

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Suzanne Pereira Leite

**Situação Epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no Estado do Rio de Janeiro: Relacionamento das Bases de Dados do GAL e do SITETB**

Rio de Janeiro

2016

Suzanne Pereira Leite

**Situação Epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no Estado do Rio de Janeiro: Relacionamento das Bases de Dados do GAL e do SITETB**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação de Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia aplicada aos serviços de saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Basta.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Luiza de Souza Bierrenbach.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

L533s Leite, Suzanne Pereira  
Situação epidemiológica da tuberculose drogarresistente no  
Estado do Rio de Janeiro: relacionamento das bases de dados do  
GAL e do SITETB. / Suzanne Pereira Leite. -- 2016.  
61 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Paulo Cesar Basta.  
Coorientadora: Ana Luiza de Souza Bierrenbach.  
Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola  
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose Resistente a Múltiplos  
Medicamentos. 3. Epidemiologia. 4. Sistemas de Informação em  
Saúde. 5. Notificação de Doenças. 6. Sub-Registro. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.995

Suzanne Pereira Leite

**Situação Epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no Estado do Rio de Janeiro:**  
Relacionamento das Bases de Dados do GAL e do SITETB

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação de Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia aplicada aos serviços de saúde

Aprovada em: 06 de dezembro de 2016

Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dra. Rejane Sobrinho Pinheiro  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque  
Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

Prof. Dr. Paulo Cesar Basta (Orientador)  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

À minha família.

À equipe APGG que luta diariamente em busca do melhor atendimento para os usuários portadores de Tuberculose.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu preciso agradecer a Deus, por toda a alegria que me permite viver e pela maneira que me faz aceitar as coisas que não posso modificar.

Este trabalho não seria possível sem o grande apoio dos meus orientadores, Dr<sup>a</sup> Ana Bierrenbach e Dr. Paulo Basta. Que ano! Foram inúmeros obstáculos e com invejável serenidade e habilidade me conduziram até aqui, eu realmente não tenho palavras, mas sei que tenho muito a agradecer. Serão eternamente lembrados com muito carinho, são minhas referências.

Agradeço aos meus amigos e à toda a minha grande família que a sua maneira me apoia e se orgulha de mim, em especial meus pais, meus irmãos e minha avó (em memória) que estiveram comigo em todos os momentos da minha vida, apoiando e incentivando o meu crescimento.

Agradecimentos especiais ao meu Lindo, que esteve presente em todos os momentos desta jornada, pelo apoio imensurável, carinho, momentos felizes e principalmente ouvidos nos momentos difíceis.

À todos os meus colegas do Ambulatório de Pesquisas Germano Gerhardt, por todo o apoio e incentivo, este trabalho é nosso!

Ao Dr Jesus Ramos, que acreditou em mim desde o dia em que me conheceu e que por vezes acredita mais que eu mesma consigo acreditar. Ao Paulo Victor Viana, agradeço por toda ajuda espero que esta parceria dure muito tempo.

Aos professores do Programa, pelos conhecimentos divididos e pelo carinho, paciência e atenção em cada aula e aos queridos colegas de turma, foi tudo muito especial.

Aos colegas e amigos do CRPHF que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração deste trabalho.

E finalmente, ao Programa de Controle da Tuberculose Estadual, por ter abraçado a ideia e disponibilizado os dados.

*Se Deus encheu tua vida de obstáculos,  
é porque ele acredita na tua capacidade  
de passar por cada um.*

(Autor desconhecido)

## RESUMO

O Brasil juntamente com outros 21 países são responsáveis por 80% do número absoluto de casos da doença no mundo. Entre as unidades da federação, o Rio de Janeiro apresenta a segunda maior incidência e o maior coeficiente de mortalidade do país. Objetivo: Caracterizar a situação epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente (TBDR) no estado do Rio de Janeiro a partir do relacionamento das bases de dados do GAL e do SITETB no período de 2011 a 2015. Métodos: Estudo epidemiológico observacional, de coorte retrospectiva, realizado através da análise das bases de dados do GAL e do SITETB do estado do Rio de Janeiro no período de 2011 a 2015. Foi realizada a análise descritiva da ocorrência da TBDR na área de abrangência do estudo. Na análise foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Foram realizadas as estimativas de taxas de incidência, proporção dos tipos de encerramento a descrição epidemiológica e comparativa e dos casos de TBDR. Além disso, foi realizada avaliação da subnotificação através do método de relacionamento de bases de dados. Por fim, foi realizada descrição dos casos subnotificados em comparativo com os casos notificados. Os dados foram estruturados e organizados em planilhas Microsoft Excel 2010. Para as análises estatísticas e para o relacionamento das bases de dados foi usado o software STATA 13.0. Resultados: Foram estudados 1067 casos novos e 370 casos de retratamento, a comparação mostrou que os grupos possuem características diferentes estatisticamente significativas. A maior proporção de casos foi registrada na região metropolitana I. O sexo masculino foi o mais acometido, principalmente entre os casos de retratamento. A forma pulmonar bilateral cavitária foi mais expressiva nos casos de retratamento. Em contrapartida a forma unilateral cavitária esteve mais presente entre os casos novos. A resistência adquirida foi o principal tipo de resistência (74,1%). A Tuberculose multirresistente (TBMR) predominou amplamente sobre os demais tipos, 19,1% dos casos de retratamento foram tuberculose extensivamente resistente (TBXDR). Quanto ao encerramento, 66,4% dos casos novos tiveram desfecho favorável enquanto apenas 32,7% entre os casos prevalentes. Na análise da subnotificação foram evidenciados casos em todos os anos estudados, atingindo até 39% dos casos diagnosticados em 2014, a monorresistência à Isoniazida e a TBMR foram os mais prevalentes. Conclusões: Acredita-se que o relacionamento entre os banco de dados no SITETB e do GAL, pode ser um instrumento auxiliar no vigilância da resistência no país, a fim de se conhecer a situação epidemiológica mais precisa para tomada de decisões baseadas em evidências.

Palavras-chave: Tuberculose. Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos. Epidemiologia. Sistemas de Informação em Saúde. Notificação de Doenças. Subnotificação.



## ABSTRACT

Brazil together with 21 other countries are responsible for 80% of the absolute number of cases of the disease in the world. Among the units of the federation, Rio de Janeiro has the second highest incidence and the highest mortality rate in the country. Objective: To characterize the epidemiological situation of Drug Resistant Tuberculosis (TBDR) in the state of Rio de Janeiro from the relationship of the GAL and SITETB databases in the period from 2011 to 2015. Methods: Observational epidemiological study of a retrospective cohort conducted through Analysis of the GAL and SITETB databases from the state of Rio de Janeiro in the period from 2011 to 2015. A descriptive analysis of the occurrence of TBDR was carried out in the area covered by the study. Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) or Fisher's exact test for categorical variables were used in the analysis. Estimates of incidence rates, proportion of types of closure, epidemiological and comparative description, and cases of TBDR were performed. In addition, evaluation of underreporting was performed through the database relationship method. Finally, a description of underreported cases was carried out in comparison with reported cases. The data were structured and organized into Microsoft Excel 2010 spreadsheets. Statistical analyzes and database relationships were used with STATA 13.0 software. Results: A total of 1067 new cases and 370 cases of retreatment were studied. The comparison showed that the groups have different statistical characteristics. The highest proportion of cases was recorded in the metropolitan region I. The male sex was the most affected, especially among the cases of retreatment. The bilateral cavitory pulmonary form was more expressive in cases of retreatment. In contrast, the unilateral cavitory form was more present among the new cases. The acquired resistance was the main type of resistance (74.1%). Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) predominated widely over the other types, 19.1% of the cases of retreatment were extensively drug-resistant (XDR-TB). As for the closure, 66.4% of the new cases had a favorable outcome, while only 32.7% among the prevalent cases. In the underreporting analysis, cases were detected in all the studied years, reaching up to 39% of the cases diagnosed in 2014, monoresistance to Isoniazid and MDR-TB were the most prevalent. Conclusions: It is believed that the relationship between the databases in the SITETB and the GAL can be an auxiliary tool in the surveillance of resistance in the country, in order to know the most precise epidemiological situation for evidence-based making decision.

Keywords: Tuberculosis. Tuberculosis Resistant to Multiple Medications. Epidemiology. Health Information Systems. Disease Notification. Underreporting.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Número de casos de TBMR estimados entre os casos de tuberculose pulmonar notificados no mundo, 2014.....	18
Figura 2 - Cobertura global de dados de vigilância sobre a resistência aos medicamentos, 1994-2015.....	20
Figura 3 - Distribuição dos casos novos de TBMR notificados por ano de início do tratamento no Brasil, 1994 a 2006.....	22
Figura 4 - Mapa do estado do Rio de Janeiro: Regiões e microrregiões de saúde.....	26
Gráfico 1 - Distribuição anual dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	38
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de retratamento de TBDR por tipo de entrada. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	39
Gráfico 3 - Taxa de incidência estimada de TBDR, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	39
Gráfico 4 - Taxa de incidência estimada de TBDR das regiões de saúde, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	40
Gráfico 5 - Distribuição percentual dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, por padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	44
Gráfico 6 - Proporção de casos notificados e subnotificados por ano. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	45
Gráfico 7 - Taxas de incidência estimada e reestimada com casos subnotificados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de casos que tiveram a classificação de padrão de resistência modificados com a metodologia empregada.....	34
Tabela 2 - Pacientes com resultado de TRM-TB detectável anterior ao TS considerado para a variável padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	36
Tabela 3 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo variáveis sócio demográficas. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	41
Tabela 4 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo variáveis clínicas e fatores associados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	43
Tabela 5 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo encerramento do caso. Rio de Janeiro, 2011 a 2013.....	44
Tabela 6 - Distribuição anual dos casos de TBDR notificados e subnotificados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	45
Tabela 7 - Distribuição dos casos de TBDR notificados e subnotificados, segundo sexo, faixa etária e padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CRPHF	Centro de Referência Professor Helio Fraga
E	Etambutol
H	Isoniazida
HIV	Vírus Imunodeficiência Humana
MS	Ministério da Saúde
MNT	Micobactéria Não Tuberculosa
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCT	Programa de Controle da Tuberculose
PCT-RJ	Programa de Controle da Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
R	Rifampicina
S	Streptomina
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITETB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB-WEB	Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose
TBDR	Tuberculose Drogarresistente
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TBRR	Tuberculose Rifampicina Resistente
TBXDR	Tuberculose Extensivamente Resistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TS	Teste de sensibilidade

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Tuberculose Drogarresistente – TBDR.....	16
2.2	Tuberculose Multirresistente (TBMR) E Tuberculose Rifampicina resistente (TBRR) .....	17
2.3	Testes diagnósticos da Tuberculose Drogarresistente.....	18
2.3.1	<i>Teste de sensibilidade aos fármacos antituberculose</i> .....	19
2.3.2	<i>Teste rápido molecular para Tuberculose – TRM- TB</i> .....	19
2.4	Sistemas de Informação em Saúde – SIS.....	20
2.4.1	<i>Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN</i> .....	20
2.4.2	<i>Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – SITETB</i> .....	21
2.4.3	<i>Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL</i> .....	22
3	OBJETIVOS.....	24
3.1	Objetivo Geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	JUSTIFICATIVA.....	25
5	MÉTODOS.....	26
5.1	Desenho de estudo.....	26
5.2	Área de estudo.....	26
5.3	População de estudo.....	27
5.4	Fontes de dados.....	27
5.5	CrITÉrios de inclusão e exclusão.....	27
5.6	Variáveis de estudo.....	28
5.7	Limitações do estudo.....	29
5.8	Definições de termos.....	29
5.9	Preparação e relacionamento das bases de dados.....	32
5.10	Análises dos dados.....	35
5.11	Softwares utilizados.....	36
5.12	Considerações éticas.....	37
6	RESULTADOS.....	38
7	DISCUSSÃO.....	48
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO CONCEDIDO PELA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO .....	59
	ANEXO B – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO SITETB PARA CASOS DE TBDR.....	60

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho foi motivado pela experiência adquirida no atendimento de enfermagem aos pacientes portadores de Tuberculose Drogarresistente (TBDR) em um ambulatório de referência nacional localizado no estado do Rio de Janeiro.

O Ambulatório de Pesquisas Germano Gerhardt pertencente ao Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) é uma das oito unidades de referência para atendimento da TBDR e responsável pelo acompanhamento de aproximadamente 50% dos pacientes em tratamento no estado nos últimos anos.

Iniciei minhas atividades nesta unidade no ano de 2009 em seguida me especializei em Pneumologia Sanitária e desde então tenho me dedicado a melhor entender o comportamento desta doença afim de qualificar o atendimento prestado aos pacientes assistidos pelo serviço. A observação dos constantes problemas enfrentados pelos usuários e profissionais de saúde envolvidos deste os primeiros sintomas da doença até a ocorrência da resistência são indícios que mostram a importância de estudar e discutir o assunto. Além dos problemas mencionados somam-se a ausência de informações sobre a doença quando resistente aos medicamentos, relatórios epidemiológicos mais detalhados e estudos que possam orientar as ações e o planejamento em saúde.

Tal situação e o incentivo à pesquisa realizado pela instituição na qual estou inserida motivaram o interesse em pesquisar o tema. Pretendo traçar o perfil epidemiológico da TBDR a fim de mostrar suas características e eventuais entraves, com intuito ajudar a melhorar a realidade da Tuberculose no estado.

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a tuberculose (TB) como um grave problema de saúde pública global. No ano de 2015, o Brasil notificou 63.189 novos casos de tuberculose correspondendo um coeficiente de incidência de 30,9 casos por 100.000 habitantes. Dentre um grupo de 22 países com maior carga de TB no mundo, o Brasil se encontra no 18º lugar em número absoluto de casos, este grupo corresponde por mais de 80% dos casos de TB no mundo. O Rio de Janeiro apresenta a segunda maior incidência entre os estados brasileiros com 54,5 casos por 100.000 habitantes e a maior mortalidade do país (5,1/100.000 habitantes) em 2015 (BRASIL, 2016a, 2016b).

Em 2010, os estados do Rio de Janeiro e São Paulo juntos concentraram 38,3% dos casos novos de TB do Brasil. Segundo Maciel, dentre os fatores que influenciam este cenário estão a desigualdade social e seus determinantes, assim como, o surgimento da AIDS, a multirresistência aos fármacos antituberculose, o envelhecimento da população e os movimentos migratórios (MACIEL et al., 2012).

O Programa Nacional de Controle à Tuberculose (PNCT) recomenda que o controle da doença seja baseado na busca ativa de casos, diagnóstico precoce e adequado, e tratamento até a cura com o objetivo de interromper a cadeia de transmissão, evitando assim o surgimento de novos casos e a resistência aos medicamentos (BRASIL, 2011).

A resistência aos fármacos antituberculose ocorre devido a mutações no genoma do *M. tuberculosis* que em sua maioria são consequência do uso irregular dos medicamentos e do abandono do tratamento. Após o surgimento da resistência como problema mundial, o tratamento com esquema de primeira linha e duração de seis meses perde a eficácia. Mundialmente a forma de TB resistente passou a ser alvo de atenção após o surto ocorrido em Nova Iorque na década de 1980. No Brasil, os primeiros registros de resistência aos fármacos aconteceram entre os anos de 1958 e 1959 na cidade do Rio de Janeiro. Desde então ações de vigilância foram preconizadas para conter o aumento das taxas da resistência (BRASIL, 2011; LEMOS; MATOS, 2013; MACIEL et al., 2012; SES-SP, 2011).

A alarmante ocorrência de epidemias de tuberculose multirresistente (TBMR, resistência à pelo menos Rifampicina e Isoniazida) fez com que a OMS, em 1994, lançasse o “Projeto Global de Vigilância à Resistência às Drogas Antituberculose” (BARROSO et al., 2003).

Barroso e col. (2003) chamam atenção para o número crescente de doentes infectados com cepas resistentes mesmo em países desenvolvidos. É amplamente conhecido que o tratamento para Tuberculose drogarresistente (TBDR) é mais caro, mais tóxico, mais prolongado e de menor eficácia que o tratamento para tuberculose sensível. A disseminação do bacilo e o aumento da incidência dos casos resistentes são grandes desafios para o controle da doença no mundo (BARROSO et al., 2003; LEMOS; MATOS, 2013).

O inquérito mundial de resistência as drogas antituberculose realizado entre 1995 e 1996 mostrou que entre as amostras de cepas resistentes analisadas, as pertencentes aos pacientes que não haviam realizado tratamento anterior apresentaram taxa de resistência menor do que os já expostos às drogas 0,9% e 5,4%, respectivamente. No Brasil, foram realizados dois inquéritos para conhecimento da situação da resistência, comparando os resultados obtidos nas investigações observa-se um crescimento de resistência primária, aquela em que o paciente não realizou tratamento para TB anteriormente, à Isoniazida (H) (de 4,4 para 6,0%), Rifampicina (R) (de 1,3 para 1,5%) e à combinação das duas drogas (de 1,1 para 1,4%) (BRAGA; BARRETO; HIJAR, 2003; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; SES-SP, 2011).

Em 2015 no sistema de vigilância de casos de TBDR do Brasil foram notificados 1027 casos que apresentaram resistência aos medicamentos no país, comparados com 812 notificados em 2012 representando um aumento de 26% em três anos (BRASIL, 2016a).

O Estado do Rio de Janeiro notificou 30% dos casos de TBMR registrados em 2012 no Brasil. Nesse ano foram relatados 212 casos novos de TBMR no estado, representando um aumento de 53% comparado com os casos registrados em 2009. Este aumento já era esperado após a mudança na classificação das resistências em 2010 para o padrão internacional. Até então, o caso só era classificado como TBMR se apresentasse resistência à R, H e mais um terceiro medicamento. A partir da mudança, já se define como caso TBMR o caso que apresentar resistência à pelo menos R e H que são os medicamentos com maior eficácia para TB (BRASIL, 2011, 2014a; CAMINERO LUNA, 2015; HIJAR et al., 2005; SES-RJ, 2014).

A vigilância dos casos e mortes por tuberculose é essencial e eficaz para a prevenção e controle da doença. O monitoramento dos registros e comunicação de casos de TB facilitam o plano de cuidado ao paciente, a evolução das taxas e distribuição dos casos, as respostas de saúde pública, incluindo a detecção de surtos e a avaliação de fatores de risco para a



tuberculose (WHO, 2012). Os estudos sobre vigilância têm apontado estratégias e ferramentas para melhorar a qualidade dos registros sobre as doenças. O relacionamento de bases de dados (*linkage*) dos SIS é destacado por alguns autores como uma importante ferramenta para identificar lacunas de informações, por exemplo na tuberculose é possível encontrar casos da doença em outros sistemas, identificar a ocorrência de abandono primário se o paciente não iniciou o tratamento. A partir do *linkage* de dados entre o GAL e o SITETB é possível conhecer um cenário ignorado dos casos de TBDR (BARTHOLOMAY et al., 2014; PINHEIRO; ANDRADE; OLIVEIRA, 2012). Portanto, este estudo teve por objetivo caracterizar a situação epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no estado do Rio de Janeiro a partir do relacionamento das bases de dados do GAL e do SITETB no período de 2011 a 2015.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão abordados os temas de interesse para discussão dos dados.

### 2.1 Tuberculose Drogarresistente – TBDR

Segundo a OMS o número de tuberculose drogarresistente aumentou nos últimos anos. No Brasil, 715 casos de TBDR e 56 de tuberculose extensivamente resistente aos medicamentos (TBXDR) foram relatados em 2014. Apesar da disponibilidade e distribuição gratuita de drogas eficazes, a tuberculose continua sendo até hoje uma das doenças infecciosas mais preocupantes. A prevalência de TBMR no país permanece baixa, com 0,9% entre os casos novos, mas o controle desta doença é altamente necessário (ARAÚJO-FILHO et al., 2008; BRASIL, 2015a; WHO, 2015).

O Brasil não faz parte dos 27 países que concentram as maiores cargas de tuberculose TBMR no mundo porém está entre os cinco que não possuem dados completos sobre a resistência, são eles: Afeganistão, Brasil, Federação Russa, Indonésia e República do Congo, o que representa uma situação alarmante para a vigilância epidemiológica (WHO, 2015).

No mundo, apenas 50% dos pacientes com TBMR atingem o sucesso do tratamento (cura e tratamento completo), a grande maioria evolui para óbito ou seguem sem acompanhamento do tratamento (abandono), o que é preocupante por aumentar o risco de transmissão de cepas resistentes (WHO, 2015).

O diagnóstico da resistência aos fármacos é realizado através de teste de sensibilidade (TS) do material da cultura. Este pode ser feito em meio sólido, com resultado após 42 dias, ou meio líquido que apresenta resultado entre 5 e 13 dias. A partir deste resultado, a tuberculose é classificada como sensível ou drogarresistente, ou seja, apresenta resistência à uma ou mais drogas. Desde 2010 o Brasil classifica as resistências em Monorresistente, quando resistente a somente uma droga, Multirresistente, quando resistente à Rifampicina (R) e Isoniazida (H) com ou sem resistência adicional à outra droga, Polirresistente, quando resistente à R ou H e mais alguma outra droga, e Extensivamente Resistente (TBXDR), quando resistente R, H, uma fluoroquinolona e pelo menos um injetável de segunda linha (Amicacina, Capreomicina ou Kanamicina) (BRASIL, 2011; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

Apesar dos primeiros registros de resistência no país terem acontecidos no final da década de 50, o primeiro protocolo de tratamento nacional foi elaborado em 2000. Este levou em consideração todas as tentativas e experiências de tratamentos alternativos realizados por programas estaduais até sua elaboração. No mesmo ano foi iniciada a notificação dos casos em tratamento e formação de um banco de dados sobre os casos resistentes (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; MELO, 2010).

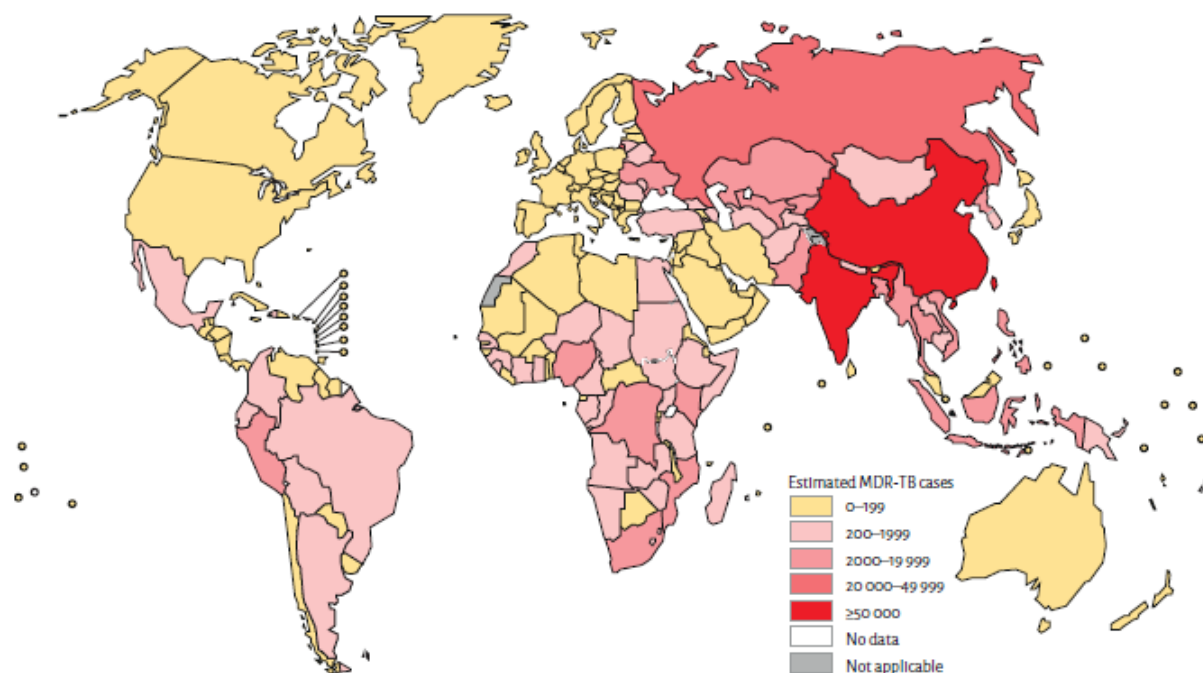
## 2.2 Tuberculose Multirresistente (TBMR) e Tuberculose Rifampicina Resistente (TBRR)

Estima-se que dos 9 milhões de casos de TB anuais no mundo 500 mil são contaminados por bacilos resistentes a R e H. Até o ano de 2010, a TBMR no Brasil era descrita como resistência à Rifampicina, Isoniazida e a pelo menos mais um medicamento componente dos extintos esquemas de tratamento. Após revisão dos critérios, o país adotou a definição internacional que considera como TBMR o caso que apresentar resistência, pelo menos a associação R e H (BRASIL, 2011; CAMINERO LUNA, 2015).

Os dados da OMS relatam que mundialmente 132.120 casos de TBMR ou TBRR foram detectados e notificados em 2015, destes 124.990 iniciaram tratamento. Outra informação importante foi a diferença entre a estimativa de casos novos e de retratamento e os diagnosticados e notificados que chegou a 4,3 milhões de casos, evidenciando a importância da subnotificação e do déficit no diagnóstico como desafio para o controle global da doença (WHO, 2016).

É consensual que a prevenção da TB e TBDR se dá através do tratamento apropriado e do diagnóstico precoce. Como investida nesta questão, desde dezembro de 2010 a OMS recomenda o uso do teste molecular rápido Xpert MTB / RIF, também conhecido no Brasil como TRM-TB (Teste Rápido Molecular para TB). Segundo Caminero Luna (2015) este método “é mais sensível que a baciloscopia e é capaz de detectar a resistência a Rifampicina”. Foi verificado que mais de 95% dos casos que apresentam resistência a R também apresentam resistência a H. Por esta razão foi recomendado que para estes pacientes seja iniciado tratamento para TBMR mesmo sem a comprovação da resistência a H. (CAMINERO LUNA, 2015; WHO, 2015)

Figura 1 - Número de casos de TBMR estimados entre os casos de tuberculose pulmonar notificados no mundo, 2014.



Fonte: WHO, 2015

### 2.3 Testes diagnósticos da Tuberculose Drogarresistente

Os testes laboratoriais realizados para detectar a resistência dos isolados de *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos antituberculose podem ser do tipo fenotípico que observa o crescimento da cultura mesmo com a presença do antibiótico ou genotípico que busca a identificação de mutações que conferem resistência (WHO, 2016).

O TS é solicitado quando há alguma suspeita de resistência aos fármacos utilizados no esquema de tratamento vigente, seja ele o esquema básico ou esquema para TBDR. Os laboratórios brasileiros oferecem o método das proporções em meio sólido com resultado em até 42 dias, os métodos em meio líquido com resultado entre 5 e 13 dias e o método molecular rápido que começou a ser distribuído no fim de 2013, indica se há resistência à R em aproximadamente duas horas (BRASIL, 2012, 2015b).

### *2.3.1 Teste de sensibilidade aos fármacos antituberculose*

Os testes de sensibilidades padronizados e validados para investigar a presença de resistência aos medicamentos utilizam o método das proporções que podem ser realizados em meio sólido ou em meio líquido através de sistemas comerciais automatizados (BRASIL, 2008).

O método das proporções como o nome diz, mede a proporção de mutantes resistentes dentro do isolado bacteriano após exposição à cada droga. A precisão do método é considerada excelente, por isso é utilizado com padrão-ouro quando comparado à outros métodos. Atualmente o método sólido mais utilizado na maioria dos países da América Latina, incluindo o Brasil, é o Löwenstein-Jensen (LJ), descrito por Canetti, Rist e Grosset inicialmente em 1963. Todavia, os métodos automatizados apresentam a vantagem do menor tempo de incubação, a padronização do inóculo e a leitura automatizada, por isso também são utilizados em grande escala, apesar de ter a desvantagem do alto custo (BRASIL, 2008).

Face as recomendações mundiais inicialmente, quando há suspeita de resistência a amostra deve ser encaminhada ao laboratório para testagem de sensibilidade às drogas de primeira linha (Estreptomina, Isoniazida, Rifampicina e Etambutol). Se alguma resistência for detectada é indicado encaminhar a amostra para o laboratório de referência nacional para a realização do teste de sensibilidade aos fármacos de segunda linha (Canamicina, Amicacina, Capreomicina e Ofloxacina) (BRASIL, 2008; WHO, 2015, 2016).

### *2.3.2 Teste rápido molecular para Tuberculose- TRM-TB*

Em 2010 a OMS recomendou o uso do TRM-TB para teste diagnóstico inicial em indivíduos com suspeita de resistência ou com HIV associado a TB em países em desenvolvimento e de alta prevalência, no fim de 2013 o Brasil adotou o método como política nacional com a inclusão da recomendação para utilizar em e TB em crianças, em espécimes selecionados para o diagnóstico de TB extrapulmonar, e para todas as pessoas com suspeita de TB pulmonar (BRASIL, 2015b; WHO, 2015).

O GeneXpert MTB / RIF é único TRM recomendado pela OMS para a detecção da resistência à R, trata-se de um ensaio molecular baseado em PCR (RT-PCR) que amplifica uma sequência específica do gene *rpoB* no MTB e detecta mutações de resistência a R.

## 2.4 Sistemas de Informações em Saúde – SIS

No Brasil, a TB é considerada um agravo de notificação compulsória regulamentada por portaria ministerial<sup>1</sup>. Os sistemas de informações são partes essenciais do processo de vigilância epidemiológica e controle de doenças, é possível obter dados sobre a TB em diversos sistemas de informação (sistema de mortalidade, de atenção básica, de internação hospitalar e de atendimento ambulatorial), entretanto os principais são o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e o SITETB (Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose). Os dados laboratoriais também são fontes de informação e vigilância. Atualmente os dados laboratoriais de tuberculose do SUS são incluídos no recente sistema de informação chamado GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial) que também tem sido utilizado como importante ferramenta de supervisão para a vigilância em saúde (BRASIL, 2011; JESUS et al., 2013; LUNA, 2004).

### 2.4.1 Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

O SINAN foi desenvolvido no início da década de 90 com o objetivo de coletar, transmitir e disseminar dados sobre doenças, agravos e eventos de saúde pública de notificação nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. A obrigatoriedade da notificação pelas três esferas de governo só foi regulamentada em 1998 por meio da portaria ministerial N.º 1882, de 18 de dezembro de 1997. A atualização das bases dos níveis federal no caso deste sistema, é realizada rotineiramente por meio de transferências verticais de dados oriundos das esferas municipal, estadual de forma sistematizada descentralizada e universal. Sendo assim, é uma importante fonte de dados para a vigilância epidemiológica da TB (BRASIL, 2007a; LAGUARDIA, 2004).

Além da notificação, o sistema é responsável pelo registro dos casos suspeitos de TB que estão em investigação, representando um importante instrumento para a vigilância em saúde e para o controle da TB (BRASIL, 2011; VIEIRA et al., 2013)

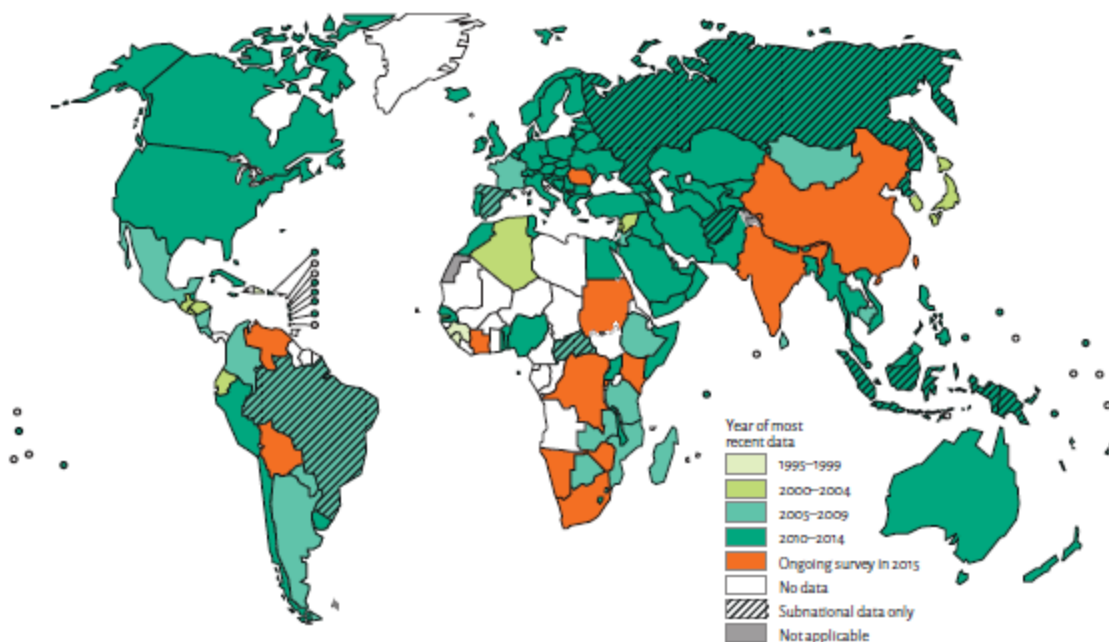
---

<sup>1</sup> Portaria nº 1.271, de 6 de Junho de 2014. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html). Acesso em: 04 de Nov de 2015.

#### 2.4.2 Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – SITETB

A vigilância mundial das informações de TBDR foi iniciada com a criação do “Projeto Global de Vigilância à Resistência às Drogas Antituberculose” pela OMS em 1994, 79% dos países membros coletaram e analisaram seus dados (WHO, 2015).

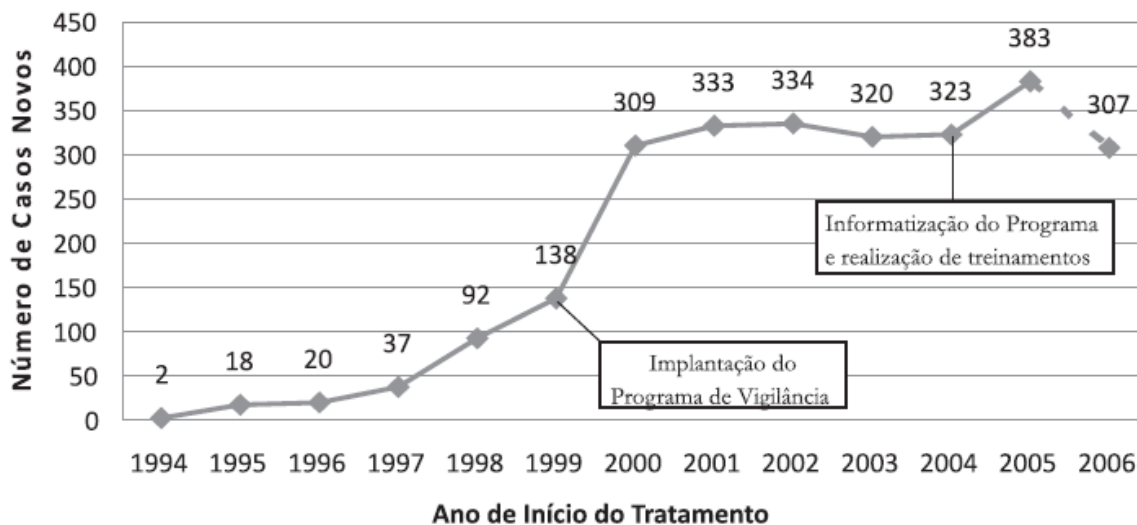
Figura 2 - Cobertura global de dados de vigilância sobre a resistência aos medicamentos, 1994-2015.



Fonte: WHO, 2015.

O Programa de Vigilância da TBMR no Brasil teve início em 2000 após a validação do primeiro protocolo nacional de tratamento para resistência. Desde então os casos são notificados e acompanhados mas só foram informatizados em 2004 (BRASIL, 2007b; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; MELO, 2010).

Figura 3 - Distribuição dos casos novos de TBMR notificados por ano de início do tratamento no Brasil, 1994 a 2006.



Fonte: (BRASIL, 2007b)

O SITETB, em vigor desde 2013, é o sistema substituto ao primeiro sistema de vigilância do país o chamado “Sistema TBMR” também elaborado pela parceria do Centro de Referência Professor Helio Fraga (CRPHF) e o Projeto MSH (Management Sciences for Health). É um sistema que complementa o SINAN, onde são realizadas as notificações e os boletins de acompanhamento dos casos de TB com recomendação de tratamento diferente do esquema básico, dentre estes os casos resistentes aos medicamentos. Também é responsável pela notificação e acompanhamento dos casos de micobacterioses causadas por *Micobactéria Não Tuberculosa* (MNT). Constitui a principal ferramenta de vigilância destes casos possibilitando também o controle da distribuição dos medicamentos. Desde sua criação, as coordenações dos programas de controle da TB podem monitorar e analisar seus casos através do sistema (BRASIL, 2014a, 2014b, 2015a; ROCHA et al., 2008).

#### 2.4.3 Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL

O processo de implantação do GAL na rede de laboratórios do SUS aconteceu de forma gradativa desde 2009. O objetivo do sistema é administrar os processos laboratoriais de amostras biológicas humanas e não humanas. Foi desenvolvido pela Coordenação de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) em conjunto com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) para informatizar o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, gerenciar o funcionamento e o controle de qualidade dos laboratórios,



melhorar o fornecimento de resultados de exames laboratoriais ao SINAN e auxiliar os laboratórios, as secretarias de Vigilância Epidemiológica e Vigilância em Saúde no controle de doenças e na atenção em saúde no âmbito municipal, estadual e nacional (FUNED, 2011; JESUS et al., 2013).

É inaceitável a dificuldade existente para um diagnóstico bacteriológico e teste de sensibilidade, pois, sem a detecção precoce dos doentes resistentes, um tratamento adequado para reduzir o abandono e manuseio adequado frente aos efeitos tóxicos, não se terá como reverter esta situação (NATAL et al., 2003)

O GAL facilita o acesso online do profissional solicitante ao resultado do exame tão logo o mesmo tenha sido registrado pelo laboratório proporcionando a redução do tempo do diagnóstico. Esse sistema possibilita o conhecimento de casos que foram diagnosticados e estão subnotificados além de produzir relatórios para as ações de vigilância (BRASIL, 2009; FUNED, 2011).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Caracterizar a situação epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no estado do Rio de Janeiro a partir do relacionamento das bases de dados do GAL e do SITETB no período de 2011 a 2015.

#### 3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever as características epidemiológicas dos casos novos e casos de retratamento de TBDR no estado do Rio de Janeiro;
2. Estimar a incidência anual de TBDR dos casos novos de TBDR no estado;
3. Estimar as taxas dos tipos de encerramento dos casos novos de TBDR no estado;
4. Caracterizar os casos novos e casos de retratamento de TBDR do estado do Rio de Janeiro, segundo a situação de resistência às drogas;
5. Estimar e descrever os casos com resultados de TS apresentando resistência às drogas no GAL que estão subnotificados no SITETB;
6. Reestimar as taxas de TBDR do estado com a inclusão dos casos subnotificados;

#### 4 JUSTIFICATIVA

A tuberculose está entre as causas mais importantes de morbimortalidade em todo o mundo, apresentando agravamento após o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos. No cenário nacional, nos últimos anos, observa-se um aumento do número de casos de TBDR, sendo mais crítico no estado do Rio de Janeiro.

Embora o Brasil não faça parte dos 27 países que concentram as maiores cargas de TBMR no mundo, entretanto, está entre os cinco que não possuem dados completos sobre a resistência, levando a uma incerteza sobre a real magnitude da TBDR no país. Diante deste problema, se torna impossível planejar e organizar adequadamente as ações de controle da doença, podendo ocasionar por exemplo, a continuidade da cadeia de transmissão, assim como deficiência na compra e gestão dos medicamentos.

Atualmente no Brasil existem dois importantes sistemas de informação complementares para vigilância epidemiológica da TB, o SINAN e o SITETB. Porém, estes sistemas não possuem sequência lógica, dificultando o acompanhamento do caso por parte dos profissionais de saúde. Além destes, outro importante sistema se apresenta como ferramenta de monitoramento dos exames laboratoriais diagnósticos e de acompanhamento dos casos de TB. Apesar da abrangência nacional, o GAL é subutilizado no controle dos resultados dos exames por parte das equipes de saúde.

A subnotificação é uma das principais consequências da má gestão dos resultados dos exames laboratoriais e da falta de comunicação entre os sistemas, ocasionando sérios prejuízos para a vigilância epidemiológica e manejo do tratamento. Como estratégia para contornar o problema da subnotificação a técnica de relacionamento de banco de dados, conhecido como *linkage*, pode proporcionar a identificação de casos comuns entre os sistemas de informação.

Por conta do SITETB e GAL serem sistemas relativamente novos e pouco utilizados, há uma escassez na produção de informações epidemiológicas, tais como estudos e relatórios técnicos. O conhecimento dos indicadores sobre a doença pode contribuir para o planejamento de estratégias para seu controle, além de oferecer referência para outros estudos e incentivar a utilização do sistema de informação para TBDR.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, de coorte retrospectiva, realizado através da análise das bases de dados do GAL e do SITETB no período de 2011 a 2015.

### 5.2 Área de estudo

O estado do Rio de Janeiro está localizado na região Sudeste do Brasil. É composto por 92 municípios distribuídos em 9 microrregiões de saúde e possui uma extensão territorial equivalente a 43.777,954 km<sup>2</sup>. Para o ano de 2015, o IBGE estimou que a população do estado é composta por 16.550.024 habitantes ocupando a terceira colocação entre os estados mais populosos do país<sup>2</sup>.

Figura 4 - Mapa do estado do Rio de Janeiro: Regiões e microrregiões de saúde.



Fonte: Conselho Estadual de Saúde RJ<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> Estimativas intercensitárias da população do estado do Rio de Janeiro no ano de 2015. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=rj> Acessado em: 06 de Nov de 2015.

<sup>3</sup> Disponível em: [http://www.conselhodesaude.rj.gov.br/images/MAPA\\_REGI%C3%95ES\\_1.png](http://www.conselhodesaude.rj.gov.br/images/MAPA_REGI%C3%95ES_1.png). Acessado em: 21 de Nov de 2015.

### 5.3 População de estudo

A população deste estudo é formada por todos os casos de TBDR notificados no SITETB no período do estudo e os casos de TB com suspeita de resistência que realizaram TS, apresentaram resistência a pelo menos uma delas e estão registrados no GAL do estado do Rio de Janeiro.

### 5.4 Fontes de dados

Este estudo foi realizado por intermédio de consulta aos dados disponíveis no sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 e no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) no período de janeiro de 2011 a junho de 2015, ambos no âmbito do estado do Rio de Janeiro.

Abaixo estão descritas as datas de extração dos bancos dos sistemas de informação:

GAL banco de TSA: 01 de maio de 2016

GAL banco de TRM: 20 de junho de 2016

SITETB: 02 de julho de 2016

Foram utilizadas as estimativas intercensitárias disponibilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período de 2011 a 2015 para a descrição da área de estudo e estimativas epidemiológicas na população.

### 5.5 Critérios de inclusão e exclusão

#### SITETB

Inclusão: Casos de TBDR notificados no estado no período do estudo.

Exclusão: Casos de TBDR que tiveram como desfecho “mudança de diagnóstico” no período do estudo, casos identificados como duplicidade de registro e de entrada como “caso novo”, caso com sensibilidade à todos os medicamentos e, por fim, casos notificados como

monorresistências diferentes de R e H e polirresistências que não apresentem resistência à R ou H, estes foram excluídos por não haver indicação de notificação.

O Guia de Vigilância em Saúde classifica a o caso TBDR para o SITETB como “caso de tuberculose com qualquer tipo de resistência comprovada por teste de sensibilidade antimicrobiano (TSA), que utilize outro tratamento, diferente do esquema básico” e o manual de recomendações para TB não indica atuações clínicas e/ou de vigilância para as monorresistências diferentes de R e H (BRASIL, 2011, 2014b).

### GAL

Inclusão: Casos que apresentaram resultado positivo para resistência no teste de sensibilidade realizado nos laboratórios do SUS no estado no período do estudo.

Exclusão: Duplicidades de registros da mesma amostra.

### 5.6 Variáveis de estudo

Para este estudo foram utilizadas as variáveis disponíveis nos sistemas SITETB e GAL discriminadas abaixo:

<b>Variáveis</b>	<b>SITETB</b>	<b>GAL</b>
Tipo de paciente (caso novo, reingresso após abandono, recidiva, falência após o primeiro tratamento, falência ao retratamento, mudança de esquema e mudança no padrão de resistência)	✓	
Idade (em anos)	✓	✓
Sexo (masculino e feminino)	✓	✓
Raça/cor (branca, preta, amarela, parda, indígena e ignorada)	✓	
Escolaridade (nenhuma; de 1 a 3 anos de estudo; de 4 a 7 anos; de 8 a 11 anos; 12 ou mais anos; ignorada)	✓	
Município de residência	✓	✓
Forma clínica (pulmonar, extrapulmonar e ambas)	✓	
Tipo de comprometimento pulmonar (unilateral ou bilateral; cavitária ou não cavitária)	✓	
Comorbidades (Aids, Diabetes, imunodeficiência e outras)	✓	
Fatores associados (uso de drogas, alcoolismo, tabagismo)	✓	
Teste de sensibilidade às drogas	✓	✓

Tipo de resistência (primária ou adquirida)	✓	
Situação de encerramento do tratamento (cura; tratamento completo; falência; abandono; óbito; XDR)	✓	

### 5.7 Limitações do estudo

Uma das vantagens na análise de dados secundários é facilidade na obtenção dos dados, em contrapartida são menos confiáveis, por esta razão são interpretados com cautela.

“As maiores desvantagens estão relacionadas à falta da padronização na coleta dos dados, que afeta a qualidade dos dados registrados, a cobertura que pode variar no tempo e no espaço, e a falta de informações que podem ser importantes para as análises de interesse, incluindo variáveis de desfecho, explicativas, mediadoras, de confusão ou modificadoras de efeito.”(COELI, 2010)

Conforme Coeli (2010) este trabalho está sujeito a lacunas referentes a cobertura de realização de exames, por exemplo laboratórios privados e terceirizados que não alimentam o GAL, qualidade e completude dos registros inseridos nos sistemas. A amostra de exames laboratoriais pode estar subestimada por existir casos não identificados no estudo. Outra limitação está relacionada a falhas no processo do linkage e vinculação dos registros. Essas limitações e suas implicações devem ser levadas em conta para interpretação dos dados.

### 5.8 Definições de termos

- Caso resistente: caso de TB que apresente teste de sensibilidade apresentando resistência a qualquer medicamento.
- Caso novo: tipo de entrada no SITETB para o caso que nunca se submeteu ao tratamento de TBDR anteriormente, ou o fez por menos de 30 dias
- Caso retratamento: classificação do estudo para o caso tratado anteriormente como TBDR, este pode ser reingresso após abandono, recidiva, falência ao primeiro tratamento TBDR, falência ao retratamento TBDR, mudança de esquema ou mudança do padrão de resistência.
- Teste de sensibilidade: foram utilizados esta nomenclatura para os testes fenotípicos, sejam eles em meio líquido ou sólido.

- População em risco: entende-se por este termo toda a população residente no local de estudo, por se tratar de uma doença transmissível e de contaminação aérea.
- Tipo de resistência:
  - Primária – Quando o paciente relata nunca ter realizado tratamento para TB e já apresenta resistência ao medicamento.
  - Adquirida – Quando o paciente apresenta TB sensível e desenvolve a resistência ao longo do tratamento,
- Classificação da TBDR quanto ao padrão de resistência apresentado no TS:
  - Monorresistência - resistência a somente uma droga;
  - Multirresistência (TBMR) – resistência a pelo menos R e H obrigatoriamente, com ou sem resistência adicional;
  - Polirresistência – resistência a duas ou mais drogas, exceto à associação H e R, esta foi dividida no estudo em duas categorias: polirresistência com H e polirresistência com R.
  - Extensiva resistência (XDR) – resistência a R, H, uma fluoroquinolona e pelo menos um injetável de segunda linha (Amicacina, Capreomicina ou Kanamicina).
- Imunodeficiência: As comorbidades uso de corticoterapia prolongada, usuários de inibidores de TNF alfa, transplantado, neoplasia, insuficiência renal/hemodiálise foram agrupadas nesta categoria.
- Caso resistente subnotificado: caso que tem registro no GAL mostrando qualquer resistência e não está notificado no SITETB.
- Taxa de incidência estimada: casos notificados no SITETB dividido pela população em risco e resultado multiplicado por 100.000.
- Taxa de incidência reestimada após relacionamento dos dados do SITETB e do GAL: casos notificados acrescidos dos casos subnotificados encontrados dividido pela população em risco e resultado multiplicado por 100.000.
- Episódio da doença: intervalo criado para agrupar os exames laboratoriais por período de tratamento, cada notificação no SITETB marca um episódio de doença. Por exemplo, o paciente entra como Caso Novo em 01/01/2015, e depois e, 01/05/2015



recebe nova notificação como sendo Falência. Para os resultados do GAL, os exames colhidos anteriormente a 01/01/2015 e os dessa data até 30/04/2015 são considerados como sendo do primeiro episódio de doença. Os exames colhidos após 30/04/2015 são considerados do segundo episódio.

- Para a classificação do encerramento do caso são utilizadas as seguintes definições no país:
  - Cura - Tratamento concluído conforme recomendado sem evidência de falha, com evolução clínica e radiológica favoráveis e três ou mais culturas negativas consecutivas separadas por 30 dias após o 12º mês de tratamento (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).
  - Tratamento completo - Tratamento concluído conforme recomendado sem evidência de falha, mas não tem nenhuma ou tem menos de três culturas negativas consecutivas com intervalo de 30 dias após o 12º mês de tratamento (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).
  - Falência – Tratamento que houve necessidade de mudança de esquema terapêutico devido à identificação de cultura positiva após o 12º mês de tratamento e/ou evolução clínica e radiológica compatíveis com doença em atividade. O manual também relata que “A falência poderá também ser considerada de acordo com a avaliação médica e a decisão de alterar o tratamento precocemente devido à piora clínica e radiológica.”(BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).
  - Abandono – Tratamento interrompido, encerramento detectado quando o paciente que não comparece à consulta por mais de 30 dias consecutivos após a data de retorno ou 30 dias após a data da última tomada dos medicamentos supervisionada (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).
  - Óbito - óbito causado pela TBDR, ocorrido durante o tratamento (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).
  - Óbito por outra causa - óbito causado por outras causas diferentes da TBDR, ocorrido durante o tratamento (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).

- TBDR - Se um caso de TBDR apresentar ampliação da resistência no teste de sensibilidade, que indique mudança do padrão de resistência, e, conseqüentemente, mudança no tratamento (BRASIL, 2014b; SITETB, [s.d.]).

## 5.9 Preparação e relacionamento das bases de dados

O relacionamento entre as bases de dados do SITETB e do GAL foi realizado por meio de metodologia determinística, conforme descrito na literatura, visando a encontrar registros pertencentes ao mesmo indivíduo dentro do banco do GAL (deduplicação para encontrar as múltiplas exames do mesmo indivíduo) e entre o SITETB e o GAL (BIERRENBACH, 2012).

O banco inicial do SITETB com todos os tipos de casos notificados entre 2011 e 2015 tinha 2699 registros sendo 1467 casos de TBDR, 951 casos de TB e 281 casos de MNT. Os casos de TBDR eram compostos por 1088 casos novos e 379 casos de retratamento. Após aplicados os critérios inclusão e exclusão restaram 1067 casos novos e 377 casos de retratamento no período estudado. Os bancos de exames do GAL forneceram 82074 registros entre testes de sensibilidade e TRM-TB, após processo de melhoria da qualidade das informações, onde foram retirados os registros duplicados, houve redução de 8,2% e 23,1% respectivamente de teste de sensibilidade e TRM-TB. Sendo assim, restaram 71056 registros no banco de exames para a análise.

A união destes bancos gerou um grande banco com informações sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. Uma vez feito isso, foi iniciado o processo de relacionamento dos elementos obtidos a fim de agrupar registros do mesmo paciente e obter uma estimativa precisa dos casos de tuberculose diagnosticados.

As variáveis do SITETB referentes ao teste de sensibilidade no diagnóstico apresentaram discordância quando consultadas no sistema, por esta razão foram criadas algumas variáveis com a união dos dados sobre resistência e sensibilidade à cada droga para cada registro, este processo será explicado nos próximos parágrafos e exemplificado na tabela 1.

Foi considerado como “episódio de doença” o intervalo entre cada notificação no SITETB. Por exemplo, o paciente entra como Caso Novo em 01/01/2015, e depois em 01/05/2015 recebe nova notificação como sendo Falência. Para os resultados do GAL, os exames colhidos anteriormente a 01/01/2015 e os dessa data até 30/04/2015 são considerados como sendo do

primeiro episódio de doença. Os exames colhidos após 30/04/2015 são considerados do segundo episódio.

Primeiro foi criada uma variável categórica (padrão\_resistência) com os padrões de resistência que considera somente os valores de 0 (sensível) ou 1 (resistente) marcados nas colunas dos antibióticos para cada registro dentro do episódio de doença, seja ele do SITETB OU GAL.

Depois uma nova variável, (padrão\_resistência\_r) elegeu o pior padrão de resistência encontrado na variável acima, dentro de cada episódio de doença, para cada paciente. Entretanto, alguns casos tiveram como resultado padrão de resistência melhor ou menos resistente do que o encontrado “padrão de resistência atual” fornecida pelo SITETB”. Entendendo que a uma das limitações do estudo é a ausência de dados dos laboratórios privados e a divergência pode estar relacionada a isso, finalmente foi criada uma variável (padrão\_2) considerando o “padrão de resistência atual” na SITETB e o pior padrão de resistência de teste de sensibilidade em cada episódio de doença.

Entre todos os casos subnotificados que tinham dois resultados ou mais apenas quatro casos tiveram TRM-TB anterior ao TS, ou seja, este resultado que deveria deflagrar a notificação. Contudo, estes pacientes tiveram TS de amostra coletada no mesmo dia ou mês e para eles foram considerados os padrões de resistência do segundo resultado de exame.

Tabela 1 - Exemplos de casos que tiveram a classificação de padrão de resistência modificados com a metodologia empregada

Paciente	base	Método	Episódio	Data da Notificação no SITETB	Data da solicitação do escarro	Data da Coleta do escarro	Tipo de paciente	padrao_resist	padrao_resist_r	Padrão de resistência atual	padrao_2
<b>999</b>	<b>SITETB</b>		<b>1</b>	<b>14/09/12</b>			<b>Caso Novo</b>	<b>mono_r</b>	<b>poli_r</b>	<b>tbmr</b>	<b>tbmr_r</b>
	GAL	TS	1		02/08/12	02/08/12		mono_r			
	GAL	TS	1		22/08/12	30/08/12		mono_r			
	GAL	TS	1		09/10/12	10/10/12		poli_r			
	GAL	TS	1		20/12/12	20/12/12		poli_r			
	SITETB		2	10/09/14			Recidiva	tbmr	tbmr	xdr	xdr_r
	SITETB		3	05/06/16			Falência ao retratamento	xdr	xdr	xdr	xdr_r

Legenda: poli\_r: polirresistência com Rifampicina; mono\_r: monorresistência à Rifampicina; tbmr: multirresistência; xdr: extensiva resistência;

## 5.10 Análises dos dados

Foi realizada a análise descritiva da ocorrência da TBDR na área de abrangência do estudo, considerando as variáveis de interesse listadas anteriormente. Foram apresentadas frequências absolutas e relativas através de tabelas e gráficos, além de se indicar eventuais perdas de informação.

As variáveis foram comparadas utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) e teste exato de Fisher. Para o cálculo das estimativas de taxas de incidência, foi considerado o número de casos novos de TBDR que iniciaram tratamento no ano como numerador da fração e a população em risco do mesmo ano é o denominador. Para evitar a utilização de um número decimal com várias casas decimais, foi feita a multiplicação do resultado da fração por 100.000.

Para o cálculo das taxas foram utilizados dados das estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referentes ao período de 2011 a 2015.

Para identificar casos novos de TBDR que não estavam notificados no SITETB, foi feito um levantamento dos resultados de TS que apresentaram resistência no GAL dos laboratórios do estado. O período de coleta na base SITETB foi estendido para 8 anos antes e seis meses depois do período do estudo a fim de não superestimar a subnotificação de casos novos. A avaliação da subnotificação foi feita através do método de relacionamento de bases de dados (*linkage*) por meio de metodologia determinística, visando encontrar registros pertencentes ao mesmo indivíduo dentro do banco do GAL (deduplicação para encontrar os múltiplos TS do mesmo indivíduo) e entre o GAL e o SITETB. A utilização desta técnica permitiu identificar o mesmo indivíduo nas duas bases de dados mesmo que estes não possuam uma variável identificadora comum ou apresentem problemas de completude, inconsistências e erros de informações.

O caso foi considerado como subnotificado quando apresentou qualquer resultado com resistência à medicamentos e não teve registro pareado no SITETB, a data considerada para o cálculo das incidências foi a do primeiro registro de resultado, ou seja, este resultado que deveria deflagrar a notificação. Entre todos os casos subnotificados que tinham dois resultados ou mais apenas quatro casos tiveram TRM-TB anterior ao TS. Contudo, estes pacientes tiveram TS de amostra coletada no mesmo dia ou mês e para eles foram considerados os padrões de resistência do segundo resultado de exame (tabela 2).

Tabela 2: Pacientes com resultado de TRM-TB detectável anterior ao TS considerado para a variável padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015

Paciente	Tipo de exame	Data da coleta	Data da liberação	Padrão de resistência
1	TRM-TB	15/01/15	20/01/15	mono_rifa
	TS	15/01/15	09/02/15	<b>multi</b>
	TS	29/01/15	24/03/15	tbmr
2	TRM-TB	17/04/15	22/04/15	mono_rifa
	TS	17/04/15	15/06/15	<b>poli_ison</b>
3	TRM-TB	01/09/14	05/09/14	mono_rifa
	TS	15/09/14	26/11/14	<b>xdr</b>
	TS	14/10/14	12/01/15	xdr
4	TRM-TB	11/09/14	19/09/14	mono_rifa
	TS	15/09/14	06/05/15	tbmr
	TS	11/09/14	07/05/15	<b>tbmr</b>
	TS	11/09/14	07/05/15	tbmr

Para o cálculo das taxas de incidência reestimadas, foi considerado o número de casos novos de TBDR que iniciaram tratamento no ano somados aos casos novos subnotificados como numerador da fração e a população em risco do mesmo ano é o denominador. As taxas foram estimadas a cada 100 mil habitantes. O caso subnotificado foi incluído no ano em que realizou o teste de sensibilidade.

Tendo em vista que o tempo médio de tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde para TBDR é de 2 anos, para a estimativa encerramento dos casos foram utilizados os dados de 2011 a 2013. O encerramento “tratamento completo” e “cura”, considerados como sucesso terapêutico foram agregados na categoria “cura”.

Para todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%.

### 5.11 Softwares utilizados

Os dados foram estruturados e organizados em planilhas Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Para as análises estatísticas e para o relacionamento das bases de dados foi utilizado o software STATA 13.0 (Stata Corp, College Station, Texas).

### 5.12 Considerações éticas

O estudo utilizou dados secundários atendendo as exigências de confidencialidade e privacidade regulamentadas pelo Conselho Nacional de Saúde através da Resolução 466/2012. Foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e obteve parecer favorável com protocolo nº 1.448.165, CAAE:52441116.9.0000.5240.

Por se tratar de um estudo que utilizou dados secundários, não foi necessário a obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos casos notificados nos sistemas. Dessa forma, foi concedida autorização do Governo do Estado do Rio de Janeiro através da Subsecretaria de Vigilância em Saúde para utilização das informações do SITETB e do GAL do estado (anexo A).

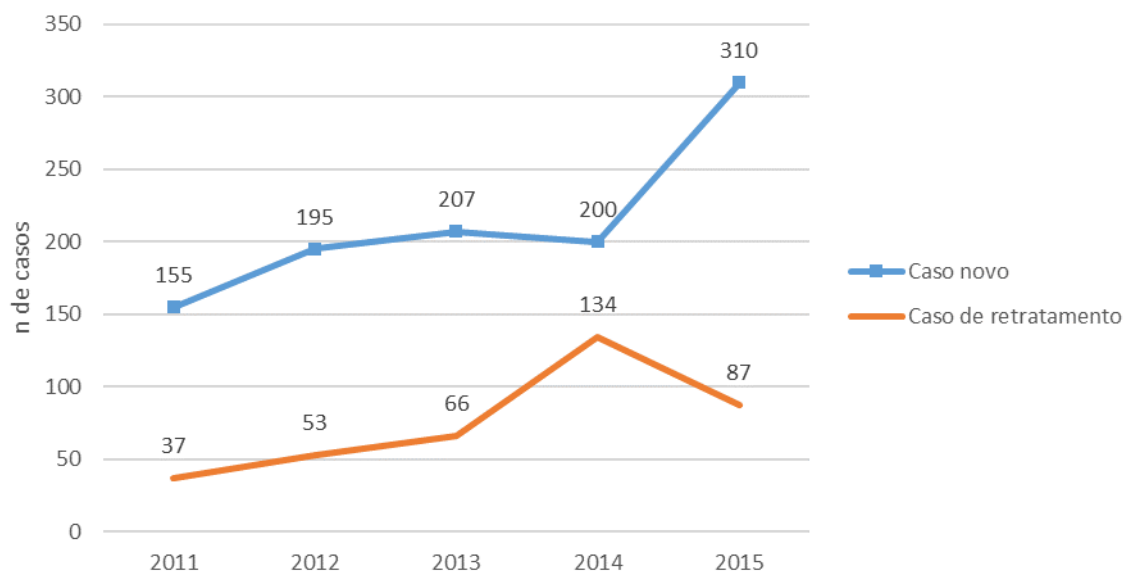
Para a realização do *linkage* entre as bases de dados é necessário o uso de dados de identificação dos indivíduos, o que pode oferecer risco ao sigilo dos sujeitos incluídos no estudo. Afim de minimizar esta condição, os pesquisadores envolvidos se comprometeram a armazenar e manipular os dados de forma a salvaguardar a confidencialidade dos mesmos. Os bancos de dados foram manipulados em computadores exclusivos para análise de dados do Centro de Referência Professor Hélio Fraga com senha pessoal cujo acesso é restrito somente aos pesquisadores do estudo. A sala onde os computadores permaneceram estiveram sempre trancadas ou vigiadas. Uma vez realizado o pareamento, os dados foram encriptados no software livre VeraCrypt versão 1.16 com chave de acesso restrita aos pesquisadores do estudo. O banco a ser utilizado para a análise subsequente dos dados foi desprovido de qualquer identificação nominal.

O estudo somente teve início após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

## 6 RESULTADOS

No período compreendido entre 2011 e 2015, foram estudados 1067 casos novos e 377 casos de retratamento de TBDR. A distribuição dos casos novos notificados ocorreu de forma crescente entre os anos do estudo, o maior número de casos foi observado em 2015 após aumento de 55% comparado ao ano anterior. Já entre os casos de retratamento a maior frequência ocorreu em 2014 com queda de 35% no ano seguinte (gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição anual dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015

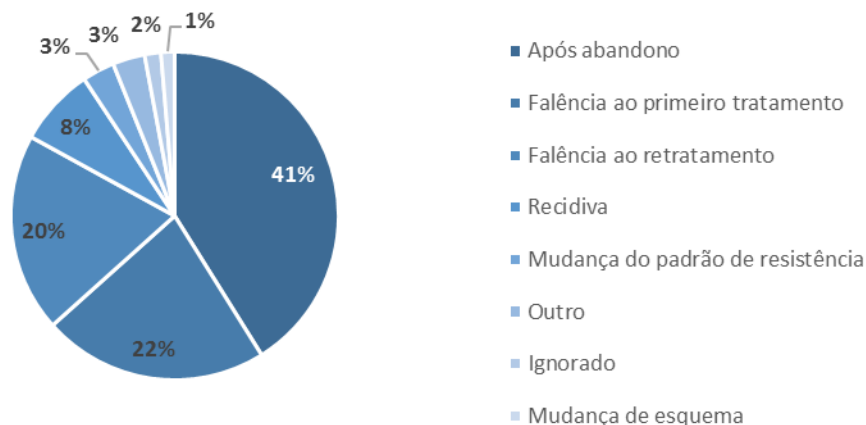


Fonte: SITETB/ PCT-RJ

Reingresso após abandono de tratamento TBDR foi o tipo de entrada mais frequente entre os Casos de retratamento. Entretanto agrupando os dois tipos de falência observa-se que as frequências de falência e reingresso após abandono são praticamente iguais (gráfico 2).



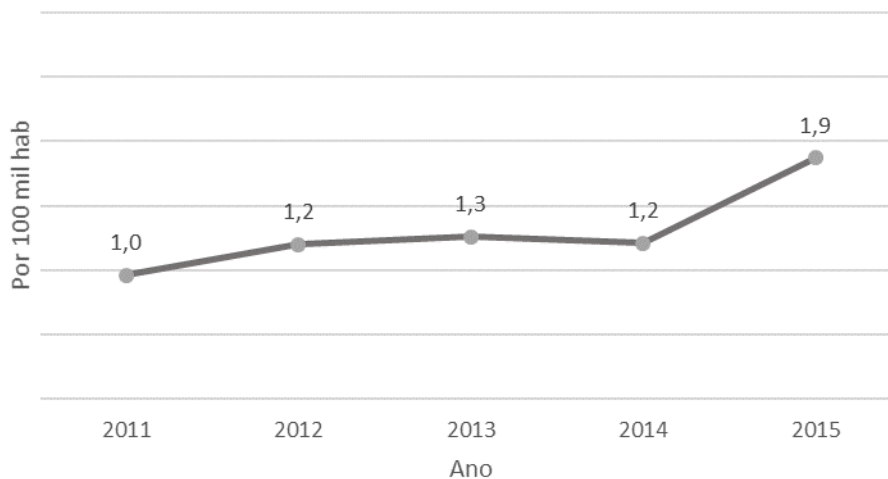
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de retratamento de TBDR por tipo de entrada. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.



Fonte: SITETB/ PCT-RJ

A taxa de incidência apresentou crescimento de 90% no período estudado, com maior incremento entre os anos de 2014 e 2015.

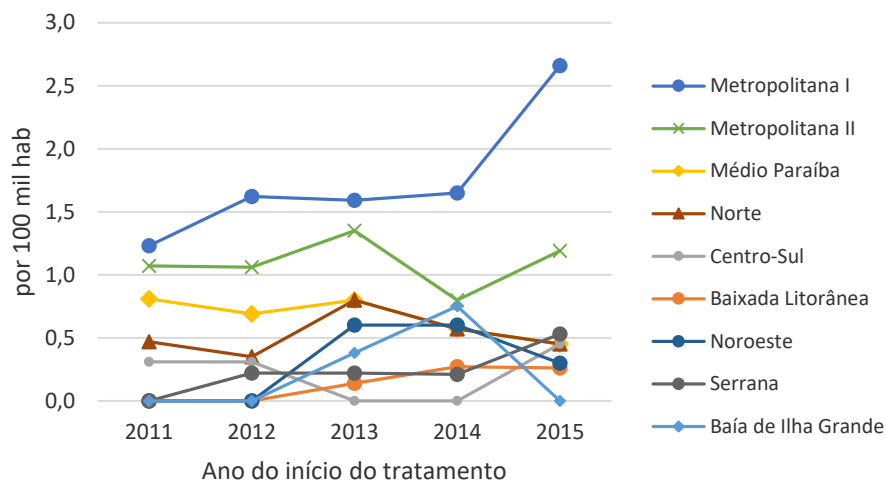
Gráfico 3 - Taxa de incidência estimada de TBDR, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.



Fonte: SITETB/ PCT-RJ

No gráfico 4 é possível observar o comportamento anual da incidência de casos novos nas regiões de saúde. As taxas de incidência médias anuais para o período, segundo região de saúde, mostram uma distribuição desigual variando de 0,1 por 100 mil habitantes na Baixada litorânea a 1,8 na região Metropolitana I.

Gráfico 4 - Taxa de incidência estimada de TBDR das regiões de saúde, por ano de início do tratamento. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.



Fonte: SITETB/ PCT-RJ

A análise descritiva dos casos segundo tipo de entrada foi dividida em três blocos: características sócio demográficas, características clínicas e fatores associados e tipo de encerramento do caso. As variáveis que apresentaram diferença significativa entre os grupos comparados (p-valor menor que 0,05) foram sexo, forma pulmonar, tipo de resistência, padrão de resistência, fatores associados e encerramento.

Sexo foi a única variável sócio demográfica em que se observou diferenças significativas entre casos novos e casos de retratamento. O sexo masculino foi o mais afetado na amostra total (67,8%), com maior representatividade nos casos de retratamento (72,5%) (tabela 3).

Quanto à idade, os casos se concentraram nas faixas etárias de 35 a 64 anos (55,6%) e de 15 a 34 anos (38,9%). A distribuição entre pardos, pretos e brancos foi semelhante entre os grupos, todavia brancos estiveram mais presentes entre os casos novos e pretos entre os casos de retratamento. Quanto à escolaridade os testes estatísticos não comprovaram significativa diferença entre os grupos (p-valor 1,133), porém observa-se que os menores níveis de escolaridade estão levemente mais concentrados entre os casos de retratamento. Em relação à localização do domicílio, as regiões de saúde com maiores proporções de casos foram metropolitana I e II com 82,1% e 10,4%, respectivamente (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo variáveis sócio demográficas. Rio de Janeiro, 2011 a 2015.

	Caso novo		Caso retratamento		Total		p-valor
	Casos	%	Casos	%	Total	%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	701	65,7	278	73,7	979	67,8	0,004 <sup>a</sup>
Feminino	366	34,3	99	26,3	465	32,2	
<b>Faixa etária</b>							
0 a 4 anos	1	0,1	0	0,0	1	0,1	0,240 <sup>b</sup>
5 a 14 anos	5	0,5	2	0,5	7	0,5	
15 a 34 anos	415	38,9	147	39,0	562	38,9	
35 a 64 anos	586	54,9	217	57,6	803	55,6	
Mais de 65 anos	60	5,6	11	2,9	71	4,9	
<b>Raça/cor</b>							
Parda	391	36,6	132	35,0	523	36,2	0,161 <sup>b</sup>
Preta	291	27,3	121	32,1	412	28,5	
Branca	375	35,2	118	31,3	493	34,1	
Amarela	0	0,0	1	0,3	1	0,1	
Indígena	1	0,1	0	0,0	1	0,1	
Ignorada	9	0,8	5	1,3	14	1,0	
<b>Escolaridade</b>							
1 a 3 anos	166	15,6	63	16,7	229	15,9	0,133 <sup>a</sup>
4 a 7 anos	404	37,9	169	44,8	573	39,7	
8 a 11 anos	286	26,8	87	23,1	373	25,8	
12 ou mais anos	101	9,5	25	6,6	126	8,7	
Nenhuma	36	3,4	10	2,7	46	3,2	
Ignorado	74	6,9	23	6,1	97	6,7	
<b>Região de saúde</b>							
Baía de Ilha Grande	3	0,3	3	0,8	6	0,4	0,160 <sup>b</sup>
Baixada Litorânea	5	0,5	0	0,0	5	0,4	
Centro-Sul	3	0,3	2	0,5	5	0,4	
Médio Paraíba	29	2,7	7	1,9	36	2,5	
Metropolitana I	879	82,4	307	81,4	1186	82,1	
Metropolitana II	109	10,2	41	10,9	150	10,4	
Noroeste	5	0,5	6	1,6	11	0,8	
Norte	23	2,2	10	2,7	33	2,3	
Serrana	11	1,0	1	0,3	12	0,8	
<b>Total</b>	<b>1067</b>	<b>100,0</b>	<b>377</b>	<b>100,0</b>	<b>1444</b>	<b>100,0</b>	

Fonte: SITETB/ PCT-RJ

Legenda a - Teste ( $\chi^2$ ); b - Teste de Fisher

Ao analisar as variáveis clínicas e fatores associados verificou-se que as características que diferenciaram os grupos foram a forma pulmonar, tipo de resistência, os fatores associados e o padrão de resistência.

Na população total do estudo há uma predominância da forma pulmonar (96,3%) em relação às formas extrapulmonares e ambas. Os dados revelam que a forma pulmonar bilateral cavitária foi mais expressiva em ambos os grupos (54,8% e 74%) com maior representatividade nos casos de retratamento. Em contrapartida a forma unilateral cavitária esteve mais presente entre os casos novos. A resistência adquirida foi o principal tipo de resistência nos dois grupos, com expressiva diferença entre eles (tabela 4).

A grande maioria dos casos não referiu comorbidades associada (75%), as comorbidades mais relatada foram diabetes (10,9%) e Aids (10,8%), estatisticamente não houve variação significativa na comparação. Além disso, foi visto que 71,6% dos pacientes estudados não apresentaram nenhum fator associado entre os relacionados, nesta análise a diferença foi significativa (tabela 4).

Em relação ao padrão de resistência, podemos observar que na população total a TBMR foi isoladamente a resistência mais frequente, as monorresistências são menores nos casos de retratamento e a TBXDR apresenta diferença 8,3 vezes maior nos casos de retratamento, esta comparação apresentou diferença estatisticamente significativa (tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo variáveis clínicas e fatores associados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015

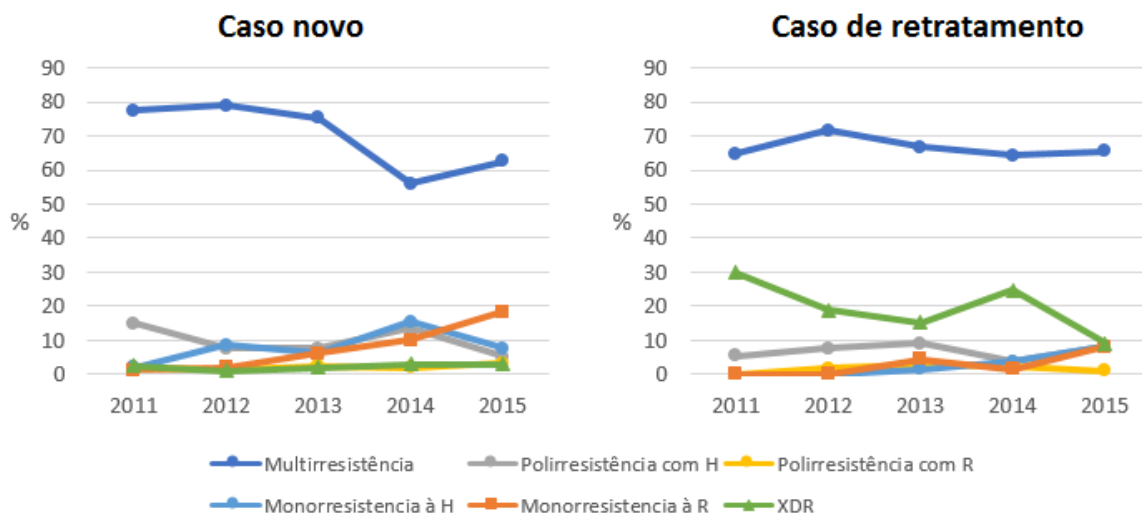
	Caso novo		Caso retratamento		Total		p-valor
<b>Forma clínica</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Pulmonar	1024	96,0	367	97,4	1391	96,3	0,517 <sup>b</sup>
Extrapulmonar	20	1,9	4	1,1	24	1,7	
Ambos	23	2,2	6	1,6	29	2,0	
<b>Forma pulmonar</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Unilateral cavitária	270	25,3	53	14,1	323	22,4	0,000 <sup>b</sup>
Unilateral não cavitária	97	9,1	22	5,8	119	8,2	
Bilateral cavitária	585	54,8	279	74,0	864	59,8	
Bilateral não cavitária	87	8,2	19	5,0	106	7,3	
Imagem normal	8	0,8	0	0,0	8	0,6	
Não informada	20	1,9	4	1,1	24	1,7	
<b>Tipo de resistência</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Adquirida	735	68,9	335	88,9	1070	74,1	0,000 <sup>a</sup>
Primária	324	30,4	19	5,0	343	23,8	
Ignorado	8	0,8	23	6,1	31	2,2	
<b>Comorbidades</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Diabetes	125	11,7	33	8,8	158	10,9	0,670 <sup>b</sup>
Aids	116	10,9	40	10,6	156	10,8	
Imunodeficiência	10	0,9	2	0,5	12	0,8	
Diabetes e Aids	3	0,3	1	0,3	4	0,3	
Diabetes e imunodeficiência	3	0,3	2	0,5	5	0,4	
Aids e Imunodeficiência	1	0,1	0	0,0	1	0,1	
Outras	17	1,6	4	1,1	21	1,5	
Nenhuma	792	74,2	295	78,3	1087	75,3	
<b>Fatores associados</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Alcoolismo	45	4,2	15	4,0	60	4,2	0,014 <sup>a</sup>
Drogas	42	3,9	13	3,5	55	3,8	
Tabagismo	75	7,0	18	4,8	93	6,4	
Alcoolismo e drogas	20	1,9	9	2,4	29	2,0	
Alcoolismo e tabagismo	76	7,1	11	2,9	87	6,0	
Tabagismo e drogas	27	2,5	3	0,8	30	2,1	
Tabagismo, alcoolismo e drogas	41	3,8	15	4,0	56	3,9	
Nenhuma	741	69,5	293	77,7	1034	71,6	
<b>Padrão de resistência</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Monorresistência à H	88	8,3	13	3,5	101	7,0	0,000 <sup>a</sup>
Monorresistência à R	96	9,0	12	3,2	108	7,5	
Polirresistência com H	97	9,1	24	6,4	121	8,4	
Polirresistência com R	25	2,3	7	1,9	32	2,2	
Multirresistência	736	69,0	249	66,1	985	68,2	
XDR	25	2,3	72	19,1	97	6,7	
<b>Total</b>	<b>1067</b>	<b>100,0</b>	<b>377</b>	<b>100,0</b>	<b>1444</b>	<b>100,0</b>	

Fonte: SITETB/PCT-RJ

Legenda: a - Teste ( $\chi^2$ ); b - Teste de Fisher

No gráfico abaixo verifica-se que durante os anos a TBMR permaneceu com a maior proporção de casos nos dois grupos comparados. Paralelamente, a resistência extensiva (XDR) apresentou redução de aproximadamente 20% nos casos de retratamento, enquanto que a proporção de monorresistência à R aumentou 20% em 4 anos (gráfico 5)

Gráfico 5 - Distribuição percentual dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, por padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015



Fonte: SITETB/ PCT-RJ

A análise do encerramento foi realizada para os casos que iniciaram tratamento entre 2011 e 2013. Nesta comparação observa-se que entre os casos novos a cura foi o desfecho mais frequente, já entre os casos de retratamento houve semelhança percentual entre os casos de abandono e falência. No geral o óbito aconteceu em aproximadamente 7% da população estudada com expressivos 15,4% nos casos de retratamento.

Tabela 5 - Distribuição dos casos novos e casos de retratamento de TBDR notificados, segundo encerramento do caso. Rio de Janeiro, 2011 a 2013

Encerramento do caso	Caso novo		Caso retratamento		Total		p-valor
	Casos	%	Casos	%	Total	%	
Cura*	352	63,2	44	28,2	396	55,5	0,000 <sup>a</sup>
Abandono	122	21,9	46	29,5	168	23,6	
Falência	38	6,8	34	21,8	72	10,1	
Em tratamento	1	0,2	2	1,3	3	0,4	
Mudança de esquema	3	0,5	5	3,2	8	1,1	
Outras	2	0,4	0	0,0	2	0,3	
TBDR	2	0,4	1	0,6	3	0,4	
Óbito	25	4,5	24	15,4	49	6,9	
Óbito por outras causas	12	2,2	0	0,0	12	1,7	
<b>Total</b>	<b>557</b>	<b>100,0</b>	<b>156</b>	<b>100,0</b>	<b>713</b>	<b>100,0</b>	

Fonte: SITETB/ PCT-RJ

Legenda a - Teste ( $\chi^2$ ); (\*) Cura + Tratamento completo

A técnica de relacionamento de bancos de dados permitiu a elaboração de um único banco. Dessa forma foi possível identificar casos diagnosticados com TBDR que não estavam registrados no banco do SITETB, ou seja, estão subnotificados.

Convém relatar que primeiramente foram encontrados 816 pacientes que apresentaram qualquer resistência no TS mas, após exclusão de 426 casos que não apresentaram resistência à R ou H, foram analisados 390 casos, detalhados por ano na tabela 6.

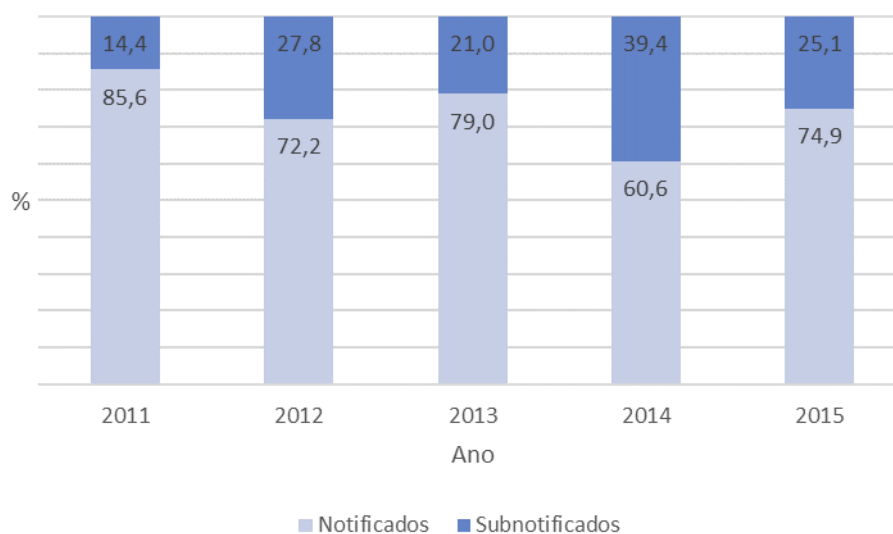
Tabela 6 - Distribuição anual dos casos de TBDR notificados e subnotificados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015

Ano	Casos notificados	Casos Subnotificados	Total
2011	155	26	181
2012	195	75	270
2013	207	55	262
2014	200	130	330
2015	310	104	414
<b>Total</b>	<b>1067</b>	<b>390</b>	<b>1457</b>

Fonte: SITETB e GAL/ PCT-RJ

Tendo em vista os números observados, podemos observar a importante carga de casos novos subnotificados atingindo o auge no ano de 2014 (39,4%). No gráfico abaixo fica mais perceptível com a distribuição percentual.

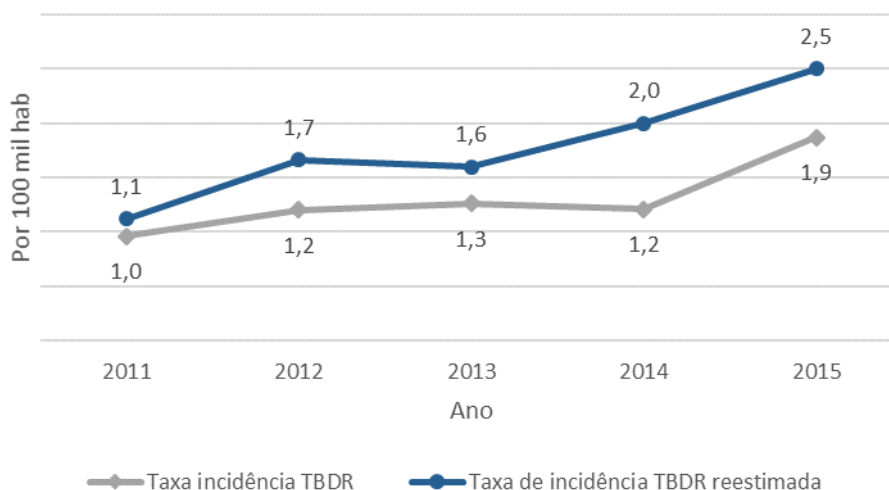
Gráfico 6 - Proporção de casos notificados e subnotificados por ano. Rio de Janeiro, 2011 a 2015



Fonte: SITETB e GAL/ PCT-RJ

A comparação entre as taxas de incidência estimada e reestimada, com a inclusão dos casos subnotificados, apresentaram discrepância em todos os anos observados, com importante acréscimo de 70% em 2014 (gráfico 7).

Gráfico 7 - Taxas de incidência estimada e reestimada com casos subnotificados. Rio de Janeiro, 2011 a 2015



Fonte: SITETB e GAL/ PCT-RJ

A comparação entre os casos novos notificados e subnotificados dependeu da existência de variáveis comuns aos dois sistemas, por isso somente foi realizada para as variáveis: sexo, faixa etária e padrão de resistência.

Na tabela abaixo observa-se que não houve diferença de sexo entre os grupos comparados. Assim como os casos novo notificados, os subnotificados apresentaram maior proporção na faixa etária de 35 a 64 anos, mesmo quando retirados os valores faltantes esta diferença foi estatisticamente significativa (p-valor 0,008). Chama atenção a presença de 10 casos menores de 15 anos de idade estarem subnotificados.

Em relação ao padrão de resistência, a maior proporção dos casos novos notificados foi de multirresistentes, com 69%, no entanto chama atenção a monorresistência à H que apresentou a maior proporção entre os subnotificados, 45,6% e o número absoluto de casos de TBMR. Faixa etária e padrão de resistência apresentaram diferenças estatisticamente significantes (tabela 7).



Tabela 7 - Distribuição dos casos de TBDR notificados e subnotificados, segundo sexo, faixa etária e padrão de resistência. Rio de Janeiro, 2011 a 2015

	Casos Notificados		Casos Subnotificados		Total		p-valor
	Casos	%	Casos	%	Total	%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	701	65,7	256	65,6	957	65,7	0,984 <sup>a</sup>
Feminino	366	34,3	134	34,4	500	34,3	
<b>Faixa etária</b>	Casos	%	Casos	%	Total	%	0,000 <sup>b</sup> *
0 a 4 anos	1	0,1	1	0,3	2	0,1	
5 a 14 anos	5	0,5	9	2,3	14	0,5	
15 a 34 anos	415	38,9	126	32,3	541	38,9	
35 a 64 anos	586	54,9	212	54,4	798	55,6	
Mais de 65 anos	60	5,6	24	6,2	84	4,9	
Em branco	0	0,0	18	4,6	18	1,2	
<b>Padrão de resistência</b>	Casos	%	Casos	%	Casos	%	0,000 <sup>a</sup>
Monorresistência à H	88	8,3	178	45,6	266	18,3	
Monorresistência à R	96	9,0	2	0,5	98	6,7	
Polirresistência com H	97	9,1	93	23,9	190	13,0	
Polirresistência com R	25	2,3	3	0,8	28	1,9	
Multirresistência	736	69,0	112	28,7	848	58,2	
XDR	25	2,3	2	0,5	27	1,9	
<b>Total</b>	<b>1067</b>	<b>100,0</b>	<b>390</b>	<b>100,0</b>	<b>1457</b>	<b>100,0</b>	

Fonte: SITETB e GAL/ PCT-RJ

Legenda a - Teste ( $\chi^2$ ); b - Teste de Fisher

(\*) A análise sem os valores “em branco” obteve p-valor igual a 0,008

Quanto ao exame que determinou a subnotificação, 386 foram TS e 4 TRM-TB. Conforme descrito na metodologia, para fins de análise, foram incluídos as informações do TS para estes 4 pacientes Além disso, dos 386 casos subnotificados oriundos de TS, 107 (27,7%) também realizaram TRM-TB com coleta de amostra feita anteriormente ou no mesmo dia da coleta do TS, porém, todos os 107 tiveram resultado negativo para MTB ou positivo para MTB com Rifampicina sensível.

## 7 DISCUSSÃO

O tema da tuberculose tem sido amplamente discutido no Brasil, entretanto pouco se sabe sobre as especificidades das formas resistentes no país. O controle da TBDR representa um grande desafio para as autoridades de saúde, particularmente no Rio de Janeiro pois é o estado com o maior número de casos notificados.

Os sistemas de informações em saúde são importantes ferramentas que auxiliam os gestores e profissionais de saúde no reconhecimento da situação epidemiológica e na tomada de decisões. Esse estudo utilizou dois sistemas importantes na rotina de atendimento aos pacientes TBDR no país, SITETB e GAL. Embora já exista o SINAN e este já esteja na rotina dos PCTs, os sistemas utilizados no estudo são relativamente novos, o mais antigo tem aproximadamente seis anos de uso.

Laguardia et al (2007) relataram problemas que podem comprometer a qualidade dos dados de um sistemas de informação, são eles: duplicidade de registros, ausência de padronização, ausência de crítica de validação dos dados e ausência de política de capacitação técnica dos profissionais de saúde. Estes problemas também foram identificados neste estudo.

O presente estudo se propôs a caracterizar a situação epidemiológica da TBDR no estado do Rio de Janeiro, visto que o tema no estado ainda é pouco disseminado. Cabe ressaltar que os estudos brasileiros sobre resistência encontrados não utilizaram o SITETB ou GAL como fonte de dados. Estes estudos usaram o SINAN para descrição clinico epidemiológica e dados laboratoriais obtidos de livros de registros, exceto para o estado de São Paulo que faz uso de sistema de vigilância estadual próprio (TB-WEB) (BARROSO et al., 2003; BASTOS et al., 2012; COELHO et al., 2012; PEDRO et al., 2015; PERIZZOLO et al., 2012; REIS-SANTOS et al., 2014; VIEIRA et al., 2007).

Os estudos com descrição de TB resistente encontrados possuem número de casos muito pequenos, o local de estudo e a conjugação destas bases de dados nos permitiu fazer análise de 1067 casos novos e 377 casos de retratamento.

Na distribuição por ano de início de tratamento observa-se um grande aumento dos casos novos entre 2014 e 2015, entende-se que este fato pode estar relacionado ao início do uso do TRM-TB para diagnóstico de TB. Em contraste, os casos de retratamento reduziram 35% no mesmo período aparentemente sem causa relacionada.

Outro fator importante é a alta prevalência de casos com entrada “após abandono” do esquema TBDR. É conhecido que a causa mais comum para desenvolvimento de resistência medicamentosa é o uso irregular ou abandono do tratamento e este quando realizado durante o tratamento TBDR contribui para o desenvolvimento de TBXDR. Os casos de TBXDR, também têm chance de serem curados, embora o sucesso do tratamento seja menor do que para os outros padrões de resistências (WHO, 2016).

As estimativas de taxas de incidência obtidas no estudo mostram que a TBDR acomete muito menos pessoas quando comparado à TB sensível, no entanto, percebe-se discreto aumento durante os anos (BRASIL, 2016a). Quando calculadas por região de saúde que reside conclui-se que as regiões menos populosas possuem taxas menores, paralelamente a região metropolitana I, que compreende a capital, possui as maiores taxas durante todo o período analisado. Dado o exposto há de se suspeitar de subdiagnóstico ou subnotificação de casos ou simplesmente existência de poucos casos na região.

Pedro et al. (2015) verificaram que a variável sexo não apresentou diferença quando comparados os casos de TB sensível e TBDR. No entanto, com a proposta de comparar casos de TBDR novos e casos de retratamento verificamos que existe diferença no sexo masculino entre os grupos. Tendo em vista que já se sabe na literatura que o sexo masculino é mais atingido pela doença, este estudo mostra que entre os casos mais vezes submetidos a tratamentos esta diferença é mais expressiva.

Em um estudo realizado em âmbito nacional Reis-Santos et al. (2014) constataram que pacientes com TB pretos e pardos possuem riscos de desenvolver TBDR 1,5 e 1,3 vezes maiores, respectivamente, que pacientes da cor branca. Contudo, estatisticamente, em relação raça/cor destes pacientes, não houve significância neste estudo. Da mesma forma idade, escolaridade e região de saúde não houve diferença estatística significativa. Indicando que a recorrência da doença independe destas características.

Levando-se em conta o que foi observado a respeito da forma de acometimento pulmonar entendemos que nos casos de retratamento a doença se manifesta de forma mais avançada, com comprometimento em ambos pulmões.

A presença de comorbidades e fatores associados é amplamente relatada na literatura sobre TB, inesperadamente este estudo mostra que estes fatores são mais frequentes entre os casos

novos mesmo com diferenças de proporções muito pequenas (BARBOSA; LEVINO, 2013; PEDRO et al., 2015; REIS-SANTOS et al., 2014).

Os resultados deste estudo também demonstraram que a TBMR é o principal padrão de resistência circulante do estado. Em oposição aos dados nacionais publicados, que relatam 46,3% de monorresistência e 7% de polirresistência, 43% de multirresistência 0,8 de extensiva resistência, o estudo mostrou entre os casos novos 17,3% e 11,4%, 69% e 2,4%, respectivamente. Esta diferença pode ser justificada pela metodologia de relacionamento de bancos de dados empregada, visto que o estudo aprimorou a informação das notificações com os resultados laboratoriais (BRASIL, 2016a).

É importante destacar as características dos casos de retratamento, que geralmente não são alvo de estudos epidemiológicos. O expressivo percentual de casos TBXDR encontrado é muito preocupante tendo em vista que o tratamento é mais difícil e dispendioso, com desfechos favoráveis raramente excedendo 50-60% (LANGE et al., 2014; WHO, 2014, 2016).

Em relação ao encerramento do tratamento, a taxa de desfecho desfavorável (abandono, falência, TBDR e óbito por TB) entre os casos de retratamento é alarmante (70,5%) e precisa ser discutida com as autoridades de saúde em caráter de urgência. A situação de encerramento entre os casos novos estudados se assemelha com a última avaliação publicada pelo PNCT sobre TBMR (63% de cura e 18,9% de abandono de tratamento).

Mundialmente, entre os pacientes TBMR que iniciaram tratamento em 2013, 52% concluíram como cura, 17% óbito, 15% abandono, 9% de falência e 7% não tinha nenhuma informação resultado (WHO, 2016). Cabe ressaltar que a população deste estudo é composta por todos os tipos de padrões de resistência. Em busca na literatura, não foram encontradas recomendações e/ou metas para os encerramentos dos casos de TBDR.

Diferentemente dos estudos sobre TB encontrados que utilizaram a técnica de relacionamento de bancos probabilístico (BARTHOLOMAY et al., 2014; BIERRENBACH et al., 2007; CARVALHO; DOURADO; BIERRENBACH, 2011; PINHEIRO; ANDRADE; OLIVEIRA, 2012) este estudo lançou mão da metodologia determinística. Esta foi empregada e validada em recente artigo que comparou o uso as técnicas de linkage. O procedimento utilizou um número grande de variáveis (nome, nome da mãe, endereço, telefone, endereço, etc) para combinações múltiplas e concordância exata de partes das variáveis, isso possibilitou a identificação de casos resistentes não notificados no SITETB (OLIVEIRA et al., 2016).

A OMS alerta anualmente a existência de casos de tuberculose resistente subdiagnosticados e subnotificados. Apenas 28% dos casos de TBDR são notificados mundialmente (LANGE et al., 2014; WHO, 2014, 2015, 2016)

O subdiagnóstico envolve razões, como acesso aos serviços de saúde, falha em reconhecer sinais e sintomas por parte dos pacientes e também dos profissionais de saúde, falhas nos testes de diagnóstico que podem não identificar corretamente a presença de doença e outros (WHO, 2016).

Subnotificação de casos de TBDR no mundo é consideravelmente alta. Em muitos países, não existe políticas de notificação obrigatória ou outras medidas para garantir a comunicação de casos detectados. Assim como a TB, a notificação da TBDR no Brasil é igualmente obrigatória e importante para as ações de vigilância em saúde (BRASIL, 2014b; WHO, 2016).

Como resultado do estudo podemos observar um importante número de casos subnotificados, tal situação é muito preocupante. Entendemos que este cenário pode estar relacionado a inadequações operacionais dos serviços de saúde.

A exemplo para outros países, no Brasil o acesso ao tratamento medicamentoso para TBDR é vinculado à notificação no SITETB (WHO, 2014). Dessa forma, concluímos que os casos subnotificados não tiveram acesso ao tratamento e conseqüentemente continuam disseminando bacilos resistentes. As taxas reestimadas no estudo corroboram a importância em mostrar que existe um cenário sobre a doença ignorado pelas autoridades e pela comunidade em geral.

A análise sobre faixa etária evidenciou 10 casos subnotificados, este dado é realmente grave, sobretudo porque trata-se de um diagnóstico muito difícil e uma vez realizado, o tratamento não foi iniciado e também pela suspeita de se tratarem de casos de resistência adquirida.

Quando ao padrão de resistência entre os subnotificados, o estudo trouxe dados preocupantes como a resistência em menores de 15 anos, a quantidade de TBMR, e existência de TBXDR subnotificada. Contudo, devemos ter cuidado e suspeitar que alguns casos podem não ter iniciado o tratamento devido ao óbito antes da liberação do resultado do exame.

Este trabalho tem o componente do ineditismo, pois nunca antes havia sido realizado o cruzamento das informações do GAL e do SITETB e também, até o presente momento, não

foram encontrados trabalhos indexados que utilizaram as informações destes sistemas individualmente para análises epidemiológicas.

O processo seria muito mais fácil se houvesse um identificador pessoal que seja comum a todos os bancos de dados. O acesso online aos sistemas permitiu a verificação das informações e melhor interpretação dos casos.

Apesar de dados de sistemas de informação trazerem consigo problemas de qualidade e deficiência no preenchimento, sua utilização em pesquisas contribui para a detecção de problemas e possíveis correções.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TBDR é uma grave enfermidade que acomete principalmente o estado do Rio de Janeiro, é imprescindível que todos se conscientizem de que esforços pesados são necessários para melhorar o panorama da doença no estado.

Os principais desafios encontrados dizem respeito a ausência de definições das variáveis, ausência de padronização, ausência de crítica de validação dos dados, ausência de qualificação profissional sobre a importância dos registros.

Acredita-se que o relacionamento entre os banco de dados no SITETB e do GAL, pode ser um instrumento auxiliar no vigilância da resistência no país, a fim de se conhecer a situação epidemiológica mais precisa para tomada de decisões baseadas em evidências, por exemplo, a compra de medicamentos e insumos laboratoriais.

Apesar das dificuldades metodológicas, o presente estudo buscou contribuir com a vigilância da doença a fim de proporcionar um melhor controle da tuberculose resistente aos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO-FILHO, J. A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis: case reports study in a central state of Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 94–98, 2008.
- BARBOSA, E. L.; LEVINO, A. Análise da coinfeção TB / HIV como fator de desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente : uma revisão sistemática. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 4, n. 4, p. 57–66, 2013.
- BARROSO, E. C. et al. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 2, p. 89–97, abr. 2003.
- BARTHOLOMAY, P. et al. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados Improved quality of tuberculosis data using record linkage. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 11, p. 2459–2469, 2014.
- BASTOS, G. M. et al. Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária\*. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 16, p. 733–739, 2012.
- BIERRENBACH, A. L. et al. Efeito da remoção de notificações repetidas sobre a incidência da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 67–76, 2007.
- BIERRENBACH, A. L. Record-linkage. In: **Assessing tuberculosis under-reporting through inventory studies**. Genebra: World Health Organization, 2012. p. 68–83.
- BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 11, n. 1, p. 76–81, 2003.
- BRASIL. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007a.
- BRASIL. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente. **Rev Bras Pneumol Sanit**, v. 15, n. 1, p. 39–46, 2007b.
- BRASIL. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. v.



7º edição

BRASIL. **Manual de recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. **Relatório CONITEC nº 49: Proposta de incorporação do Xpert MTB/RIF como teste diagnóstico de tuberculose e para indicação de resistência à Rifampicina**. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/TesteXpert--final.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2016.

BRASIL. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. **Boletim Epidemiológico**, v. 45, n. 2, p. 1–13, 2014a.

BRASIL. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRASIL. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 9, p. 19, 2015a.

BRASIL. **Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: Primeiro ano da implantação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

BRASIL. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, n. 13, p. 1–15, 2016a.

BRASIL. **Apresentação Padrão do Programa de Controle da Tuberculose**. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/0B0CE2wqdEaR-WGIPMHVnZUZHNjQ/view?pref=2&pli=1>>. Acesso em: 13 maio. 2016b.

CAMINERO LUNA, J. A. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. **Revista Clínica Española**, p. 1–9, 2015.

CARVALHO, C. N.; DOURADO, I.; BIERRENBACH, A. L. Subnotificação da comorbidade tuberculose e aids: Uma aplicação do método de linkage. **Revista de Saude Publica**, v. 45, n. 3, p. 548–555, 2011.

COELHO, A. G. V. et al. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 6, p. 760–766, 2012.

COELI, C. M. Sistemas de Informação em Saúde e uso de dados secundários na pesquisa e avaliação em saúde. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 18, n. 1, p. 335–336, 2010.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. D. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 34–42, 2007.

FONSECA, M. G. P. et al. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, v. 26, n. 7, p. 1431–1438, 2010.

FUNED. **Gerenciador de ambiente laboratorial**. Disponível em: <[http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2012/02/Funed\\_gal.pdf](http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2012/02/Funed_gal.pdf)>. Acesso em: 8 out. 2015.

HIJJAR, M. A. et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão RJ**, v. 14, n. 4, p. 310–314, 2005.

JESUS, R. DE et al. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 3, p. 525–529, 2013.

LAGUARDIA, J. D. C. M. A. C. C. L. C. R. M. E. G. R. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 135–146, 2004.

LANGE, C. et al. Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: A TBNET consensus statement. **European Respiratory Journal**, v. 44, n. 1, p. 23–63, 2014.

LEMOS, A. C. M.; MATOS, E. D. Multidrug-resistant tuberculosis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p. 239–246, 2013.

LUNA, E. J. A. O Sinan e o resgate da informação para a vigilância epidemiológica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 133–134, 2004.

MACIEL, M. D. S. et al. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria \*. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 3, p. 226–230, 2012.

MELO, F. A. F. DE. A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência. **Bepa**, v. 7, n. 75, p. 16–23, 2010.

NATAL, S. et al. Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 5, p. 1277–1281, 2003.

OLIVEIRA, G. P. DE et al. Accuracy of probabilistic and deterministic record linkage: the case of tuberculosis. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 1–10, 2016.

PEDRO, H. DA S. P. et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 2, p. 235–241, 2015.

PERIZZOLO, P. F. et al. Characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in southern Brazil. **Tuberculosis**, v. 92, n. 1, p. 56–59, 2012.

PINHEIRO, R. S.; ANDRADE, V. D. L.; OLIVEIRA, G. P. DE. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. **Cadernos de saúde pública**, v. 28, n. 8, p. 1559–68, 2012.

REIS-SANTOS, B. et al. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: A polytomous analysis using Brazilian surveillance system. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014.

ROCHA, J. L. DA et al. Tuberculose multirresistente. **Pulmão RJ**, v. 17, n. 1, p. 27–32, 2008.

SES-RJ. **Boletim Tuberculose 2014**. Disponível em: <<http://riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ+KouHyII=>>>. Acesso em: 30 out. 2014.

SES-SP. Desafios da tuberculose diante da resistência microbiana. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p. 997–1000, 2011.

SITETB. **Casos de Tuberculose Resistente e Situações Especiais: Intrutivo de preenchimento**. Disponível em: <[http://sitetb.saude.gov.br/download/sitetb\\_ficha\\_acompanhamento\\_instrutivo.pdf](http://sitetb.saude.gov.br/download/sitetb_ficha_acompanhamento_instrutivo.pdf)>. Acesso em: 22 nov. 2015.

VIEIRA, A. N. et al. Casos de Tuberculose Notificados no SINAN. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 869–880, 2013.

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

WHO. **Assessing tuberculosis under-reporting through inventory studies**. Geneva: World Health Organization, 2012.

**WHO. Drug-resistant TB Surveillance & Response: Supplement Global Tuberculosis Report 2014.** Geneva: [s.n.].

**WHO. Global tuberculosis report 2015.** Geneva: World Health Organization, 2015. Disponível em: <[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)>. Acesso em: 4 nov. 2015.

**WHO. Global tuberculosis report 2016.** Geneva: [s.n.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 17 out. 2016.

ZIGNOL, M. et al. Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1081–1089, 2016.

## ANEXOS

### ANEXO A: TERMO DE AUTORIZAÇÃO CONCEDIDO PELA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO



Governo do Estado do Rio de Janeiro  
Secretaria de Estado de Saúde  
Subsecretaria de Vigilância em Saúde

#### TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

**À Suzanne Pereira Leite**

**Instituição de Ensino:** ENSP/FIOCRUZ - Programa de Pós Graduação STRICTO SENSU/Mestrado Profissional em Epidemiologia e Controle da Tuberculose

**Responsável pela pesquisa:** Suzanne Pereira Leite

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Cesar Basta

**Instituição de origem:** Centro de Referência Professor Hélio Fraga/ENSP/FIOCRUZ

Autorizo a utilização dos dados dos sistemas e subsistemas de informação: SITETB e GAL, pertencentes aos arquivos da Secretaria de Estado de Saúde – SES/RJ e demais Secretarias Municipais de Saúde.

Esta autorização restringe-se a utilização dos dados para realização da pesquisa intitulada: “**Situação Epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no Estado do Rio de Janeiro: Relacionamento das Bases de Dados do GAL e do SITETB.**” que tem como objetivo caracterizar a situação epidemiológica da Tuberculose Drogarresistente no estado do Rio de Janeiro a partir do relacionamento das bases de dados do GAL e do SITETB no período de 2011 a 2015.

A qualquer momento esta autorização poderá ser retirada, o que não acarretará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a ENSP/FIOCRUZ.

As informações obtidas nos registros administrativos deverão ser confidenciais e o sigilo sobre a identificação dos sujeitos deve ser mantido.

Autorizo que os dados resultantes deste estudo sejam utilizados exclusivamente neste estudo, desde que resguardem o sigilo e a confidencialidade do sujeito da pesquisa.

Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2015.

Atenciosamente,

**Alexandre Otávio Chieppe**  
Subsecretário de Vigilância em Saúde  
ID nº: 563528-4

ANEXO B: FICHA DE NOTIFICAÇÃO DO SITETB PARA CASOS DE TBDR



FICHA DE NOTIFICAÇÃO

CLASSIFICAÇÃO DO CASO: TBDR									
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE									
Nome:							Sexo: (1) Masc (2) Fem		
Data de Nascimento: / /			Idade:		Nº SINAN:		Nº prontuário na US:		
Nacionalidade: (1) Brasileira (2) Estrangeiro → país:					Nº do cartão SUS:				
Nome da mãe:							Telefones:		
Endereço: (Rua/Av...)							Fixo: ( )		
Nº:		Complemento:		Bairro:		Celular: ( )			
Município:			UF:		CEP:				
DADOS DO CASO									
US de origem: Município: UF:					US de notificação: Município: UF: Data da Notificação: / /				
Tipo de paciente de TBDR: (1) novo de TBDR (2) após abandono de TBDR (3) recidiva de TBDR (4) falência ao 1º tratamento de TBDR (5) falência ao retratamento de TBDR (6) mudança do padrão de resistência de TBDR (7) outro. Qual:					Padrão de Resistência: (1) monorresistência → (a) isoniazida (2) polirresistência (b) rifampicina (3) multirresistência (c) estreptomicina (4) resistência extensiva (d) etambutol (e) pirazinamida				
Data do diagnóstico: / /									
Forma Clínica									
(1) Pulmonar			(2) Extrapulmonar				(3) Ambas (pulmonar + extrapulmonar)		
(1) Unilateral cavitária (2) Unilateral não cavitária (3) Bilateral cavitária (4) Bilateral não cavitária (5) Normal			(1) Pleural (2) Ganglionar periférica (3) Geniturinária (4) Óssea (5) Ocular				(6) Miliar (7) Meningoencefálica (8) Cutânea (9) Laringea (10) Outra:		
Peso:					Altura:				
TRATAMENTO ATUAL									
Data do início do tratamento: / /					Tratamento supervisionado: (1) não (2) sim / local:				
(1) Esquema padronizado (Selecione o regime de tratamento abaixo)									
(1) Esquema Básico	2RHZE/4RH		(12) Polirresistência (HZ)		2RESOfx/7REOfx				
(2) Hepatopatia 1	2SRE/7RE		(13) Polirresistência (HZE)		3RSOfxTrd/12ROfxTrd				
(3) Hepatopatia 2	2SHE/10HE		(14) Polirresistência (RE)		3HZSOfx/12HOfx				
(4) Hepatopatia 3	3SEO/9EO		(15) Polirresistência (RZ)		3HESOfx/12HOfx				
(5) Hepatotxicidade ou intolerância à H	2RZES/4RE		(16) Polirresistência (HS)		2REZOfx/7REOfx				
(6) Hepatotxicidade ou intolerância à Z	2RHE/7RH		(17) Polirresistência (HS)		2Am <sub>3</sub> EOfxZTrd/4Am <sub>3</sub> EOfxZTrd/12EOfxTrd				
(7) Hepatotxicidade ou intolerância à R	2HZES/10HE		(18) Multirresistência 1		2S <sub>5</sub> EOfxZTrd/4S <sub>3</sub> EOfxZTrd/12EOfxTrd				
(8) Hepatotxicidade ou intolerância à E	2RHZ/4RH		(19) Multirresistência 2		2Am <sub>3</sub> EOfxZTrd/4Am <sub>3</sub> EOfxZTrd/12EOfxTrd				
(9) Monorresistência à H	2RZES/4RE		(20) Multirresistência 3		2S <sub>5</sub> ELfxZTrd/4S <sub>3</sub> ELfxZTrd/12ELfxTrd				
(10) Monorresistência à R	2HZES/10HE		(21) Multirresistência 4		2Am <sub>3</sub> ELfxZTrd/4Am <sub>3</sub> ELfxZTrd/12ELfxTrd				
(11) Polirresistência (HE)	2RZSOfx/7ROfx								
(2) Esquema individualizado (escreva os medicamentos nos campos abaixo)									
Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso	Medicação	Dosagem	Dose unitária	Frequência	Tempo de uso

