

Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo

Epidemiological Profile of Multidrug-Resistant Tuberculosis cases in Espírito Santo

Rafael da Cruz Araújo Vieira^{1,2}

Geisa Fregona¹

Moisés Palaci²

Reynaldo Dietze²

Ethel Leonor Noia Maciel^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva / UFES

²Núcleo de Doenças Infecciosas / UFES

Resumo

Estudo retrospectivo de perfil dos casos de TBMR do Espírito Santo, entre 2000 e 2004. Identificou-se 61 pacientes com TBMR, sendo a amostra composta por 57 casos, que tiveram seus prontuários revisados para obtenção das variáveis estudadas. Estimou-se como prevalência para a TBMR combinada 0,87% (0,66 – 1,13; IC95%). O teste anti-HIV foi feito em 78,9% dos casos, sendo 11,1% positivos. Investigando co-morbidades, destacaram-se etilismo e tabagismo. Encontrou-se 11 casos de resistência primária (RI) e 46 de resistência adquirida (RA), com média de $2,3 \pm 1,3$ tratamentos anteriores. Em 35,1% dos casos houve relato de contato prévio conhecido com doente de tuberculose, enquanto em 67,9% não houve ou nega-se ter havido. Dez pacientes (17,5%) foram tratados com o esquema de 1ª linha, 18 (31,6%) com o de 2ª linha e 27 (47,4%) com o de 3ª linha. Dezoito (31,6%) tiveram tratamento auto-administrado, e 39 (68,4%) supervisionado. Quanto ao desfecho, houve cura em 33 casos (71,7%), abandono em 7 (15,2%) e óbito em 5 (10,9%), 1 caso de falência e 11 (19,3%) estão em tratamento. Dos 10 casos encerrados de RI, 80% (8/10) foram curados, contra 69,4% (25/36) dos casos de RA. Concluímos que a prevalência de TBMR é baixa no ES. A cura foi alcançada em 70% dos casos. As co-morbidades podem ser importante fator interveniente para um desfecho satisfatório do tratamento. Os resultados enfatizam a necessidade de busca, diagnóstico e realização de TSA para identificação da RI e a supervisão do tratamento de todos os casos de tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a múltiplas drogas. Vigilância Epidemiológica. Perfis epidemiológicos.

Correspondência: Rafael Vieira, Núcleo de Doenças Infecciosas – NDI/UFES, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe – Vitória/ES, CEP 29043-900, E-mail: rcavieira@ndi.ufes.br

Abstract

This is a retrospective profile study of MRTB cases in Espírito Santo, between 2000 and 2004. Sixty-one patients were identified as MRTB, in a sample of 57 cases. All clinical charts of these cases were reviewed for the variables studied. The combined prevalence of MRTB was estimated as 0.87% (0.66 – 1.13; 95% CI). Anti-HIV tests were performed in 78.9% of cases, yielding 5 (11.1%) positive results. Regarding co-morbidity, alcoholism and smoking have a special importance. 11 cases (19.3%) of primary resistance (IR) were found, while 46 (80.7%) were cases of acquired resistance (AR), with an average of 2.3 ± 1.3 previous treatments. 35.1% of the cases informed a known previous contact with a person with tuberculosis, while for 67.9%, the contact was denied or was not the case. 10 patients (17.5%) had been treated with a 1st line regimen, 18 (31.6%) with a 2nd line one, and 27 (47.4%) with 3rd line. Eighteen (31.6%) had had self-administered treatment, while 39 (68.4%) had undergone supervised treatment. Outcome for 33 cases (71.7%) was cure, abandon for 7 (15.2%) and death for 5 (10.9%); there was one case of treatment failure and 11 (19.3%) were still in treatment. Of the 10 cases of IR with a defined outcome, 80% (8/10) were cured, against 69.4% (25/36) of AR cases. We concluded that the prevalence of MRTB is low in the state of Espírito Santo. Cure was reached in about 70% of all treatments. Associated co-morbidity can be a major drawback for satisfactory treatment outcome. Our results emphasize the need for case finding, search, diagnosis and performance of SAT for the identification of IR and implementation of supervised treatment for all tuberculosis cases.

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis. Epidemiological Surveillance. Epidemiological profiles.

Introdução

A ocorrência de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resistentes às drogas de primeira escolha para o tratamento da tuberculose não é um fenômeno recente, havendo relatos já na década de 50, quando surgiram os primeiros fármacos ativos contra o bacilo^{1,2}.

O processo biológico de surgimento de cepas resistentes ocorre de forma aleatória em colônias de Mtb com elevado número de organismos, independentemente da presença de drogas. Contudo, esta resistência adquirida garante vantagens destes organismos mutantes sobre os demais da colônia, uma vez que, durante um tratamento farmacológico inadequado, terão a capacidade de sobreviver e superar em número a cepa predominante na lesão. Infecções causadas por colônias de bacilos mutantes dão origem à tuberculose multirresistente a drogas (TBMR)³.

Tratamentos farmacológicos que não garantam a esterilização da lesão propiciam a ocorrência de um fenômeno conhecido como *pressão de drogas*, através do qual são selecionadas eventuais cepas resistentes a um determinado antibiótico, produzindo novos casos de TBMR⁴. Por fim, destaca-se a dificuldade de se detectar a resistência inicial a drogas, devido à não-realização do Teste de Sensibilidade a Drogas (TSA) para casos suspeitos, como os pacientes contatos ou HIV positivos. Isto conduz a tratamentos inadequados dos portadores de TBMR, levando a um aumento no tempo de disseminação de bacilos resistentes na comunidade^{3,5}.

O desenvolvimento da epidemia de TBMR está também associado às falhas nos sistemas de saúde e em seus programas de controle da tuberculose⁶⁻⁸. Podemos identificar algumas formas básicas de como a ineficiência dos serviços de saúde corroboram com o incremento da TBMR. A primeira seria a incapacidade de detectar, com rapidez, novos casos de tuberculose. Quanto maior o tempo de doença sem tratamento e da lesão gerada, maior a possibilidade de indivi-

duos que já apresentem cepas resistentes a uma droga tornarem-se *locus* de surgimento de bacilos multirresistentes. Outra via seria a ocorrência de tratamentos com desfechos desfavoráveis, como abandono e falência.

Com o avanço da epidemia de tuberculose por todo o mundo, a TBMR vem se revelando um importante problema de saúde pública, tanto por sua magnitude como pelas dificuldades que acrescentam ao controle da doença⁹. Em algumas regiões, como leste europeu e Rússia, Argentina e República Dominicana, a situação já se tornou crítica. Uma vez que o tratamento torna-se mais caro e difícil, os sistemas de saúde destas regiões vêm sofrendo grande pressão por esta nova demanda⁵.

No Brasil, a questão da TBMR concentra-se menos em seu tamanho e mais no seu potencial de disseminação. Isso porque, apesar de ainda apresentarmos uma prevalência pequena^{7,10}, o surgimento de novos casos de TBMR está fortemente relacionado com a dificuldade dos sistemas públicos de saúde em promover um controle efetivo dos novos casos de tuberculose⁷.

Assim como os inquéritos de prevalência da resistência, os estudos de perfil de casos constituem uma importante ferramenta para o monitoramento da qualidade dos serviços prestados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através dos Programas de Controle da Tuberculose (PCT), além de permitir uma melhor determinação das regiões onde o problema se apresenta com maior gravidade, indicando as medidas mais adequadas ao seu efetivo enfrentamento^{7,10}. No Espírito Santo, não há estudos desta natureza. Neste sentido, o trabalho buscou traçar um perfil epidemiológico dos casos de TBMR no Estado, investigando variáveis que se mostrem associadas e o desfecho observado para estes casos, como papel integrante de uma Vigilância em Saúde capaz de oferecer novas informações ao controle da tuberculose.

Métodos

Este é um estudo de perfil retrospectivo dos casos de tuberculose multirresistentes

identificados através de TSA realizados no Laboratório Central do Espírito Santo (LACEN/SESA-ES) e no Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI/UFES), entre 2000 e 2004. Estes serviços são os únicos do Estado que oferecem o TSA em suas rotinas, sendo a referência para todos os municípios do Espírito Santo.

O Estado, com seus 78 municípios, apresentava em 2003 uma população de 3.295.805 habitantes, tendo notificado 1.312 casos novos de tuberculose. Isto perfaz uma incidência anual de 39,81 novos casos / 100.00 habitantes, sendo esta muito próxima à taxa nacional (40,76 novos casos / 100.00 habitantes). [Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN]

No período do nosso estudo, os dois laboratórios que realizam TSA já se encontravam interligados através de uma rede de computadores, administrada pelo NDI/UFES, através do software TB Notes, que possibilitou a geração de um banco de dados comum com todos estes resultados, os quais foram consultados para definição da nossa população de estudo.

Para este trabalho foram definidos como casos de TBMR aqueles indivíduos que apresentaram ao menos uma cultura de qualquer espécime clínico onde foram identificadas cepas de *M. tuberculosis* resistentes a Isoniazida e Rifampicina, através de um TSA, residentes no Espírito Santo quando da realização do exame. Este critério segue a definição internacionalmente aceita para TBMR, preconizada pela Organização Mundial da Saúde¹⁰. Contudo, vale ressaltar que o Brasil adota uma definição diferenciada, sendo necessária para a caracterização de TBMR a observação de resistência a, pelo menos, mais uma droga¹¹.

A partir da criação de uma lista de casos, estes foram identificados e todos os seus prontuários e registros médicos foram localizados nos serviços de saúde do Estado, em especial os Programas de Controle da Tuberculose. O TSA indicativo de TBMR considerado para o estudo foi aquele que definiu a conduta terapêutica do último

tratamento, sendo então possível realizar a revisão, de onde obtivemos os dados necessários para a caracterização das variáveis escolhidas.

Um formulário fechado foi utilizado pelos pesquisadores para a coleta de dados. Nele estavam contidas variáveis para identificação da fonte de dados, identificação do paciente, variáveis sociodemográficas, informações clínicas e epidemiológicas relacionadas com o último tratamento do paciente e informações sobre o seu desfecho.

Todo o material produzido deu origem a um banco de dados, que foi armazenado e trabalhado no software Microsoft Office Excel. A sumarização dos dados foi realizada através do software STATA 9.0.

Como é inerente aos estudos retrospectivos, o rastreamento de dados em registros médicos, não-padronizados, dos relatos de casos de tuberculose multirresistente, pode inserir vieses de informação ao estudo. A minimização desta limitação foi buscada pela minuciosa avaliação dos registros, incluindo outras bases de dados, como registros hospitalares e do SINAN.

Resultados

No período de estudo foram notificados no Estado 6.525 novos casos de tuberculose residentes no Espírito Santo. [Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN]. Pudemos então estimar como prevalência para a TBMR combinada no Estado uma taxa de 0,87% (IC95% 0,66 – 1,13).

Através do banco de dados com os resultados laboratoriais, foram realizadas no período cerca de 56.969 culturas, sendo 3.844 culturas positivas, onde o *M. tuberculosis* foi identificado. O TSA para determinação da susceptibilidade a, pelo menos, Isoniazida (INH) e Rifampicina (RMP) foi realizado em 25,5% (979/3.844) delas. A resistência a INH e a RMP associada foi detectada em 110/979 amostras (11,2%).

Foram então identificados 61 pacientes que cumpriram o critério de TBMR definido pela OMS. Destes, 4 foram excluí-

dos da amostra: 3 por falta de acesso aos prontuários e 1 por se tratar de contaminação intralaboratorial, confirmado por técnicas de biologia molecular - RFLP. Assim, a amostra desse estudo é composta pelos 57 casos de TBMR diagnosticados no período de 2000 a 2004 no Espírito Santo, conforme critério da OMS, que representam 95% da população-alvo total (57/60).

Em relação aos dados sociodemográficos encontramos 40 pacientes do sexo masculino (70,2%) e 17 do sexo feminino (29,8%). A idade variou entre 2 e 72 anos, com uma média de $36,4 \pm 13,2$. Destes, 71,9% dos casos possuíam idade entre 20-50 anos. A idade média dos homens (39,8 anos) foi superior à média feminina (25,8 anos). Trinta e cinco por cento (20) eram brancos enquanto 59,6% (34) foram definidos pelo serviço de saúde como não-brancos e 3 como ignorados. Quanto à escolaridade, 39 (68,4%) não tiveram registro; dos 18 com nível de escolaridade definido, 12/18 (66,7%) tinham pelo menos o 1º grau e 6/18 (33,3%) tinham o 2º grau ou superior.

Com referência aos dados clínico-epidemiológicos encontramos em 100% dos casos a forma pulmonar, com diagnóstico por baciloscopia e/ou cultura. Houve 1 caso de cultura de lavado gástrico e outro de cultura através de lavado bronco-alveolar, sendo os demais por amostras de escarro. Em 4 casos, além da pulmonar, havia outra localização de instalação da doença. O exame radiológico foi realizado em 54 dos 57 casos (94,7%), o que permitiu avaliar que, destes, 42 (77,8%) eram cavitários, 11 (20,4%) não-cavitários e 1 (1,8%) normal. A testagem para anti-HIV foi realizada em 45 (78,9%) dos casos, sendo 5 (11,1%) positivos e 40 (88,9%) negativos. Quando investigado para comorbidades, o etilismo e o tabagismo apresentaram maior destaque, sendo que a informação sobre esta variável não estava disponível em 26,3% (15/57) registros. O etilismo foi relatado em 59,5% dos pacientes (25/42). Igual proporção foi observada para o tabagismo. Dezenove por cento dos casos (8/42) eram usuários de drogas ilícitas e 4/42 tinham critérios para serem notifica-

dos como casos de AIDS. Outras co-morbidades foram encontradas em 6/42 (14,3%) casos. (Tabela 1)

Neste trabalho foram definidos como TBMR primária aqueles casos onde o paciente não apresenta história ou antecedentes de tratamento anti-TB e teve durante o primeiro tratamento um TSA concluído, encontrando-se assim 11 (19,3%) casos de resistentes iniciais. Tendo como TBMR adquirida aqueles que já possuíam relato de uso de drogas anti-TB por mais

de 30 dias¹², foram detectados 46 pacientes (80,7%)^{8,13}. (Tabela 2)

Em relação à existência ou não de contato prévio conhecido com doente de tuberculose, 35,1% (20/57) da nossa amostra teve relatado contato conhecido, enquanto 67,9% (37) não tiveram relato ou negam contato prévio. Para os pacientes com resistência adquirida, a média de tratamentos anteriores foi de $2,26 \pm 1,32$, variando de 1 a 6 tratamentos anteriores registrados em prontuário. Para descrição dos trata-

Tabela 1 – Aspectos Clínicos dos casos de TBMR do Espírito Santo, 2000 - 2004

Table 1 – Clinical Profile of patients with MDR -TB in the State of Espírito Santo, 2000 – 2004

Variáveis	n	%
Forma Clínica		
Pulmonar	57	100,0 (57/57)
Pulmonar + Extrapulmonar	4	7,4 (4/57)
Exame Radiológico		
Cavitários	42	77,8 (42/54)
Não-Cavitários	11	20,4 (11/54)
Normal	1	1,8 (1/54)
Não Realizado	3	5,3 (3/57)
Teste anti-HIV		
Positivo	5	11,1 (5/45)
Negativo	40	88,9 (40/45)
Não Realizado	12	21,0 (12/57)
Co-morbidades		
Etilismo	25	59,5 (25/42)
Tabagismo	25	59,5 (25/42)
Uso de Drogas Ilícitas	8	19,0 (8/42)
AIDS	4	9,5 (4/42)
Outras	6	14,3 (6/42)
Sem Registro	15	26,3 (15/57)

Tabela 2 – Tipo de multirresistência segundo antecedentes terapêuticos

Table 2 – Type of multi-drug resistance by previous treatment

Tipos de multirresistência	Antecedentes terapêuticos	n		%	
		n	%	n	%
Primária	Contatos de TBMR intradomiciliar	4	36,4	11	19,3
	Contatos de TBMR desconhecido	7	63,6		
Adquirida	Interrupção devido ao abandono ou seguidos períodos de irregularidade	12	26,1	46	80,7
	Recidiva após cura do E-1	8	17,4		
	Recidiva após cura do E-3	2	4,3		
	Falência tanto ao retratamento quanto ao E-3	24	52,2		
	Total				

mentos realizados, classificamos os esquemas terapêuticos de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, em esquemas de 1ª, 2ª e 3ª linhas, respectivamente: (R, H, Z e R, H, Z, E), (Z, E, S, Et) e (amicacina, clofazimina, etambutol, ofloxacina e terizidona). Com tratamento de 1ª linha foram tratados 10 pacientes (17,5%), com de 2ª linha 18 (31,6%), e com esquema de 3ª linha 27 (47,4%). Além destes, 2 pacientes receberam tratamento individualizado. Dezoito (31,6%) tiveram seu tratamento auto-administrado, enquanto 39 (68,4%) foram supervisionados por profissional de saúde ou alguém próximo ao paciente considerado como responsável por seu tratamento pelo serviço de saúde local – DOTS. Por fim, o resultado dos tratamentos teve a cura como desfecho em 33 casos (71,74%), abandono em 7 (15,21%) e óbito em 5 (10,86%), 1 caso de falência (2,17%) e 11 permanecem em tratamento. (Tabela 3)

Dos 10 pacientes que foram tratados com esquema de 1ª linha, 7 alcançaram a cura (70%), um teve encerramento por óbito e dois continuavam em tratamento ao final do estudo. Dos 7 que se curaram, 6 não tinham relato de tratamento anterior

e um obteve cura em tratamento prévio há mais de 5 anos.

A proporção de desfechos desfavoráveis, entendidos como abandono, óbito ou falência, entre aqueles indivíduos que apresentavam multirresistência secundária, 30,6% (11/36), foi maior do que entre os pacientes com TBMR primária, 20,0% (2/10).

Discussão

Recentemente, dois novos desafios têm-se apresentado ao controle efetivo da tuberculose: a pandemia da AIDS e o rápido aumento da prevalência de TBMR. Contudo, a co-infecção TB-HIV constitui efetivamente um grave problema nas regiões onde a prevalência da doença é muito elevada, como na África Sub-Saariana. Já a multirresistência às drogas já vem se fazendo notar por todo o mundo, em especial por ser inflacionada por falhas nos serviços de saúde, como relatado anteriormente. Seu monitoramento é, portanto, essencial⁹.

Ressalta-se que, nos últimos anos, o Espírito Santo vem contando com um importante reforço na rede laboratorial, o que

Tabela 3 – Aspectos Epidemiológicos dos casos de TBMR do Espírito Santo, 2000 - 2004

Table 3 – *Epidemiological Profile of patients with MDR-TB in the State of Espírito Santo, 2000 – 2004*

Variáveis	n	%
Contato Prévio		
Teve contato	20	35,09
Contato Desconhecido	37	64,91
Tratamento Recebido		
1ª Linha	10	17,54
2ª Linha	18	31,58
3ª Linha	27	47,37
Individualizado	2	3,51
Tipo de Tratamento		
Supervisionado	39	68,42
Auto-Administrado	18	31,58
Desfecho do Tratamento		
Cura	33	71,74 (33/46)
Abandono	7	15,21 (7/46)
Óbito	5	10,86 (5/46)
Falência	1	2,17 (1/46)
Em Tratamento	11	19,30 (11/57)

possibilitou a realização dos exames de baciloscopia e cultura, de forma concomitante, para o diagnóstico da tuberculose em diversas unidades do Estado, distribuídas estrategicamente nas áreas de maior contingente populacional. Entendemos assim que grande parte das indicações para a realização de cultura e TSA está sendo efetivamente realizada.

Dessa forma, o quadro epidemiológico da tuberculose no Espírito Santo muito se aproxima da média nacional¹⁴. Contudo, em relação à TBMR, a comparação torna-se mais complicada, uma vez que os únicos dados consolidados sobre a prevalência de multirresistência em nível nacional são de 1997, relativos ao Inquérito Epidemiológico da Resistência às Drogas usadas no Tratamento da Tuberculose no Brasil – IERDTB⁷, que fez parte do Global Surveillance for Antituberculosis Drug Resistance¹⁰, da Organização Mundial da Saúde e da International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Mesmo com este afastamento temporal dos dados, poderíamos observar, utilizando a estimativa realizada neste trabalho para a prevalência combinada de TBMR, que o Espírito Santo encontra-se em uma posição privilegiada em relação à média nacional, que foi de 1,3% (0,9 – 1,8), e também à grande maioria dos demais países para os quais foram levantados dados no inquérito mundial¹⁰. Em um inquérito realizado entre os anos de 1995 a 1996 no Ceará, a prevalência da TBMR combinada encontrada foi de 1,1%.¹³

São poucos os relatos acerca especificamente da multirresistência da tuberculose no Estado. Entre os anos de 94 e 98, um estudo comparou a prevalência de infecção e progressão para tuberculose ativa entre contatos domiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar bacilíferos sensíveis e resistentes às drogas. A avaliação dos 157 contatos domiciliares de 26 pacientes com TBMR e dos 251 contatos dos 52 doentes sensíveis mostrou que, apesar do maior tempo de contato entre os primeiros, o surgimento de novos casos entre os contatos não apresentou diferen-

ça significativa. Contudo, o estudo revelou que o tamanho da residência, o número de tratamentos anteriores e o tempo de surgimento do primeiro caso ativo da doença entre os contatos apresentavam diferenças significativas entre os dois grupos.

Nesse estudo foi utilizado a mesma definição de multirresistência, sendo que as características idade, sexo, uso de álcool, tabagismo e número de tratamentos anteriores foram muito próximos às encontradas em nosso estudo¹⁵.

Contudo, um estudo brasileiro mostra que, apesar de não haver associação direta entre tabagismo e etilismo e o desenvolvimento de TBMR, a associação entre estas co-morbidades e a não-adesão ao tratamento mostra-se estatisticamente significativa. A não-adesão ao tratamento é um fator sabidamente relacionado ao surgimento de multirresistência a drogas¹⁵.

Os dados sociodemográficos encontrados em nosso estudo foram concordantes com a literatura^{6,13,16,17}.

Vale ressaltar que a resistência microbiana aos fármacos antituberculose é um fenômeno há muito conhecido, remontando a década de 40, quando os primeiros medicamentos efetivos contra a doença estavam apenas surgindo¹⁸. Por conseguinte, foram elaborados testes específicos para detecção de resistência nos bacilos do *M. tuberculosis*. Estes, durante décadas, tiveram seus métodos e técnicas discutidos, e apenas no final da década de 60 foram definidos padrões reconhecidos internacionalmente. Contudo, na década de 70, diversos estudos que questionavam sua utilidade na definição do esquema terapêutico a ser adotado levaram ao consenso de que os resultados obtidos pelo teste de sensibilidade eram muito restritos quando utilizados para escolha terapêutica¹⁸. A solicitação de um TSA depende tanto do entendimento do médico quanto à necessidade, como da disponibilização do teste pelo serviço de saúde. No Espírito Santo existe facilidade de acesso a este exame.

Mais recentemente, outro estudo mostra que o valor prognóstico do TSA depen-

de da ação bactericida das drogas em uso durante a terapia sobre determinado paciente, ou seja, da resposta clínica do doente¹⁹.

Os nossos achados corroboram com o consenso acima, uma vez que 70% (7/10) dos nossos casos de TBMR primária tiveram como desfecho do seu tratamento a cura, mesmo sendo tratados com um esquema terapêutico que trazia drogas para as quais o TSA havia exibido um perfil de resistência dos bacilos.

Posteriormente, 7 pacientes foram buscados nos registros do SINAN, com o intuito de rastrear uma nova notificação no sistema de informação do Estado como caso de retratamento pós-cura. Isto não se confirmou, reforçando a hipótese de que o esquema de 1ª linha foi eficaz. As justificativas para isso ainda estão no centro de um grande debate que envolve, além da possibilidade de falhas técnicas e metodológicas na condução do TSA, questões como a ocorrência de uma infecção simultânea por cepas diferentes de *M. tuberculosis* produzindo a doença (podendo uma apresentar fenótipo multirresistente e outra fenótipo sensível)²⁰.

As discrepâncias observadas no percentual de pacientes cavitários para os encontrados em outros estudos justificam-se tanto diferenças do local onde os pacientes foram captados⁹, quanto pelo grau de resistência da TBMR desenvolvida pelo paciente⁶.

O número médio de tratamentos anteriores entre os pacientes com TBMR adquirida ($2,26 \pm 1,32$) é inferior aos achados no mesmo estado em estudos anteriores¹⁶. Compreende-se, contudo, que existem diferenças importantes entre os componentes das duas amostras. De qualquer forma, um estudo da OMS que analisou os dados individuais de inquéritos realizados em 11 países mostra que tratamentos anteriores inefetivos para tuberculose, com falhas ou abandonos, são um forte preditor para a TBMR²¹. O mesmo pode ser observado em estudos realizados no Brasil^{8,15}.

No Espírito Santo, 68,4% dos casos de

TBMR tiveram seu tratamento supervisionado. Apesar de ser uma boa cobertura em se tratando da tuberculose, como sugere o Ministério da Saúde²², no caso específico da TBMR este valor é ainda falho. Espera-se que todos os casos diagnosticados sejam acompanhados pela estratégia DOTS.

Como mostra a Tabela 3, foi alcançada a cura em cerca de 70% dos casos. Mesmo considerando que alguns esquemas terapêuticos padronizados possuem taxas de cura próximas de 50%, e as dificuldades que o tratamento da resistência oferece, este percentual está aquém do aceitável. Fatores como co-morbidades associadas podem ser um importante interveniente para um desfecho satisfatório. A mesma taxa de cura pode ser observada entre os casos tratados com esquema de 1ª linha, não sendo encontrado paralelo na literatura para avaliação deste percentual.

Observou-se neste estudo que co-morbidades (etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e outras) parecem estar associadas a um desfecho desfavorável do tratamento, como abandono, óbito e falência, embora nem todos os casos tenham sido encerrados²³. (Tabela 4)

Ao analisarmos o surgimento de casos resistentes pode-se entender que uma alta proporção de casos de TBMR adquirida reflita falhas no sistema de saúde, em especial pela sua incapacidade de levar a bom termo um tratamento, permitindo com isso a ocorrência de transmissão na comunidade. A falta de aderência ao tratamento é um complicador importante neste processo²³, estando estatisticamente relacionado a uma maior prevalência de TBMR em um estudo realizado no Brasil¹⁵.

Ainda que a associação entre o desfecho de tratamento e o perfil de sensibilidade dos casos mostre que, quanto maior o número de drogas para a qual a cepa de *M. tuberculosis* é resistente maior a possibilidade de se chegar a uma menor taxa de cura, o achado não foi conclusivo, uma vez que parte dos casos (19,30%) encontrava-se em tratamento. (Tabela 4)

Tabela 4 – Associações entre co-morbidades, multirresistência a drogas e desfecho do tratamento
Table 4 – Associations between co-morbidities, multi-drug resistance and outcome of treatment

	Cura n = 33		Desfecho Desfavorável n = 13	
Co-morbidades	n	%	N	%
Etilismo	14	42,42 (14/33)	6	46,15 (6/13)
Tabagismo	12	36,36 (12/33)	7	53,85 (7/13)
UDI*	2	6,06 (2/33)	3	23,08 (3/13)
AIDS	1	3,03 (1/33)	2	15,38 (2/13)
Multirresistência				
RH	18	54,54 (18/33)	6	46,15 (6/13)
RH + 1 droga	11	33,33 (11/33)	7	53,84 (7/13)
RH + 2 ou 3 drogas	4	12,12 (4/33)	2	15,38 (2/13)

Desfecho Desfavorável = abandono, óbito ou falência, *UDI = usuário de drogas ilícitas
 Unfavorable outcome = abandonment, death or failure, *IDU = illicit drug user

Recentemente, um estudo da OMS utilizou modelos matemáticos para demonstrar que o problema da TBMR não se deve fundamentalmente à prevalência de bacilos multirresistentes circulantes na comunidade, mas principalmente aos padrões endêmicos da tuberculose sensível que propiciam o ressurgimento e manutenção da epidemia de TBMR⁴.

Conclusão

Concluimos que a prevalência de TBMR (estimada a partir do número de casos em tratamento no período) é baixa no ES, e tanto o perfil sociodemográfico quanto os aspectos clínicos dos doentes não diferem do encontrado em outros estudos brasileiros.

Destaca-se que, no Espírito Santo, a proporção de pacientes com TBMR primária é superior à média nacional. Uma vez que a detecção da resistência primária é função da busca e pesquisa microbiológica dos casos, pode-se em grande parte creditar esta disparidade à reconhecida eficiência do Programa de Controle da Tuberculose no Estado aliado à rede laboratorial de suporte instalada no Espírito Santo, que realiza os TSA.

Ainda assim, a resistência secundária, bem como uma parcela da resistência primária, denota certa fragilidade da rede de serviços de saúde em garantir o tratamen-

to de cura dos pacientes bacilíferos na comunidade.

A presença de co-morbidades associadas, apesar de não se confirmarem como preditivas de um desfecho desfavorável para a TBMR, deve ser pensada como possíveis focos de intervenção para evitar o surgimento de novos casos de TBMR e como agravos igualmente sensíveis às ações dos serviços de saúde.

Vale salientar que os resultados dos TSA, para casos individualizados, não devem ser tomados como definidores da terapêutica, e sim como instrumentos auxiliares na tomada da decisão clínica. Entretanto, em casos de falência do tratamento medicamentoso, sua utilização ganha consistência na definição de um novo esquema de drogas.

Não resta dúvida de que o controle da tuberculose, tanto a sensível como a multirresistente, passa necessariamente para a detecção e cura dos novos casos. Ainda que a conclusão de um tratamento de TBMR de 18 meses apresente muitas dificuldades, e na ausência de novas alternativas medicamentosas hoje disponíveis, resta aos programas de controle da tuberculose implementar estratégias que acompanhem da maneira mais próxima possível o progresso da terapia.

Portanto, como componente das ações de promoção e vigilância em saúde, este

perfil dos casos enfatiza a necessidade de busca, diagnóstico e realização de TSA para identificação precoce da resistência primária e implementação da estratégia de supervisão dos tratamentos (DOTS) para todos os casos de tuberculose, por entendermos serem estas as ações mais efetivas para o controle da doença.

Referências

1. Braden CR, Onorato IM, Kent JH. Tuberculosis Epidemiology – United States. In: Rom WN, Garay S, ed. *Tuberculosis*. New York: Little, Brown and Company; 1996. p. 92-5.
2. Toman K. Quimioterapia. In: Toman K. *Tuberculosis: Detección de Casos y Quimioterapia – Preguntas e respuestas*. Washington: OPAS; 1980. p. 83-253.
3. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158-63.
4. Dye C, Espinal MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proc R Soc Lond* 2001; 268: 45-52.
5. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-303.
6. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, et al. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. *J Pneumol* 2003; 29(2): 89-97.
7. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III – Principais Resultados. *Bol Pneumol Sanit* 2003; 11(1): 76-81.
8. Fiúza de Melo FA, Afiune JB, Neto JI, et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(1): 27-34.
9. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *CID* 2003; 36(S1): S24-S30.
10. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-9. [Erratum, *N Engl J Med* 1998; 339: 139.]
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. SBPT. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30(S1): S2-S56.
12. Fiúza de Mello FA, Penteadó CB, Almeida EA, et al. Resistência pós-primária do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas antituberculosas segundo os antecedentes terapêuticos em uma unidade de referência na cidade de São Paulo. *Bol Pneumol Sanit* 2002; 10(2): 21-6.
13. Barroso EC, Rodrigues JLN, Pinheiro VGF, et al. Prevalência da tuberculose multirresistente no Estado do Ceará, 1990-1999. *J Pneumol* 2001; 27(6): 310-4.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil 2005: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
15. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4): 321-8.
16. Barroso EC, Mota RMS, Morais MFM, et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 2003; 29(6): 350-7.
17. Barroso EC, Mota RMS, Oliveira ACM, et al. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multirresistente. *J Bras Pneumol* 2004; 30(1): 46-52.
18. Chatkin JM, Chaieb JA. Utilidade dos testes de sensibilidade do bacilo da tuberculose em saúde pública. *Rev Saúde Pública* 1982; 16: 120-6.
19. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 376-9.
20. Das S, Narayanan S, Hari L, et al. Simultaneous infection with multiple strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(2): 267-70.
21. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(10): 887-93.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Centro de Referência. Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino serviço. 5. ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.
23. Rabahi MF, Rodrigues AB, Mello FQ, et al. Noncompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. *Brazilian J Infectious Diseases* 2002; 6(2):63-73.
24. World Health Organization. TB: A Global Emergency. *WHO Report on the TB Epidemic, 1994, Tuberculosis Programme*, WHO, Geneva (1994).

Recebido em: 22/08/06

Versão final reapresentada em: 13/11/06

aprovado em: 25/11/06