoffmann H, Zaleskis R, et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics?. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2008;12(7): 756-62.
20. Conaty SJ, Hayward AC, Story A, Glynn JR, Drobniewski FA. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.* 2004;132: 1099-1108.
21. Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rusch-Gerdes S, et al. A Case-Control Study for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Risk Factors in Four European Countries. *Microbial. Drug. Resistance.* 2005;11(1): 62-67.
22. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali E, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int. Tuberc. Lung. Dis.* 2001;5(10): 887-893.



23. Gomes CID, Rovaris DB, Severino JL, Gruner MF. Perfil de resistência de "M. tuberculosis" isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. *J Pneumol.* 2000;26(1): 25-29.
24. Akksilp S, Wattanaamornkiat W, Ktttikraisak W, Nateniyom S, Rienthong S, et al. Multidrug-resistant TB and HIV in Thailand: overlapping, but not independently associated, risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40(5): 1000-14.
25. Perrechi MC, Ribeiro SA. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6): 783-90.
26. Farley JE, Ram M, Pan W, Waldman S, Cassell GH, Chaisson RE, et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of South African patients with high HIV prevalence. *PLoS One.* 2011;6(7): e20436.

### 2.3 – Artigo 3

**Distribuição e Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multidroga resistentes notificados no Estado do Amazonas, no período de 2006 a 2012.**

Eric Lima Barbosa<sup>1</sup>

Antônio Levino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestrando do Programa de Pós Graduação em Saúde Sociedade e Endemias na Amazônia – UFAM/UFPA/FIOCRUZ.

<sup>2</sup> Instituto Leônidas e Maria Deanne – ILMD/FIOCRUZ.

## Resumo

**Objetivo:** Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multidroga resistente no estado do Amazonas, no período de 2006 a 2012. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, do qual foram analisados todos os casos de tuberculose registrados no Sinan e no Sistema TBMR do Centro de Referência Hélio Fraga no Amazonas. Para análise serão incluídos apenas os casos novos, a fim de evitar duplicidades no registro dos casos. Em relação à categoria de variáveis de caracterização e sociodemográficas, foram analisadas as características: faixa etária (0-19, 20-49, 50 ou +), sexo, cor/raça, anos de estudos (nenhum, 1-3, 4-7, 8-11, 12 ou +). Em relação às características clínicas, as variáveis analisadas foram: forma clínica (pulmonar, extrapulmonar), HIV, Comorbidades (Aids, Diabetes, alcoolismo), Baciloscopia (diagnóstico, 2º mês, 4º mês, 6º mês) e Tratamento supervisionado. A análise foi realizada através da estatística descritiva contemplando o uso de frequência para a caracterização das variáveis sociodemográficas e clínicas. **Resultados:** No período de 2006 a 2012 foram notificados 67 casos de tuberculose multirresistente no estado do Amazonas. Em relação aos dados de caracterização e sociodemográfico foram identificados 46 doentes do sexo masculino (68,6%) e 21 doentes do sexo feminino (31,3%). A faixa etária variou entre 19 a 80 anos, sendo a faixa etária de 20 a 49 anos (71,1%) mais prevalente. Dentre o total de doentes notificados 10 (14,9%) eram brancos, 5 (7,4%) eram negros e 47 dos doentes (70,4%) eram da raça/cor parda. Em relação ao tratamento anterior 32 (47,7%) dos casos analisados apresentaram histórico de tratamento anterior para tuberculose. Quanto ao desfecho dos casos analisados, 11 (16,4%) dos casos foram curados, 7 (10,4%) abandonaram o tratamento e 1 (1,4%)

evoluiu ao óbito por TB, porém, 42 (62,6%) dos casos continuaram com encerramento por TB multirresistente

**Palavras chaves:** Tuberculose Multidroga resistente: Sistema de Informação: Fatores epidemiológicos.

## Abstract

**Objective:** To characterize the epidemiology of cases of multidrug-resistant tuberculosis in the state of Amazonas, in the period 2006-2012. **Methods:** This was a descriptive epidemiological study, which analyzed all cases of tuberculosis reported in Sinan and System MDR-TB Reference Centre Hélio Fraga on Amazon. For analysis will be included only new cases in order to avoid duplication of cases in the registry. Regarding the category of descriptive variables and sociodemographic characteristics were analyzed: age (0-19, 20-49, and 50 +), sex, ethnicity / race, years of education (none, 1-3, 4 - 7, 8-11, 12, or +). Regarding clinical characteristics, the variables were analyzed: clinical form (pulmonary, extrapulmonary), HIV, comorbidities (AIDS, diabetes, alcoholism), smear (diagnosis, 2nd month, 4th month, 6th month) and supervised treatment. The analysis was performed using descriptive statistics contemplating use frequency for characterization of clinical and sociodemographic variables. **Results:** In the period from 2006 to 2012 were reported 67 cases of multidrug-resistant tuberculosis in the state of Amazonas. Regarding sociodemographic characterization data and identified 46 patients were male (68.6%) and 21 female patients (31.3%). Their ages ranged from 19 to 80 years, the age group 20-49 years (71.1%) more prevalent. Among the total number of patients reported 10 (14.9%) were white, 5 (7.4%) were black, and 47 patients (70.4%) were of mixed race / color. Compared to previous treatment 32 (47.7%) of the cases had a history of previous treatment for tuberculosis. Regarding the outcome of the cases analyzed, 11 (16.4%) cases were cured, 7 (10.4%) dropped out of treatment and 1 (1.4%) progressed to death

from TB, however, 42 (62.6 %) of the cases continued with foreclosure by multidrug-resistant TB

**Keywords:** Multidrug-resistant Tuberculosis: Information System: Epidemiological factors.

## Introdução

No ano de 2011 foram registrados 9 milhões de casos novos de tuberculose (TB) no mundo, correspondendo a uma taxa de 125/100.000 habitantes. A Ásia foi o continente que registrou a maioria dos casos (59%), seguida da África (26%), Região do Mediterrâneo Oriental (7,7%), Europa (4,3%) e Américas (3,3%).<sup>1</sup> No mesmo período foram computados 1,4 milhões de mortes em decorrência do agravo, dos quais, cerca de 430 mil eram co-infectados TB/HIV (OMS, 2012). Também foram registrados de 630.000 mil casos de tuberculose multidroga resistente sendo que 60% ocorreram na Índia, China e Rússia e 20% eram doentes com histórico de tratamento anterior para tuberculose.<sup>1</sup>

O Brasil integra um grupo de 22 países que concentram 80% da carga mundial de tuberculose sendo, por isso, considerado prioritário para a Organização Mundial de Saúde. Somente no ano de 2009 foram registrados 72 mil casos da doença no território nacional brasileiro (38/100.000 habitantes), distribuídos por 315 municípios, sendo o Rio de Janeiro a unidade da federação responsável pelo maior coeficiente de incidência e São Paulo pelo maior número absoluto de casos.<sup>2</sup>

Segundo informações publicadas sobre os inquéritos realizados pelo governo, o Brasil não faria parte do grupo de países que apresentam dados alarmantes sobre tuberculose multirresistente (TBMR), no entanto, há evidências de um aumento do registro de casos, um dado que preocupa em função do país não dispor ainda de um sistema eficaz de monitoramento dos casos que desenvolvem resistência aos antitubercostáticos.<sup>3</sup>

A multidroga resistência é caracterizada pela identificação *in vitro* do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* resistente, pelo menos, a rifampicina e a isoniazida.<sup>3</sup> A resistência pode ser classificada como: natural, primária, secundária/adquirida. A

resistência do tipo natural decorre da multiplicação do bacilo; enquanto a primária ocorre em pacientes que nunca foram tratados anteriormente, portanto, são infectados por cepas de bacilos já resistentes. A resistência secundária ou adquirida acontece quando o bacilo se torna resistente após o uso de qualquer medicação para o tratamento da tuberculose, ou seja, é resultante de tratamentos anteriores.<sup>2</sup>

Há outra forma mais grave de resistência na tuberculose, denominada Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR-TB) que acontece quando há resistência à isoniazida, rifampicina e mais, a qualquer uma dentre as seguintes drogas: capreomicina, kanamicina e amicacina.<sup>4</sup>

Segundo Alvarez e colaboradores (2008)<sup>5</sup>, o tipo de resistência mais comum no Brasil é a resistência adquirida, diferindo do perfil comumente identificado nos países desenvolvidos. Dentre os fatores que estariam influenciando o perfil da resistência brasileira, destacam-se o histórico de tratamento anterior, o abandono, o uso de esquema terapêutico inadequado e a coinfeção TB/HIV.<sup>6, 7</sup> De acordo com Barroso e colaboradores (2003)<sup>8</sup> fatores como o alcoolismo, tabagismo e uso de drogas estão diretamente associados ao abandono do tratamento que pode resultar no desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente e na necessidade de internação do indivíduo.

Este artigo descreve o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no notificados pelo Estado Amazonas no período de 2006 a 2012. O estudo compreende um dos componentes da pesquisa desenvolvida como dissertação do Programa de Mestrado Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, que contempla ainda dois outros componentes que referem à Avaliação da Completitude dos dados do Programa de Controle da Tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e a



Análise da Coinfecção TB/HIV como fator de desenvolvimento da Tuberculose Multidroga Resistente (BARBOSA e LEVINO).<sup>9</sup>

### **Método**

Trata de estudo transversal, descritivo e exploratório que contempla os casos de TBMR notificados pelo Estado Amazonas ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema TBMR do Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF). Os dados foram cedidos pela Fundação de vigilância em Saúde do Amazonas (FVS/AM). Como critérios de inclusão foram considerados: o preenchimento do código 7 na situação de encerramento do caso novo, no banco de dados do Sinan, e a condição de caso registrado no banco de dados de TBMR do CRPHF.

Na descrição dos casos foram consideradas as variáveis: faixa etária (0-19, 20-49, 50 ou +), sexo, cor/raça, anos de estudos (nenhum, 1-3, 4-7, 8-11, 12 ou +), forma clínica (pulmonar, extrapulmonar), Situação sorológica do HIV, Comorbidades (Diabetes, alcoolismo), Baciloscopia (2º, 4º, e 6º mês), Tratamento Anterior para TB, e finalmente, Tratamento supervisionado. Os dados foram organizados em uma planilha Excel e posteriormente submetidos à análise no programa Minitab 15.0, utilizado no cálculo de proporções e frequência das variáveis de interesse.

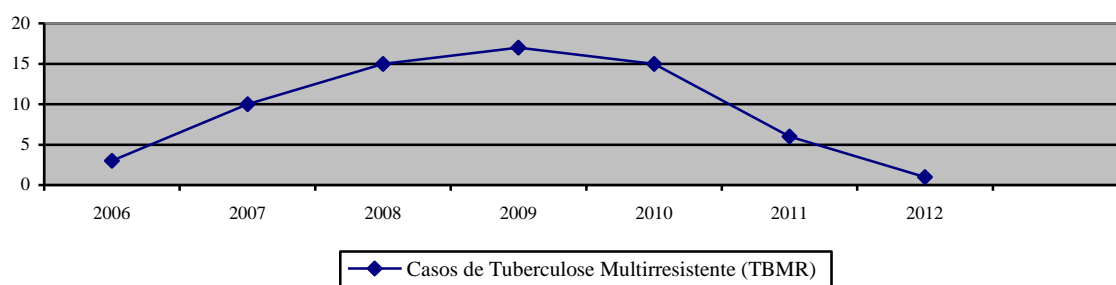
### **Resultados**

No intervalo de 2006 a 2012 foram notificados 67 casos de TBMR no Amazonas (Figura 1). Os dados indicam uma variação do número de notificações entre 2006 e 2009 com declínio posterior até o ano de 2012.

Do total de casos de TBMR estudados no período, 44 pacientes estavam registrados apenas no Sinan enquanto 23 pacientes constavam apenas no Sistema TBMR do

CRPHF. A incongruência dos registros entre os dois bancos de dados foi considerada uma limitação da pesquisa, porém, o procedimento adotado permitiu que todos os casos de tuberculose multirresistente conhecidos do Amazonas fossem contemplados na análise.

**Figura 1** - Distribuição dos casos de tuberculose Multirresistente registrados no Amazonas, no período de 2006 a 2012.



A caracterização dos casos evidenciou que 46 dos doentes ou 68,6% do total eram do sexo masculino enquanto 21 ou 31,3% eram do sexo feminino. A faixa etária variou entre 19 a 80 anos, sendo a faixa de 20 a 49 anos preponderou (71,1% dos casos) seguindo bem abaixo, pela faixa de 60 a 80 anos (13,4%). A raça/cor predominante entre os casos de TBMR do Amazonas foi à parda, referida para 47 ou 70,4% dos pacientes. Na seqüência os brancos representaram 14,9% e os negros 7,4%. A escolaridade mais freqüente foi “nenhum ano de estudo” e “1 a 3 anos de estudo”, ambas citadas por 12 ou 18,7% dos pacientes, um valor bem próximo de “4 a 7 anos de estudo” referida por 11 ou 17,1%.

A forma clínica pulmonar atingiu 64 ou 95% dos casos de TBMR enquanto a forma extra pulmonar atingiu apenas 3 ou 4,4% dos casos. O teste sorológico anti-HIV foi realizado em 44 ou 65,6% dos casos, sendo que 36 ou 81,8% foram não reagentes

enquanto 8 ou 18,1% foram positivos. Em relação às comorbidades, o alcoolismo foi relatado por 7 ou 10,9% dos pacientes, seguido pelo diabetes que esteve presente em 5 ou 7,8% casos de TBMR. Os resultados da baciloscopia foi positiva para 22 ou 34,3% dos casos no 2<sup>o</sup> mês de tratamento, 23 ou 36,5% no 4<sup>o</sup> mês e 24 ou 39,3% no 6<sup>o</sup> mês.

Dos 67 casos analisados 47 ou 70,1% realizaram tratamento supervisionado enquanto 20 ou 29,8% realizaram tratamento auto administrado, sendo ressaltado que 32 ou 47,7% do total apresentaram histórico de tratamento anterior para tuberculose. Na análise do desfecho 11 ou 16,4% dos casos registraram cura, 7 ou 10,4% abandono de tratamento e 1 ou 1,4% evoluiu para o óbito por TB, porém, 42 (62,6%) dos casos continuaram com encerramento por TB multirresistente.

## **Discussão**

Na descrição dos casos de TBMR notificados pelo Amazonas no período de 2006 a 2012, a preponderância do sexo masculino, da faixa etária de 20 a 49 anos e do nível de escolaridade baixa, são achados que corroboram os resultados do estudo de Garrido e colaboradores (2012) <sup>10</sup>, que contempla a análise da resistência primária em casos novos ocorridos em 2009 na cidade de Manaus.

A prevalência de 18,1% de pacientes com sorologia positiva para HIV, identificados neste estudo, ficou acima do resultado encontrado por Rozmam e colaboradores, 2007 <sup>11</sup>, que identificou 10% de coinfeção TBMR/HIV em São Paulo e abaixo do encontrado por Lins e colaboradores (2012) <sup>12</sup> que encontrou 23% no estado de Goiás.

Em relação às comorbidades, o etilismo e a diabetes foram relatados por 10,9% e 7,8% dos pacientes de TBMR do Amazonas, respectivamente. Esse dado diverge do resultado

encontrado por Vieira e colaboradores (2007) <sup>13</sup> no estado do Espírito Santo, onde o etilismo e o tabagismo atingiram cerca de 50% dos 57 pacientes de TBMR analisados.

No caso do histórico de tratamento anterior, identificado em cerca de 50% dos pacientes de tuberculose multidroga resistente do Amazonas, diversos estudos desenvolvidos em outros contextos, também encontraram resultados semelhantes. <sup>14, 15, 16, 17</sup> Tal coincidência pode estar relacionada às possíveis falhas no acompanhamento dos casos e à necessidade de se promover medidas que garantam a adesão ao tratamento, que são apontados por Mendes e Fensterseifer (2004) <sup>18</sup> como fatores condicionantes da efetividade dos programas de controle da tuberculose no Brasil.

De acordo com os resultados deste estudo, 70% dos pacientes realizaram tratamento supervisionado no Amazonas, o que pode denotar um esforço por parte do programa de controle da doença, no sentido de aumentar as chances dos pacientes evitarem o abandono ao tratamento e, conseqüentemente, evoluir para a cura (Muniz et al., 1999).<sup>19</sup>

## **Conclusão**

Apesar do Estado do Amazonas não apresentar dados alarmantes, relacionados à ocorrência da TBMR, é necessário reconhecer a importância de melhorar a articulação entre os serviços de saúde e monitorar os casos notificados.

Todo caso de tuberculose multirresistente deve ser notificado e acompanhado de forma efetiva pelo serviço de saúde especializado. Para isso há dois sistemas de informação no País: o Sinan e o Sistema TBMR que é uma base de dados nacional, administrado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

A partir dos resultados deste estudo, é possível concluir que é necessário melhorar o sistema de vigilância para a detecção precoce e acompanhamento dos casos de TBMR no Amazonas, uma vez que, as falhas no diagnóstico assim como a inconsistência dos registros são problemas graves que predispõem à subnotificação e dificultam conhecimento da real magnitude do problema.

As características dos casos de TBMR notificados pelo Amazonas, equivalem ao perfil dos outros estados da federação. Porém, deve ser ressaltada a necessidade de se desenvolver estudos do tipo longitudinal, baseados em dados primários, que possam subsidiar análises mais consistentes acerca dos fatores associados à ocorrência do agravo.

## Referências

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva: WHO. 2012.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2011.
3. Coelho AG, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [online]. 2012, 107(6): 760-766.
4. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2011 global report on surveillance and response. Geneva, 2011.WHO.
5. Alvarez TA, Rodrigues MP, Viegas CADA. Prevalência de Mycobacterium tuberculosis resistente em pacientes sob tratamento parcialmente intermitente ou sob tratamento diário. J Bras Pneumol. 2008, 6(35): 555-560.
6. Brito RC, Gounder C, Lima DB, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira M, Kritski AL. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de Mycobacterium tuberculosis isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. J Bras Pneumol. 2004, 30(4): 335-342.
7. Souza MBD, Antunes CMDF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados a resistência do Mycobacterium tuberculosis, em centro de

referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. J Bras Pneumol. 2006, 32(5): 430-437.

8. Barroso EC, Rodrigues JLN, Pinheiro VGF. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. J Pneumol. 2001, 27(6): 310-4.

9. Barbosa EL, Levino A. Situação da tuberculose multirresistente no estado do Amazonas-Brasil. (Manuscrito).

10. Garrido MS, Talhari AC, Atunes IA, Matsuda JS, Zaranza EG, Martinez-Espinosa, FE, Bühner-Sékula S. Multirresistência primária da tuberculose e implicações no controle no Estado do Amazonas, Brasil: relato de três casos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2012, 45(4): 530-532.

11. Rozman LM, Santo AH, Rozman MA. Resistência do mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV<sup>+</sup> em cinco municípios da baixada santista, São Paulo, Brasil. Cad. Saúde pública. 2007, 23(5): 1051-59.

12. Lins TBA, Soares EM, Santos FM, Mandacaru PMP, Pina T, Araujo-Filho JA. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. Infez Med. 2012, 20(2): 108-116.

13. Vieira RCA, Fregona GP, Moisés D, Reynaldo, Ethel LNM. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. Rev. bras. epidemiol. [online]. 2007, 10(1): 56-65.

14. Natal S, Valente JG, Sanchez AR, Penna MLF. Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. Cad. Saúde Pública [online]. 2003, 19(5): 1277-1281.

15. Barroso EC, Mota RMS, Morais MFM, et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 2003; 29(6): 350-7.
16. Sousa SC, Souza SL. Aspectos da tuberculose resistente a drogas no Estado de Goiás, Brasil. *Rev. Patol. Trop.* 2003, 32(2): 205-214.
17. Seiscento M, Melo FAF, Neto JI, Noronha AML, Afiune JB, Inomata T, Cruz ML. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *Jornal de Pneumologia.* 1997, 23(1): 237-244.
18. Mendes AM, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? *Bol. Pneumol. Sanit.* [online]. 2004, 12(1): 27-38.
19. Muniz JN, Villa TCS. Tratamento supervisionado no controle da tuberculose em Ribeirão Preto: novo modo de agir em saúde. *Boletim de Pneumologia Sanitária.* 1999, 7(1): 33-42.



### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na discussão do primeiro artigo foi evidente a melhora na qualidade das informações a partir do ano de 2003, porém o preenchimento das informações sobre baciloscopia do 6º mês, tratamento supervisionado e situação do 12º mês apresentou baixa qualidade.

Ressaltamos a necessidade de sensibilizar os profissionais que executam o registro dos casos visando à confiabilidade da informação para a vigilância epidemiológica que utilizará esses dados para conhecimento do perfil da doença e no cálculo dos indicadores de controle.

No segundo artigo evidenciamos que a maioria dos artigos analisados demonstrou que infecção pelo vírus HIV predispõe o desenvolvimento da resistência aos fármacos da tuberculose e que o histórico de tratamento anterior é apontado como um fator associado à multidroga resistente.

No terceiro artigo, apontamos a incongruência no registro de casos de tuberculose entre o Sinan e o Sistema TBMR do CRPHF. Foi possível concluir também que o perfil dos casos de tuberculose multidroga resistente notificados no Estado do Amazonas equivale ao perfil de outros estados. Porém, apontamos a importância de haver maior articulação entre os serviços de saúde, a fim de melhorar o sistema de vigilância.

Dentre os produtos alcançados pela pesquisa, estão ainda incluídos diversos trabalhos elaborados na forma de resumos destinados a eventos científicos, tais como: a) “Prática Supervisionada de Enfermagem em Saúde Coletiva: Relato de Experiência com uso da TIPESC – Teoria de Intervenção Prática da Enfermagem em Saúde Coletiva”, baseado no estágio de docência desenvolvido na Escola de Enfermagem de Manaus – UFAM, junto à disciplina de Enfermagem em Saúde Coletiva; b) “Adesão de Pacientes com tuberculose ao tratamento DOTS: Uma revisão Sistemática”; c) “Clinical and

epidemiological profile of multi-resistant tuberculosis cases reported in the state of Amazonas between 2001 and 2010”; d) “Influência do vírus HIV no desenvolvimento da resistência aos fármacos usados no tratamento da tuberculose: Uma revisão sistemática”; e) “Soroprevalência do vírus HIV entre pacientes notificados com tuberculose”; f) “Distribuição e perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente notificados no estado do Amazonas, no período de 2006 a 2012”; g) “Análise da incongruência no registro de casos de tuberculose multirresistente entre o Sinan e o Sistema TBMR”; e h) Frequência de solicitação de exames sorológicos para detecção do vírus HIV em doentes com tuberculose notificados no Sinan no estado do Amazonas, no período de 2001 a 2010.

#### 4. REFERÊNCIAS

ASSIS E. A. R; FIRMINO K. F. Tuberculose: Perfil epidemiológico do município de Timóteo – MG, durante o ano de 2007. *Rev. Cienc. Farm.* V.1, p. 52-63. 2007.

BARROSO, E. C., et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. *J Pneumol*, v. 29, n. 6, p. 350-357, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde. 2011.

DATASUS. Portal da saúde do SUS. Profissional e Gestor. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa\\_incidencia\\_tuberculose\\_1990\\_2011\\_20\\_10\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incidencia_tuberculose_1990_2011_20_10_11.pdf). Acessado em Janeiro de 2012.

DALCOLMO, M.P et al. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Públ*, v. 41, p. 34 -42, 2007.

GARRIDO et al., 2012. Multirresistência primária da tuberculose e implicações no controle no Estado do Amazonas, Brasil: relato de três casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 45, n. 4, p. 530-532, 2012.

KRITSKI, A. L. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. *J Bras Pneumol*, v. 36, n. 2, p. 157-158, 2010.

SOUZA, W. V., et al. Tuberculosis in Brazil: construction of a territorially based surveillance system. *Rev. Saúde Públ.* v.39, n.5, p. 82-89, 2005.

SOUZA, M. B. D.; ANTUNES, C. M. D. F. e GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de

referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras Pneumol*, v. 32, n. 5, p. 430-437, 2006.

VENDRAMINI, S. H., et al. Spatial analysis of tuberculosis/HIV coinfection: its relation with socioeconomic levels in a city in south-eastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43, n. 5, p. 536-541, 2010.

WATANABE, A. e RUFFINO-NETTO, A. O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados em hospital terciário. Ribeirão Preto - São Paulo. *Bol Pneumol Sanit*, v. 9, n. 1, p.19-34, 2001.

WHO, World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.

WHO, World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO; 2010.

## **6. ANEXOS**