







Prevalência de tuberculose drogarresistente e fatores associados*

Prevalence of drug-resistant tuberculosis and associated factors

Como citar este artigo:

Sousa GJB, Maranhão TA, Leitão TMJS, Moreira TMM, Souza JT, Pereira MLD. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and associated factors. Rev Rene. 2021;22:e70733. DOI: <https://doi.org/10.15253/2175-6783.20212270733>

 George Jó Bezerra Sousa¹
 Thatiana Araújo Maranhão²
 Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão³
 Thereza Maria Magalhães Moreira¹
 Jerffeson Teixeira de Souza¹
 Maria Lúcia Duarte Pereira¹

*Extraído da dissertação intitulada “Uso do método CRISP-DM na predição do encerramento do tratamento da tuberculose como ferramenta de apoio ao cuidado”, Universidade Estadual do Ceará, 2018.

¹Universidade Estadual do Ceará.
Fortaleza, CE, Brasil.

²Universidade Estadual do Piauí.
Parnaíba, PI, Brasil.

³Universidade Federal do Ceará.
Fortaleza, CE, Brasil.

Autor correspondente:

George Jó Bezerra Sousa
Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus Itaperi.
CEP: 60714-903. Universidade Estadual do Ceará.
Fortaleza, CE, Brasil.
E-mail: georgejobs@hotmail.com

EDITOR CHEFE: Ana Fatima Carvalho Fernandes

EDITOR ASSOCIADO: Renan Alves Silva

RESUMO

Objetivo: estimar a prevalência de tuberculose drogarresistente e os fatores a ela associados. **Métodos:** estudo retrospectivo que avaliou 74.006 casos de tuberculose registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Na análise multivariada, utilizou-se da variável desfecho “resistência medicamentosa” para estimar a razão de prevalência dos fatores associados à drogarresistência. **Resultados:** estimou-se taxa de 0,5% de drogarresistência (n=388). Observou-se maior prevalência nos casos classificados como recidiva, reingresso pós-abandono e transferência. Houve aumento de 53,0% quando a baciloscopia de escarro foi positiva e de 6,5 vezes para cultura de escarro positiva. Efeito contrário foi observado mediante a não realização do exame diagnóstico para vírus da imunodeficiência humana. **Conclusão:** estimou-se baixa prevalência de tuberculose drogarresistente comparada a cenários internacionais. Os principais fatores associados à doença estiveram ligados aos retratamentos e ao resultado positivo da baciloscopia e cultura de escarro.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Enfermagem; Epidemiologia; Saúde Pública.

ABSTRACT

Objective: to estimate the prevalence of drug-resistant tuberculosis and associated factors. **Methods:** a retrospective study that evaluated 74,006 cases of tuberculosis registered in the Notifiable Diseases Information System. In the multivariate analysis, the outcome variable “drug resistance” was used to estimate the prevalence ratio of factors associated with drug resistance. **Results:** a rate of 0.5% of drug resistance was estimated (n=388). A higher prevalence was observed in cases classified as relapse, post-dropout re-entry, and transfer. There was a 53.0% increase when sputum smear microscopy was positive and a 6.5 increase for positive sputum culture. The opposite effect was observed when the diagnostic test for human immunodeficiency virus was not performed. **Conclusion:** a low prevalence of drug-resistant tuberculosis was estimated compared to international scenarios. The main factors associated with the disease were related to retreatments and positive sputum smear and culture results.

Descriptors: Tuberculosis; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Nursing; Epidemiology; Public Health.

Introdução

A tuberculose (TB) resistente a medicamentos é uma crescente ameaça à saúde pública mundial, em que se estimou que menos de 12% dos casos de TB drogarresistente são curados⁽¹⁾. Dentre os tipos de resistência medicamentosa, destacam-se a tuberculose resistente à rifampicina e a TB multidrogarresistente (resistência à rifampicina e à isoniazida ao mesmo tempo). Além destas, a forma mais grave é chamada de TB extensivamente resistente, que acontece quando a forma multidrogarresistente também apresenta resistência a uma fluoroquinolona e uma droga injetável de segunda linha⁽²⁾.

Globalmente, 3,3% dos novos casos e 18% dos casos já tratados desenvolveram TB resistente à rifampicina ou TB multidrogarresistente. Conforme a Organização Mundial da Saúde, em 2019, houve cerca de 465 mil novos casos de TB resistente à rifampicina, dos quais, 78% evoluíram para TB multidrogarresistente. Além disso, as maiores cargas da doença estão na Índia (27%), China (14%) e Rússia (8%)⁽³⁾. Como consequência, essa forma apresenta regimes de tratamento que podem ultrapassar os 18 meses, superando em 12 meses o regime padrão⁽⁴⁻⁵⁾.

Sabe-se que o diagnóstico requer confirmação bacteriológica, uso de testes rápidos moleculares e métodos de cultura. Já o tratamento, além do uso de drogas de segunda linha, deve incluir aconselhamento e monitoramento de efeitos adversos, devido ao uso de múltiplos fármacos concomitantemente. Mesmo com os avanços observados nos programas de TB, dados apontam que apenas um terço dos casos de resistência realizou tratamento⁽³⁾. Ressalta-se que tais tratamentos aumentam os gastos em saúde, pois, frequentemente, envolvem regime de internação hospitalar em oposição ao comum modelo descentralizado⁽⁶⁾.

Das três listas de países com os 30 países que possuem as maiores cargas de TB, o Brasil figura em duas delas: infecções de TB e coinfeções de TB com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A única lista que o Brasil não faz parte é a de países com maior número de casos de TB resistente a medicamentos.

Mesmo assim, a Organização Mundial da Saúde aponta que cerca de 2% dos casos brasileiros são resistentes à rifampicina e menos de 3% possuem formas multidrogarresistentes⁽³⁾. Nesse contexto, o Plano Nacional para Controle da TB brasileiro propõe estratégias programáticas que incluem a detecção de casos, a adesão ao tratamento, o controle de contatos e as estratégias voltadas para populações com maior risco de desenvolver TB, incluindo pessoas que vivem com HIV, pessoas privadas de liberdade, pessoas em situação de rua, indígenas, profissionais de saúde, usuários de álcool e outras drogas, pessoas com diabetes mellitus e tabagistas⁽⁷⁻⁸⁾.

Nesse contexto, é importante destacar que a literatura acerca da TB drogarresistente no Brasil é escassa. Portanto, diferenças regionais e estudos que identificam fatores associados ainda são pouco encontrados. No Brasil, a Região Nordeste, uma das mais desiguais do Brasil em relação ao desenvolvimento humano e à renda *per capita*⁽⁹⁾, tendo o estado do Ceará elevada incidência (32,3 casos/100 mil hab.) e mortalidade (2,4 óbitos/100 mil hab.) pela doença⁽¹⁰⁾, considerando-se estado importante para o controle desta no país.

Face do exposto, acredita-se que estudar os aspectos que envolvem esse tipo de tuberculose é vital e urgente, para que estratégias de prevenção sejam colocadas em prática antes que a TB drogarresistente se transforme em epidemia nacional. Assim, objetivou-se estimar a prevalência de tuberculose drogarresistente e os fatores a ela associados.

Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo, de base de dados secundários, realizado em Fortaleza, Ceará, Brasil, um dos nove estados que compõe a Região Nordeste do Brasil. O Ceará possui a oitava maior população do país, estimada em cerca de 9,13 milhões de habitantes, distribuída por 184 municípios e densidade demográfica de 56,76 habitantes por Km² (11^o do ranking nacional).

A fonte de dados utilizada nesta investigação

foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação para Tuberculose (SINAN-TB), formado por um conjunto de variáveis que são obtidas por meio da ficha de notificação e acompanhamento da doença, as quais são preenchidas pelos profissionais de saúde, que notificam a doença, e são digitadas por profissionais das secretarias de saúde municipais. Os dados notificados de todos os municípios são enviados para as secretarias de saúde estaduais, que os consolidam, e depois enviam para o Ministério da Saúde.

Os dados foram coletados a partir da base de dados que compreendeu todos os casos notificados de janeiro de 2001 a dezembro de 2017, no estado do Ceará. Este período foi selecionado a fim de mostrar como a doença se comporta no século XXI até o ano em que os dados eram disponíveis. Adotou-se como critério de inclusão o caso ter sido notificado e inserido na base de dados e, como critério de exclusão, utilizou-se do não preenchimento da variável desfecho "situação de encerramento". Assim, dos 75.948 casos notificados, excluíram-se 1.942, restando 74.006 notificações ao final. Ressalta-se que diversos casos possuíam campos com dados ausentes, a despeito disto, foram mantidos no estudo, uma vez que as variáveis poderiam ser utilizadas em outras análises.

Utilizaram-se como variáveis preditoras: sexo, idade, escolaridade, raça, zona de moradia, tipo de entrada, forma da doença, realização da baciloscopia de escarro, da cultura de escarro, do exame de HIV e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), alcoolismo e realização do tratamento supervisionado. Ressalta-se que as variáveis Aids e HIV são distintas no SINAN-TB, enquanto a primeira mostra a sorologia do caso, a segunda apresenta os resultados para o exame diagnóstico solicitado. Assim, podem apresentar resultados diferentes no sistema utilizado. A variável que corresponde ao tratamento antirretroviral do participante não foi incluída no estudo, pois foi inserida no sistema somente em 2015. Estas foram escolhidas de acordo com critério epidemiológico.

Como variável desfecho, escolheu-se a situação de encerramento: TB drogarresistente. Este foi defi-

nido de acordo com critério do Ministério da Saúde brasileiro. Assim, o caso foi encerrado como TB drogarresistente quando houve confirmação de resistência medicamentosa a qualquer medicamento do tratamento da tuberculose, por meio de teste de sensibilidade ou teste rápido molecular para tuberculose⁽¹⁰⁾.

Para análise de dados, utilizaram-se de frequências simples e percentual para verificar a prevalência de cada variável nominal no desfecho. A seguir, ao aplicar o teste de Shapiro-Wilk, verificou-se que somente idade não possuía distribuição normal ($p < 0,001$), preferindo-se apresentá-la com a mediana e o intervalo interquartil (IIQ). A fim de verificar a associação das variáveis preditoras com o desfecho, aplicou-se o teste Qui-quadrado para variáveis categóricas; e para idade, empregou-se o teste de Mann-Whitney. Em ambos os casos, consideraram-se significantes aquelas que apresentaram $p < 0,05$.

Para calcular a Razão de Prevalência (RP) dos preditores, utilizou-se do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Este modelo foi escolhido para verificar a estimativa de ponto com maior fidedignidade e apresentar intervalos de confiança (IC95%) mais estreitos. A Razão de Prevalência Ajustada (RPA) foi controlada por idade (contínua), sexo e escolaridade, por serem entendidas como possíveis confundidoras do estudo.

No modelo multivariado inicial, inseriram-se as variáveis independentes que se apresentaram significativas na análise bivariada. Após isso, removeu-se uma a uma as variáveis que apresentavam o maior p -valor. Assim, permaneceram no modelo final apenas aquelas consideradas estatisticamente significantes ($p < 0,05$). As análises foram realizadas no *software* Stata 12.

Por mais que não se tenha contato direto com os pacientes do estudo, a base de dados contém informação individual de cada pessoa notificada. Assim, o projeto foi encaminhado para apreciação ética da Universidade Estadual do Ceará e aprovado conforme protocolo nº 2.687.046/2018. Reitera-se que no

momento da coleta da base de dados, o pesquisador, juntamente com o Núcleo de Vigilância da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, removeu quaisquer atributos que identificavam os participantes, como nome, dados da mãe e endereço.

Resultados

Dos 74.006 casos que fizeram parte do estudo, observou-se prevalência de 0,5% (n=388) de resistência medicamentosa. A idade mediana de todos os casos foi de 38 (IIQ: 26 – 52) anos e de 40,5 (IIQ: 30 – 51) anos para os casos com TB drogarresistente. Em ambos os sexos, 0,5% dos casos apresentaram resistência medicamentosa. Observou-se que 1,0% (n=50/4.962) da raça preta desenvolveu TB drogarresistente e 1,2% dos indígenas (n=3/254) apresentou esta forma da doença. Quanto à escolaridade, 1,0% das pessoas com ensino superior incompleto (n=5/515) e 0,9% dos com ensino fundamental I incompleto (n=34/3.679) apresentaram resistência

medicamentosa. Em relação à zona de moradia, 0,5% dos que viviam em zona urbana desenvolveram TB drogarresistente (n=45/10.826) (Tabela 1). As variáveis idade, raça/cor e escolaridade apresentaram associações significantes com a TB drogarresistente (p<0,05).

Dentre as principais características clínico-epidemiológicas, observou-se que 1,9% dos casos de recidiva (n=93/5.028), 1,2% dos reingressos pós-abandono (n=50/4.302) e 0,6% dos casos de TB mista (n=8/1.272) desenvolveram resistência medicamentosa. Dos casos que apresentavam cultura de escarro positiva, 2,5% (n=190/7.443) demonstraram resistência e nos que eram soropositivos, 0,5% (n=21/3.953) apresentou esse padrão. Quando álcool-tras, a TB drogarresistente se manifestou em 0,8% (n=79/9.414) dos casos. Ressalta-se diferença nos valores de HIV positivos e Aids, principalmente por diferenças na notificação de ambos achados. As variáveis clínico-epidemiológicas, exceto a Aids (p=0,430), foram estatisticamente significantes para TB drogarresistente (p<0,05) (Tabela 2).

Tabela 1 – Características sociodemográficas de pacientes com tuberculose drogarresistente. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Variáveis	Tuberculose drogarresistente			p-valor*
	Total	Sim (%)	Não (%)	
Idade (mediana)	38 (26 – 52)	40,5(30-51)	38 (26 – 52)	0,040
Sexo (n=73.984)				0,960
Feminino	27.447(37,1)	144 (0,5)	27.303(99,5)	
Masculino	46.537(62,9)	243 (0,5)	46.294(99,5)	
Raça/Cor (n=58.941)				<0,001
Branca	10.231(17,4)	34 (0,3)	10.197(99,7)	
Preta	4.962 (8,4)	50 (1,0)	4.912 (99,0)	
Amarela	726 (1,2)	3 (0,4)	723 (99,6)	
Parda	42.768(72,6)	248 (0,6)	42.520(99,4)	
Indígena	254 (0,4)	3 (1,2)	251 (98,8)	
Escolaridade (n=53.213)				0,020
Analfabeto	9.890 (18,6)	46 (0,5)	9.844 (99,5)	
Fundamental I incompleto	12.411(23,3)	75 (0,6)	12.336(99,4)	
Fundamental I completo	3.679 (6,9)	34 (0,9)	3.645 (99,1)	
Fundamental II incompleto	13.439 (25,3)	73 (0,5)	13.366(99,5)	
Fundamental II completo	3.060 (5,7)	18 (0,6)	3.042 (99,4)	
Ensino médio incompleto	5.110 (9,6)	23 (0,5)	5.087 (99,5)	
Ensino médio completo	3.673 (6,9)	19 (0,5)	3.654 (99,5)	
Ensino superior incompleto	515 (1,0)	5 (1,0)	510 (99,0)	
Ensino superior completo	1.436 (2,7)	5 (0,3)	1.431 (99,7)	
Zona de moradia (n=71.536)				0,370
Urbana	60.235 (84,2)	315 (0,5)	59.920 (99,5)	
Rural	10.826 (15,1)	45 (0,4)	10.781 (99,9)	
Periurbana	475 (0,7)	2 (0,4)	473 (99,6)	

*Teste Qui-quadrado

Tabela 2 – Características clínico-laboratoriais de pacientes com tuberculose drogarresistente. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Variáveis	Tuberculose drogarresistente			p*
	Total	Sim (%)	Não (%)	
Tipo de entrada (n=73.944)				<0,001
Caso novo	60.614 (82,0)	210 (0,4)	60.404(99,6)	
Recidiva	5.028 (6,8)	93 (1,9)	4.935 (98,1)	
Reingresso pós-abandono	4.302 (5,8)	50 (1,2)	4.252 (98,8)	
Não sabe	843 (1,1)	5 (0,6)	838 (99,4)	
Transferência	3.157(4,3)	30 (1,0)	3.127 (99,0)	
Forma da doença (n=73.988)				<0,001
Pulmonar	64.524(87,2)	364 (0,6)	64.160(99,4)	
Extrapulmonar	8.192 (11,1)	16 (0,2)	8.176 (99,8)	
Mista	1.272 (1,7)	8 (0,6)	1.264 (99,4)	
Baciloscopia de escarro (n=73.988)				<0,001
Positiva	43.539 (58,8)	285 (0,7)	43.254 (99,3)	
Negativa	14.495 (15,6)	43 (0,3)	14.452 (99,7)	
Não realizada	15.364 (20,8)	50 (0,3)	15.314 (99,7)	
Não se aplica	590 (0,8)	10 (1,7)	580 (98,3)	
Cultura de escarro (n=73.988)				<0,001
Positiva	7.443 (10,1)	190 (2,5)	7.253 (97,5)	
Negativa	4.036 (5,5)	19 (0,5)	4.017 (99,5)	
Não realizada	2.466 (3,3)	16 (0,6)	2.450 (99,4)	
Não se aplica	60.043 (81,1)	163 (0,3)	59.880 (99,7)	
Vírus da Imunodeficiência Humana (n=74.005)				<0,001
Positivo	3.953 (5,3)	21 (0,5)	3.932 (99,5)	
Negativo	26.233 (35,5)	221 (0,8)	26.012 (99,2)	
Em andamento	2.549 (3,4)	12 (0,5)	2.537 (99,5)	
Não realizado	41.270 (55,8)	134 (0,3)	41.136 (99,7)	
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (n=40.787)				0,430
Sim	3.428 (8,4)	19 (0,6)	3.409 (99,4)	
Não	37.359 (91,6)	250 (0,7)	37.109 (99,3)	
Alcoolismo (n=46.531)				0,004
Sim	9.414 (20,2)	79 (0,8)	9.335 (99,2)	
Não	37.117 (79,8)	215 (0,6)	36.902 (99,4)	
Tratamento supervisionado (n=54.789)				0,012
Sim	33.630 (55,3)	178 (0,5)	33.452 (99,5)	
Não	27.159 (44,7)	106 (0,4)	27.053 (99,6)	

*Teste Qui-quadrado

As variáveis que apresentaram $p < 0,20$ nos testes bivariados foram inseridas em um modelo multivariado inicial, o qual foi ajustado para idade (contínua), sexo e escolaridade. No modelo final, ob-

servou-se maior prevalência de TB drogarresistente quando o caso é notificado como recidiva (RP=4,66; IC: 3,61–6,00), reingresso pós-abandono (RP=2,38; IC95%: 1,69–3,34) e transferência (RP: 2,35; IC95%: 1,61–3,44). Também, constatou-se aumento na resistência em 53,0%, quando a baciloscopia de escarro foi positiva (IC9%: 1,13–2,08); e, em 6,5 vezes, mediante a cultura de escarro positiva (IC9%: 5,22–8,11). Resultado intrigante foi verificado para o teste de HIV, em que se identificou redução de 45,0% (IC95%: 0,44–0,70) na resistência, quando ele não foi realizado. Além disso, verificou-se que, quando ajustados, as formas da doença, o alcoolismo e o tratamento supervisionado perderam os respectivos efeitos (Tabela 3).

Tabela 3 – Modelo de regressão de Poisson robusta ajustado para idade (contínua), sexo e escolaridade para estimar as razões de prevalência dos fatores associados à tuberculose drogarresistente. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Variáveis	Modelo inicial	p*	Modelo final	p*
	RP (IC95%)		RPA (IC95%)	
Tipo de entrada				
Caso novo	1	-	1	-
Recidiva	5,29 (4,15 – 6,73)	<0,001	4,66 (3,61 – 6,00)	<0,001
Reingresso pós-abandono	3,32 (2,44 – 4,51)	<0,001	2,38 (1,69 – 3,34)	<0,001
Transferência	2,71 (1,86 – 3,97)	<0,001	2,35 (1,61 – 3,44)	<0,001
Forma da doença				
Pulmonar	1	-	-	-
Extrapulmonar	0,34 (0,21 – 0,57)	<0,001	-	-
Mista	1,11 (0,55 – 2,24)	0,760	-	-
Baciloscopia de escarro				
Positiva	1,86 (1,39 – 2,50)	<0,001	1,53 (1,13 – 2,08)	0,006
Negativa	1	-	1	-
Não realizada	0,93 (0,63 – 1,36)	0,697	1,12 (0,74 – 1,70)	0,585
Cultura de escarro				
Positiva	8,98 (7,34 – 11,0)	<0,001	6,50 (5,22 – 8,11)	<0,001
Negativa	1	-	1	-
Não realizada	2,28 (1,37 – 3,80)	0,001	2,41 (1,44 – 4,04)	0,001
Vírus da Imunodeficiência Humana				
Positivo	0,63 (0,40 – 0,98)	0,043	0,76 (0,49 – 1,17)	0,214
Negativo	1	-	1	-
Em andamento	0,55 (0,31 – 0,99)	0,049	0,65 (0,34 – 1,23)	0,183
Não realizado	0,38 (0,31 – 0,74)	<0,001	0,55 (0,44 – 0,70)	<0,001
Alcoolismo	1,44 (1,12 – 1,87)	0,005	-	-
Tratamento supervisionado	1,35 (1,07 – 1,72)	0,013	-	-

*p-valor referente a regressão de Poisson robusta; RP: Razão de Prevalência; RPA: Razão de Prevalência Ajustada; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

Discussão

A principal limitação desta pesquisa está no uso de dados secundários provenientes das fichas de notificação da tuberculose, pois diversas variáveis não estavam completamente preenchidas e não puderam ser utilizadas no estudo. Também, é limitado inferir somente associações e não causalidade. Outra limitação se faz em relação à análise ter sido realizada considerando somente o estado do Ceará, o que pode impedir generalizações para outros contextos. A mudança da ficha em 2014 pode ter provocado subestimação da verdadeira prevalência da doença. Por fim, o recorte temporal até 2017 pode dificultar a identificação da real prevalência da drogaresistência da TB. Entretanto, a temática estudada e o número de notificações e anos utilizados sustentam os resultados da pesquisa.

Este estudo mostra os fatores associados a formas resistentes à medicação padrão para o tratamento da doença. Desta forma, entende-se que ela ocorre de forma cíclica, pois o indivíduo faz uso de antibióticos que eliminam grande parcela dos bacilos e, quando o tratamento é suspenso, há crescimento de novos micro-organismos. Assim, esse ciclo favorece a mutação na bactéria, gerando novas cepas resistentes⁽¹¹⁾.

Embora a prevalência de resistência encontrada neste estudo seja baixa, estudos internacionais mostram países com realidades diferentes da brasileira. Por exemplo, no Paquistão, estimou-se que 11,5% dos casos apresentavam pelo menos algum tipo de resistência medicamentosa⁽¹²⁾, o que mostra realidade cerca de 20 vezes maior que a cearense. Ao corroborar esses achados, modelos matemáticos de estimação epidemiológica apontam que casos de TB multidrogarresistente e de TB extensivamente resistente tendem a crescer ao longo dos anos, mesmo com ações programáticas de gerenciamento dos casos com adesão ao tratamento e tomada de medicações⁽¹³⁾. Desta forma, entende-se que a problemática perpassa determinantes que vão além do biológico ou institucional, outros fatores podem estar relacionados com o aumento da TB drogaresistente no mundo.

Além disso, um dos achados mais importantes desta pesquisa foi a de que formas de entrada diferentes de caso novo (retratamentos) contribuem significativamente para a tuberculose apresentar formas resistentes. De forma semelhante, estudo realizado na Região Sudeste do Brasil identificou que a recidiva aumenta as chances de resistência em 7,72 vezes e o reingresso pós-abandono, em 3,91 vezes⁽¹⁴⁾.

Assim, enfatiza-se a importância do acompanhamento do tratamento da doença, principalmente no momento da administração da medicação. Neste sentido, o tratamento diretamente observado é apontado como estratégia fundamental, a fim de reduzir o risco de resistência e aumentar a possibilidade de cura. Juntamente a ele, o aconselhamento, a educação em saúde e a distribuição de incentivos são apontados como fatores que influenciam a adesão ao tratamento⁽¹⁵⁾.

Assim, a adesão ou perda de acompanhamento de pacientes fazendo tratamento para TB drogaresistente ocorre por meio das medicações (duração do tratamento, seus efeitos adversos, número de medicações e dor causada pelos injetáveis), dos serviços (conflito entre trabalho e centros de tratamento, comportamento dos profissionais, aconselhamento insuficiente e acesso), dos fatores socioeconômicos (estigma, suporte familiar e social escassos, desemprego e problemas financeiros) e do próprio paciente (pouca consciência do seu estado de saúde, mitos sobre a doença, alcoolismo e problemas de confidencialidade)⁽¹⁶⁾. Portanto, programas de acompanhamento devem também visar ao fortalecimento de abordagem além da farmacológica.

Outras estratégias também podem ser usadas a curto, médio e longo prazo. Dentre as estratégias a curto prazo, cita-se o aumento da oferta de exames de sensibilidade com diagnóstico preciso de formas resistentes e medidas de prevenção, como vacinação e tratamento de infecção latente por TB. A médio e longo prazo, necessita-se de desenvolvimento de novos testes diagnósticos e drogas menos tóxicas, que possibilitem tratamentos que sejam mais curtos e

eficazes^(1,17). Além disso, destaca-se a importância de parcerias com o setor privado, a fim de determinar a real magnitude da doença e reduzir os possíveis vieses que dados de serviços públicos possam apresentar⁽¹⁸⁾.

Em relação aos exames diagnósticos, identificou-se divergência entre os achados deste estudo e os encontrados na literatura quanto à relação existente entre o HIV e o risco de TB drogarresistente⁽¹⁹⁾. Em escala global, esta relação continua inconsistente⁽²⁰⁾. Pode-se supor que a testagem esteja sendo realizada somente em pessoas que entrem como caso novo ou que as pessoas que evoluam para TB drogarresistente já tenham o estado sorológico conhecido. Dentre outras explicações, acredita-se que essa variável esteja causando confusão ou interação entre variáveis. De toda forma, enfatiza-se a importância que a coinfeção TB-HIV possui para a saúde pública e que a realização do exame é relevante.

Além disso, revisão sistemática evidenciou que pessoas com TB-HIV podem experimentar menos efeitos adversos do que pessoas somente com TB. Tal afirmação foi justificada devido à existência de maiores taxas de mortalidade entre as pessoas coinfectadas, não havendo tempo suficiente para qualquer efeito adverso aparecer. Entretanto, quando a pessoa possui diagnóstico recente de HIV, o risco para apresentar efeitos adversos é aumentado⁽²⁰⁾.

Conclusão

Este estudo estimou prevalência de tuberculose drogarresistente no Ceará menor do que a média nacional e de outros países. Identificaram-se fatores associados ao aumento da prevalência desse evento, principalmente ligados aos retratamentos e ao resultado positivo da baciloscopia e cultura de escarro. Portanto, medidas que apoiem o tratamento com uso diário de medicações, rastreamento de possíveis falhas, suporte social adequado e realização de exames em tempo hábil são vitais, para que haja rompimento da linha de resistência bacteriana.

Agradecimentos

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela bolsa de mestrado a George Jó Bezerra Sousa.

Colaborações

Sousa GJB, Maranhão TA e Pereira MLD contribuíram para a concepção, delineamento do estudo, análise, interpretação dos dados e redação do artigo. Leitão TMJS, Moreira TMM e Souza JT colaboraram com revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. Todos os autores cooperaram para a aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Barreira D. The challenges to eliminating tuberculosis in Brazil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018; 27(1):e00100009. doi: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000100009>
2. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017; 49(3):1602308. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. 2021 [cited June 6, 2021]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. Manson AL, Cohen KA, Abeel T, Desjardins C, Armstrong D, Barry CE, et al. Genomic analysis of globally diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains provides insights into the emergence and spread of multidrug resistance. *Nat Genet*. 2017; 49(3):395-402. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3767>
5. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(4):291-360. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6)

6. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2017; 95(8):584-93. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.17.193375>
7. Ministério da Saúde (BR). Tuberculose [Internet]. 2021 [cited July 4, 2021]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/mar-co/24/boletim-tuberculose-2021_24.03
8. Snyder RE, Marlow MA, Phuphanich ME, Riley LW, Maciel EL. Risk factors for differential outcome following directly observed treatment (DOT) of slum and non-slum tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:494. doi: <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1835-1>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil – Ceará. 2019 [Internet]. 2019 [cited Mar 27, 2021]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/panorama>
10. Ministério da Saúde (BR). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. 2019 [cited Mar 27, 2021]. Available from: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
11. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, Mahomed S, Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(5):1138-51. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx506>
12. Ullah I, Javaid A, Tahir Z, Ullah O, Shah AA, Hasan F, et al. Pattern of drug resistance and risk factors associated with development of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Pakistan. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0147529. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147529>
13. Sharma A, Hill A, Kurbatova E, Van der Walt M, Kvasnovsky C, Tupasi TE, et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modeling study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(7):707-15. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30247-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30247-5)
14. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VV, Dalcolmo MP, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51:41. doi: <http://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006688>
15. Müller AM, Osório CS, Silva DR, Sbruzzi G, Tarso P, Dalcin R. Interventions to improve adherence to tuberculosis treatment: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(7):731-40. doi: <https://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0596>
16. Ferreira KR, Orlandi GM, Silva TC, Bertolozzi MR, França FOS, Bender A. Representations on adherence to the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Rev Esc Enferm USP.* 2018; 52:e03412. doi: <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2018010303412>
17. Schito M, Hanna D, Zumla A. Tuberculosis eradication versus control. *Int J Infect Dis.* 2017; 56:10-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.007>
18. Zignol M, Dean AS, Falzon D, Van Gemert W, Wright A, Van Deun A, et al. Twenty years of global surveillance of antituberculosis-drug resistance. *N Engl J Med.* 2016; 375(11):1081-9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1512438>
19. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huaman MA, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, risk factors, and treatment outcomes of isoniazid- and rifampicin-mono-resistant pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One.* 2016; 11(4):e0152933. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152933>
20. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(7):1871-9. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx107>



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons