



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA:
ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO
TRATAMENTO**

RAYANNE OLIVEIRA CARNEIRO DO NASCIMENTO

CAMPINA GRANDE/PB

FEVEREIRO/2023

RAYANNE OLIVEIRA CARNEIRO DO NASCIMENTO

**TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA:
ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO
TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba como requisito à obtenção de título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Pública.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo.

CAMPINA GRANDE/PB

FEVEREIRO/2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

N2441 Nascimento, Rayanne Oliveira Carneiro do.
Tuberculose drogarresistente no Estado da Paraíba:
[manuscrito] : associação entre fatores clínicos e desfecho do
tratamento / Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento. - 2023.
52 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade
Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, 2023.

"Orientação : Profa. Dra. Tânia Maria Ribeiro Monteiro de
Figueiredo, Coordenação do Curso de Enfermagem - CCBS. "

1. Saúde Pública . 2. Tuberculose. 3. Epidemiologia. I.

Título

21. ed. CDD 614.542

RAYANNE OLIVEIRA CARNEIRO DO NASCIMENTO

**TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA:
ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO
TRATAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba como requisito à obtenção de título de Mestre em Saúde Pública.

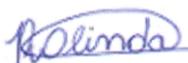
Área de concentração: Saúde Pública.

Aprovada em: 27 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo
Orientadora
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB



Prof. Dr. Ricardo Alves de Olinda
Membro Avaliador Interno
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB



Prof^a. Dr^a. Talina Carla da Silva
Membro Avaliador Externo
Universidade Estadual do Rio Grande do Norte - UERN

Aos pacientes que, através do seu processo de adoecimento e tratamento, alimentaram esta pesquisa. A estes, seus familiares e equipe multiprofissional que cooperaram com o enfrentamento da doença, dedico.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares que sempre foram alicerce para todos os passos até aqui. À minha mãe, Ana Lúcia, mulher forte, batalhadora, decidida a educar seus filhos com o melhor que pudesse proporcionar; à senhora, mainha, meu sincero reconhecimento e minha eterna gratidão, por todas as batalhas travadas até aqui, aquelas que podem ser testemunhadas por muitos e àquelas que só nós sabemos, muito obrigada. Aos meus irmãos, Lucas e Nadyelly, que em tantos momentos foram espelho, exemplo de perseverança, força e dedicação, obrigada por não medirem esforços para que tudo colaborasse à conclusão de mais esta etapa em minha vida. Ao meu esposo, Isaías Júnior, homem tão dedicado a nossa família que, dia após dia, de mãos dadas, cooperou com cada detalhe deste sonho, fazendo deste também seu; meu amor, por quantas noites precisei me ausentar para me dedicar a estudo e você sempre compreendeu este processo; obrigada por não me deixar desistir e sempre me incentivar a perseverar, obrigada por ser ombro amigo e acolhedor em tantos momentos e por vibrar comigo em cada conquista, sem você, certamente, não teria dado certo. Aos demais familiares, cunhados, sobrinhos, sogros, minha gratidão por toda compreensão, apoio e suporte.

Aos meus companheiros de turma, minha admiração, respeito e gratidão. Por cada palavra de ânimo, cada mensagem acolhedora e incentivadora, por cada suporte oferecido em dias difíceis e por dividir comigo as angústias e alegrias da realização deste sonho, agradeço. Em especial à minha amiga de turma, companheira de pesquisa e de profissão, Ana Caroline Menezes, minha gratidão; muito obrigada por tamanho companheirismo, empenho e incentivo, eu e você sabemos dos obstáculos enfrentados e lembrarei sempre do seu suporte em todos eles.

Aos meus parceiros do Grupo de Pesquisa Avaliação de Serviços de Saúde – GPASS, minha gratidão pela disponibilidade constante em colaborar com o necessário para a realização desta pesquisa.

À minha estimada orientadora, professora Tânia Ribeiro, não tenho palavras para agradecer. Há cerca de nove anos atrás me impressionei com sua destacada capacidade de lecionar e pesquisar, e isto me fez enxergar a pesquisa e à docência com outros olhos, estar caminhando ao seu lado por todos estes anos me ensinou muito. És exemplo de profissional, mulher, mãe, esposa e cidadã. Obrigada por acreditar comigo que seria possível e me dar todo suporte necessário para a realização deste sonho. Agradeço ainda por todas as palavras de incentivo e admoestação, horas dedicadas, brilhante orientação e constante disponibilidade, eu não poderia ter optado por professor melhor, estou certa disso.

Aos membros da banca avaliadora, nas pessoas de Talina Silva e Ricardo Alves, gratidão. Talina que me acolheu em nosso grupo de pesquisa há sete anos atrás com um largo sorriso e um abraço caloroso e que até então tem se mostrado sempre tão prestativa e parceira de jornada, obrigada por tamanha disponibilidade e incentivo, Deus te preserve. Ricardo, professor durante este percurso no Mestrado, prestativo, responsável e competente que tem sido um grande apoiador desta pesquisa, obrigada por cada reunião, e-mail respondido e análise realizadas, professor, que Deus o abençoe, sempre.

Aos meus irmãos em Cristo e colegas de trabalho, gratidão por todo incentivo e cada palavra de apoio em dias de desânimo.

Aos profissionais do Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba, nas pessoas de Anna Stella, Rafaella Madruga e Jaiza Almeida, minha gratidão por tamanha disponibilidade e cooperação com a realização deste estudo. Obrigada por viabilizar esta pesquisa com valorosa gentileza. Estou certa de que o trabalho desempenhado por vocês colabora de forma inestimável para a transformação de inúmeras vidas e impactam, em muito, a saúde pública do nosso estado.

Por fim, e não menos importante, pelo contrário, a base de todos os agradecimentos citados até aqui, agradeço àquele que é meu sustento diário. Ao meu Deus por inesgotável misericórdia e graça com que me permitiu suportar todas as coisas com sabedoria e discernimento, que ouviu cada oração angustiada e desesperançosa e me inundou com Sua paz constantemente. A Deus que sonda os corações, compreende perfeitamente cada medo e me assegura que tem os melhores intentos para minha vida. Certa de Seu cuidado, zelo e amor, reconheço que em mim não há condições e requisitos para adquirir título algum, e que esteja longe de meu coração a altivez por este motivo, mas que ao recebê-lo, esteja diante dos meus olhos e em minhas mãos mais uma prova de que Ele sabe, infinitamente melhor que eu, conduzir minha vida. Obrigada, Senhor, a Ti toda honra, glória, poder e domínio, pelos séculos dos séculos!

TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO

RESUMO

Caracterizada como uma doença infectocontagiosa de incidência alarmante nacional e internacionalmente, a Tuberculose continua a impactar a saúde pública há milhares de anos. Mesmo diante de um cenário onde o tratamento é disponibilizado gratuitamente e proporcione a cura mediante a realização conforme preconizado e em tempo hábil, as notificações persistem como um grave problema a ser enfrentado. A mutação dos bacilos e a consequente apresentação da doença em sua forma grave através de cepas resistentes tem agravado ainda mais a problemática que envolve a doença. O estudo tem como objetivo analisar a apresentação da Tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba no período de 2011 a 2020 a partir da associação entre fatores clínicos e o desfecho do tratamento. Trata-se de um estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa, envolvendo os 223 municípios do estado. A obtenção dos dados para o desenvolvimento do estudo se deu de forma secundária, através do banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose cedidos pela Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba, alimentados pelo Núcleo de Doenças Endêmicas. A análise dos dados foi realizada através do cruzamento dos dados clínicos das variáveis estudadas mediante a aplicação de testes estatísticos para obter a melhor compreensão de como a doença se apresenta no território paraibano no que se refere à condução do tratamento. Para análise dos desfechos, por se tratar de um estudo com mais de duas categorias, aplicou-se a regressão logística multinomial. O *software* utilizado foi o R (R CORE TEAM, 2020). Entre os casos, predominou a ocorrência da doença entre homens, pardos, com baixa escolaridade, na forma pulmonar, que não realizaram Tratamento Diferentemente Observado, notificados como caso novo e abandono, e que apresentaram abandono e tratamento completo como principais desfechos, apontando baixos índices de cura. Cinco municípios da Paraíba foram responsáveis por 97,8% dos casos notificados no período estudado, com predominância de casos resistentes a Rifampicina e de resistência adquirida. O estudo ressalta a importância da realização do tratamento à tuberculose sensível conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, tendo em vista a diminuição do surgimento de cepas resistentes e a continuidade de transmissão de bacilos mutantes e aponta para a importância da efetiva implementação das medidas de controle em busca de melhores resultados dos desfechos notificados.

Palavras-chave: Saúde Pública; Tratamento; Tuberculose.

DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE STATE OF PARAÍBA: ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL FACTORS AND TRATAMENT OUTCOME

ABSTRACT

Characterized as an infectious disease of alarming incidence nationally and internationally, Tuberculosis has continued to impact public health for thousands of years. Even in the face of a scenario where treatment is available free of charge and provides a cure by performing as recommended and in a timely manner, notifications persist as a serious problem to be faced. The mutation of the bacilli and the consequent presentation of the disease in its severe form through resistant strains has further aggravated the problem surrounding the disease. The study aims to analyze the presentation of drug-resistant Tuberculosis in the state of Paraíba in the period from 2011 to 2020 from the association between clinical factors and the outcome of the treatment. This is a retrospective analytical ecological study, with a quantitative approach, involving the 223 municipalities of the state. Obtaining data for the development of the study took place in a secondary way, through the database of the Information System of Special Tuberculosis Treatments provided by the Secretary of Health of the State of Paraíba, fed by the Center for Endemic Diseases. Data analysis was carried out by crossing the clinical data of the studied variables through the application of statistical tests to obtain a better understanding of how the disease presents itself in the territory of Paraíba with regard to the conduct of the treatment. For analysis of the outcomes, as this is a study with more than two categories, multinomial logistic regression was applied. The software used was R (R CORE TEAM, 2020). Among the cases, the occurrence of the disease predominated among men, brown, with low education, in the pulmonary form, who did not undergo Differently Observed Treatment, notified as a new case and abandonment, and who presented abandonment and complete treatment as the main outcomes, indicating low rates of cure. Five municipalities in Paraíba were responsible for 97.8% of the cases reported during the study period, with a predominance of cases resistant to Rifampicin and acquired resistance. The study highlights the importance of carrying out treatment for sensitive tuberculosis as recommended by the World Health Organization and the Ministry of Health, with a view to reducing the emergence of resistant strains and the continuity of transmission of mutant bacilli, and points to the importance of effective implementation of control measures in search of better results of reported outcomes.

Key words: Public Health; Treatment; Tuberculosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1: distribuição dos casos notificados de TB-DR entre os municípios do estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	26
Ilustração 2: frequência de padrão de resistência dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	27
Ilustração 3: frequência dos tipos de resistência dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	28
Ilustração 4: frequência de tipo de entrada dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	33
Ilustração 5: frequência dos casos de TB-DR relacionados à raça notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	34
Ilustração 6: faixa etária dos casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	34
Ilustração 7: frequência entre os sexos dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	35
Ilustração 8: níveis de escolaridade dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	35
Ilustração 9: forma clínica de TB-DR dos casos notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	36
Ilustração 10: investigação de contatos dos casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	36
Ilustração 11: realização de TDO entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	37
Ilustração 12: Frequência da situação de encerramento dos casos de TBDR notificados na Paraíba entre 2011 a 2020.....	38
Ilustração 13: realização de exame de HIV dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	39
Ilustração 14: realização de TRM entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	39
Ilustração 15: realização de baciloscopia entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	40
Ilustração 16: realização de cultura entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.....	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Definição dos padrões de resistência da TB-DR	17
Quadro 2: Grupos da classificação racional dos medicamentos antituberculostáticos para o tratamento da TB-DR	18
Quadro 3: Definição dos encerramentos dos casos de TB-DR	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
H	Isoniazida
E	Etambutol
MS	Ministério da Saúde
R	Rifampicina
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de TB
SINAN	Sistema de Informação de Agravos Notificação
SR	Sintomáticos Respiratórios
TB	Tuberculose
TB-DR	Tuberculose Drogarresistente
TB-MDR	Tuberculose Multirresistente
TB-XDR	Tuberculose com resistência extensiva
TB-RR	Tuberculose com resistência à rifampicina
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TS	Teste de Sensibilidade
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	14
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. HIPÓTESES	15
5. REFERENCIAL TEÓRICO	16
6. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	20
7. RESULTADOS	23
7.1 ARTIGO 1: TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NA PARAÍBA/BRASIL: ANÁLISE DO TIPO E PADRÃO DE RESISTÊNCIA DOS CASOS NOTIFICADOS ENTRE 2011 A 2020.....	23
7.2 ARTIGO 2: CENÁRIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ESTUDO ENTRE OS ANOS DE 2011 A 2020.....	30
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43

REFERÊNCIAS

ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de grande impacto epidemiológico global que atinge a humanidade há milhares de anos. Muito embora seja passível de cura em quase totalidade dos casos diante de um diagnóstico oportuno e um tratamento efetivo, a doença persiste como um dos principais problemas de saúde a serem enfrentados em todo o mundo. Caracterizada uma patologia de endemicidade que afeta sobretudo as populações mais vulneráveis, a tuberculose é considerada uma doença negligenciada, que está diretamente relacionada, dentre outros fatores, às condições de moradia, aglomerados urbanos, educação, idade, sexo, acesso a serviços de saúde e presença de comorbidades (ANDRADE, 2017; BRASIL, 2019a; BRASIL, 2021a; DANTAS, 2018; MENDES, 2021; VALENÇA *et al*, 2020).

Causada principalmente pelo *Mycobacterium Tuberculosis*, a TB passou por evoluções ao longo do tempo, aumentando sua virulência e capacidade de transmissão, o que permite que em menos de 24 horas a pessoa infectada na fase ativa da doença possa projetar, através das vias respiratórias, até 3,5 milhões de bacilos por meio de gotículas de saliva presentes na tosse, fala ou espirro. Os casos não diagnosticados e, conseqüentemente, não tratados mantêm a cadeia de transmissão da doença, o que configura um desafio para seu controle (BRASIL, 2018; CARVALHO FILHO, 2019).

No mundo, em 2019, cerca de dez milhões de pessoas foram contaminadas pelo bacilo e desenvolveram a doença e 1,4 milhão de pessoas morreram em decorrência dela. Deste quantitativo, neste mesmo ano, 465 mil pessoas desenvolveram a Tuberculose Drogarresistente (TB-DR), caracterizando a TB como a principal causa de morte entre as pessoas diagnosticadas com HIV devido a resistência antimicrobiana. No Brasil em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. Neste mesmo ano, a Paraíba notificou 1.107 novos casos da doença, apresentando um percentual de encerramento do tratamento por cura de 35,1% em casos de retratamento (BRASIL, 2020; BRASIL, 2021a; WHO, 2020).

Já em 2020, segundo o Ministério da Saúde (MS), cerca de 9,9 milhões de pessoas foram acometidas por tuberculose em todo o mundo, apresentando um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos a cada 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações de TB no mundo. No ano seguinte, em nosso país, foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes, destes, 841 casos foram notificados como TB-

DR. Na Paraíba, foram notificados em 2021, 1.047 novos casos de Tuberculose, atingindo um coeficiente de incidência de 25,4 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022).

Dentre as especificações realizadas pelo MS para o controle da Tuberculose estão realizar busca ativa de Sintomáticos Respiratórios (SR), realizar controle de contatos, oferecer teste anti-HIV aos doentes de TB, solicitar exames específicos para acompanhamento da doença e indicação e realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) que se configura como um elemento essencial para o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção do aparecimento de cepas resistentes aos antituberculosstáticos, o que pode acontecer em resposta ao uso inadequado de medicações, abandono do tratamento ou falhas durante a execução deste (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2020, GERMANO, 2021).

O acometimento por TB-DR pode desencadear efeitos indesejados tanto a nível clínico, relacionado ao uso de medicamentos menos eficazes, de maior toxicidade, e à maior ocorrência de efeitos adversos graves e potencialmente fatais, quanto à nível de saúde pública, uma vez que está associado à uma elevada taxa de mortalidade e um trabalho mais duradouro e oneroso para os sistemas de saúde, por este motivo, apesar das estratégias já implementadas, o crescente número de casos tem preocupado os países globalmente (BALLESTERO *et al*, 2019; GERMANO, 2021).

Muito embora o esquema medicamentoso de combate à TB esteja comumente associado ao sucesso do tratamento em casos novos, o surgimento de cepas resistentes continua a emergir o que agrava ainda mais a problemática da doença, trazendo aos gestores da saúde o reconhecimento do risco potencial de tornar ineficazes os esquemas terapêuticos disponíveis, impondo a necessidade de utilizar estratégias assistenciais adequadas para o controle da doença que vão além do tratamento medicamentoso. O desenvolvimento da TB-DR é multifatorial podendo estar relacionados à lacunas dos serviços de saúde que prestam assistência ao doente, e ao enfrentamento deste à infecção. Além da escolha do melhor esquema terapêutico, também se faz necessário ofertar acesso aos demais serviços que compreendem o acompanhamento do tratamento (BALLESTERO *et al*, 2019; GERMANO *et al*, 2021).

Segundo o MS, o desenvolvimento da TB-DR pode acontecer em dois tipos: a resistência primária e a resistência adquirida (ou secundária). A resistência primária resulta da exposição à tuberculose drogarresistente, com consequente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca antes tratadas para tuberculose, potencializada pela permanência em ambientes mal ventilados e em aglomerados de pessoas. Já a resistência adquirida acontece durante o tratamento, após a infecção por bacilo sensível, consequente ao inadequado ou

incompleto regime de tratamento para doença por medicamentos ineficazes para a cepa que o paciente apresenta, com a seleção de bacilos mutantes resistentes (BRASIL, 2019a).

Esta forma grave da doença também pode ser classificada em cinco padrões de resistência: monorresistente, polirresistente, multirresistência (TB-MDR), resistência extensiva (TB-XDR) e resistência à Rifampicina (TB-RR), para cada qual existe um esquema medicamentoso padronizado pelo MS para os perfis mais frequentemente identificados visando o uso racional de medicamentos e facilitar o manejo dos casos durante a condução do tratamento. Se configura um tratamento mais duradouro e complexo que inclui medicamentos de primeira e segunda linha, orais e injetáveis (BRASIL, 2019a; GERMANO, 2021).

Tendo em vista os dados epidemiológicos apresentados e a emergência global que se caracteriza a infecção por TB-DR, torna-se relevante a investigação da apresentação da doença a nível estadual, visto que, muito embora possua tratamento e cura, ainda apresenta alta incidência e mortalidade nacional e mundialmente, sendo importante destacar que a não implementação de medidas de controle conforme preconizadas pode acarretar na proliferação de bacilos cada vez mais resistentes, dando continuidade ao ciclo de transmissão e dificultado o controle da doença. Diante do exposto, este estudo objetiva analisar a apresentação da Tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba entre os anos de 2011 a 2020 a partir da associação entre fatores clínicos e o desfecho do tratamento, possibilitando assim, uma melhor compreensão sobre o impacto das ações de controle implementadas atualmente no estado.

2. JUSTIFICATIVA

Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento da tuberculose drogarresistente é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, entendendo que a oferta de tratamento de alta qualidade e a efetividade das ações na implementação do controle da infecção são estratégias fortalecedoras no enfrentamento desta iniquidade. O MS refere ainda ser a análise da distribuição espacial a respeito de eventos associados à saúde, uma estratégia importante para identificar seu padrão espacial de acordo com as unidades territoriais estudadas, apontando para as áreas de maior gravidade do problema, facilitando assim o planejamento de intervenções em saúde pública (BRASIL, 2019a; BRASIL. 2007).

Diante deste cenário, o desenvolvimento de pesquisas que visem compreender a apresentação da TB-DR no estado é de valiosa importância, pois, na medida em que analisamos as estratégias de controle implementadas durante o tratamento, obtemos também o resultado advindo destas diante dos desfechos notificados, possibilitando assim averiguar o impacto das ações desenvolvidas ou do não desenvolvimento destas. Além de proporcionar uma reflexão

neste sentido a partir dos resultados obtidos, pesquisas com esta finalidade contribuem diretamente para a comunidade científica, ao passo em que enriquece o conhecimento sobre o enfrentamento da doença e, acima de tudo, para a saúde pública, visto que os resultados podem embasar novas ações para o controle da doença ou aperfeiçoar as já existentes de acordo com a real necessidade.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a apresentação da Tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba no período de 2011 a 2020 a partir da associação entre fatores clínicos e o desfecho do tratamento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar o cenário clínico epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba no período estudado;
- Caracterizar os casos de tuberculose drogarresistente na Paraíba de acordo com o tipo e padrão de resistência;
- Apresentar a distribuição dos casos de tuberculose drogarresistente entre os municípios da Paraíba de acordo com as notificações realizadas;
- Investigar as estratégias de controle utilizadas no tratamento dos casos de tuberculose drogarresistente estudados;
- Analisar a possível associação entre medidas de controle e desfecho da doença.

4. HIPÓTESES

Uma vez desempenhadas conforme as recomendações do Ministério da Saúde, as ações de controle da Tuberculose podem interferir significativamente no desfecho do tratamento. Neste sentido, a rigorosa implementação das intervenções referentes à condução do tratamento da TB-DR de antemão preconizadas estão diretamente relacionadas ao êxito ou falência deste, sendo possível que, ao analisar os fatores relacionados à realização do tratamento e compará-los aos desfechos apresentados, possamos compreender o real impacto e eficácia dessas ações, proporcionando assim uma importante reflexão a respeito da melhor maneira de conduzir o tratamento tendo em vista alcançar o principal objetivo deste, a saber, a cura. Além disso, analisar geograficamente a distribuição da doença no estado pode nos trazer uma melhor compreensão de como esta se caracteriza entre a população paraibana, apontando localidades que, porventura, demandem maior intensificação das ações de controle.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

Historicamente, a Tuberculose atinge a humanidade desde a pré-história, tendo registros dos primeiros indícios feitos ainda no Egito Antigo através de vestígios encontrados em múmias datadas aproximadamente em 3.700 e 1.000 a.C. Conhecida como tísica, foi nomeada no século XIX como Peste Branca ao levar à morte milhares de pessoas em todo o mundo. Isolado para estudo por Robert Kock em 1882, o Bacilo de Kock, como era inicialmente conhecido o agente causador da Tuberculose, teve sua existência revelada (BRASIL, 2019a; VENCESLAU *et al.*, 2017).

Posteriormente denominado *Mycobacterium Tuberculosis*, o agente etiológico da TB apresenta morfologia celular em forma de bastão com respiração aeróbica obrigatória. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ligeiramente curvo, medindo de 0,5 a 3 µm, com parede celular rica em lipídios, o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (BRASIL, 2019a; VENCESLAU *et al.*, 2017).

A transmissão do *M. Tuberculosis* acontece de pessoa para pessoa a partir da eliminação e inalação dos bacilos no ambiente por uma pessoa infectada que apresenta a doença nas formas pulmonar ou laríngea, podendo acontecer por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. Pessoas denominadas “bacilíferas”, ou seja, que apresentam baciloscopia positiva no escarro, apresentam maior capacidade de transmissão, muito embora pessoas com outros exames bacteriológicos como cultura e Teste Rápido Molecular da Tuberculose (TRM-TB) também possam transmiti-la (BRASIL, 2019a; SILVA *et al.*, 2020).

A tuberculose pode se apresentar de diversas formas pela possibilidade de acometer uma série de órgãos e sistemas, entretanto, por se tratar da forma mais frequente, a TB pulmonar é também a mais relevante para a saúde pública, sendo então a grande responsável pela cadeia de transmissão. A manifestação dos sinais e sintomas pode variar de acordo com o órgão acometido cabendo, a cada caso, uma minuciosa investigação diagnóstica (BRASIL, 2019a).

A sintomatologia da doença acontece em decorrência das respostas do sistema imune do hospedeiro à presença dos antígenos. Na forma pulmonar, a TB acarreta sintomas como tosse (podendo ser seca e, posteriormente, produtiva), febre baixa e vespertina, debilidade e emagrecimento, sudorese noturna e inapetência. A forma extrapulmonar por sua vez, apresenta manifestação sistêmica, sendo responsável por quadros clínicos variados, dependendo do sistema acometido, podendo ser inflamatórios ou obstrutivos. Nestes casos, normalmente a sintomatologia é mais branda, porém com alta disseminação. O diagnóstico das formas

extrapulmonares tende a ser mais difícil onde o contexto clínico epidemiológico tem grande importância (OLIVA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020; SCHOELER *et al.*, 2020).

O tratamento para Tuberculose sensível é padronizado e deve ser realizado de acordo com as normas do MS. Compreendido por duas fases, a saber, intensiva (ou de ataque) e de manutenção, a primeira delas, tem como objetivo reduzir rapidamente os bacilos e aqueles que possuem resistência natural a algum medicamento, o que leva à redução do contágio. A segunda fase, denominada de manutenção, objetiva eliminar bacilos latentes e a redução da possibilidade de uma nova apresentação da doença (BRASIL, 2019a; SILVA *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento convencional tem duração mínima de seis meses e consiste na oferta dos antituberculostáticos preconizados atualmente em uso para o esquema básico em doses fixas combinadas de Rifampicina, Pirazinamida, Isoniazida e Etambutol, com a apresentação tipo 4 em 1 (RHZE) ou 2 em 1 (RH) (BRASIL, 2019a).

O uso inadequado das drogas antituberculostáticas, escolha inadequada do regime terapêutico e o abandono do tratamento podem desencadear o desenvolvimento de cepas resistentes às drogas do tratamento da Tuberculose sensível que, uma vez detectadas em exames laboratoriais, como o Teste Rápido Molecular (TRM-TB) e Teste de Sensibilidade (TS), requerem a implementação de tratamento específico de acordo com o padrão de resistência detectado (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2020; BALLESTERO *et al.*, 2019; GERMANO *et al.*, 2021).

Segundo o MS, variados padrões de resistência exigem diferentes abordagens para seu tratamento e, para um melhor manejo, a TB-DR é classificada conforme a identificação laboratorial (por meio de teste de sensibilidade) em cepas de *M. tuberculosis*. O Quadro 1 apresenta os padrões segundo a classificação do Ministério da Saúde:

Quadro 1: Definição dos padrões de resistência da TB-DR

PADRÃO DE RESISTÊNCIA	DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS
MONORRESISTÊNCIA	Resistência a somente um fármaco antituberculose. As monorresistências que são objeto de vigilância e implicam reavaliação para a tomada de decisão quanto ao esquema terapêutico apropriado são as que envolvem a rifampicina e a isoniazida.
POLIRRESISTÊNCIA	Resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.

MULTIRRESISTÊNCIA (TB MDR)	Resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida.
RESISTÊNCIA EXTENSIVA (TB XDR)	Resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).
RESISTÊNCIA À RIFAMPICINA (TB RR)	Resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem TS, portanto sem outras resistências conhecidas).

FONTE: BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b.

O tratamento da tuberculose drogarresistente (TB DR) é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos (como o isoniazida), pois se trata do medicamento mais ativo contra o patógeno. Assim como para os casos de TB sensível, o desenho de esquema terapêutico para TB-DR deve contar com pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis), a serem elegidos a cada tratamento de acordo com os grupos da classificação racional dos medicamentos, contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) conforme o Quadro 2 classifica (BRASIL, 2019a; BALLESTERO et al, 2019).

Quadro 2: Grupos da classificação racional dos medicamentos antituberculostáticos para o tratamento da TB-DR

GRUPOS	MEDICAÇÕES DE ESCOLHA
GRUPO 1: FÁRMACOS DE 1ª LINHA USO ORAL	Essenciais: Isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Acompanhante: Etambutol.
GRUPO 2: FLUOROQUINOLONAS	Essenciais: Levofloxacino (altas doses) e moxifloxacino
GRUPO 3: USO INJETÁVEL	Essenciais: Estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina.
GRUPO 4: FÁRMACOS DE 2ª LINHA MENOS EFICAZES	Acompanhantes: Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona e ácido paraminossalicílico.

GRUPO 5: FÁRMACOS DE 2ª LINHA COM MENOR EXPERIÊNCIA CLÍNICA	Essenciais: Linezolida, bedaquilina, delamanid Acompanhantes: Clofazimina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio.
--	--

FONTE: BRASIL, 2019a.

A avaliação clínica e laboratorial periódica tem sua importância na execução do tratamento de TB-DR, consultas clínicas e exames de seguimento durante o tratamento devem ser realizadas periodicamente. Consultas médicas devem ser realizadas mensalmente ou com maior frequência de acordo com a necessidade e peculiaridade de cada caso, a baciloscopia e a cultura são análises laboratoriais que devem ser realizadas a cada mês, esta última passará a ser trimestral após a fase de conversão. O teste de sensibilidade deve ser realizado em casos baciloscopia e/ou cultura positivas no sexto mês de tratamento ou quando houver suspeita de falência e a radiografia de tórax é o exame de imagem de escolha para avaliação de comprometimento pulmonar, devendo ser realizado a cada quatro meses ou com maior frequência a critério clínico (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

Segundo o MS, o acompanhamento dos casos de TB-DR no SITE-TB inclui a notificação periódica das informações inerentes à condução do tratamento conforme citado anteriormente, tendo a necessidade específica e não menos importante, da notificação criteriosa dos desfechos, estes podem ser classificados desde “cura” até “abandono primário” e seguir a definição estabelecida conforme mostra o Quadro 3.

Quadro 3: Definição dos encerramentos dos casos de TB-DR

DESFECHO	DEFINIÇÃO
CURA	Casos de TB-MDR ou TB-XDR que apresentar pelo menos 3 culturas negativas após o 12º mês de tratamento.
TRATAMENTO COMPLETO	Conclusão do tempo de tratamento, com radiografia e evidências clínica favoráveis, mas que não apresentam a realização das culturas de acompanhamento.
ABANDONO	Interrupção do tratamento por, no mínimo, 30 dias consecutivos.
FALÊNCIA	Avaliação médica que, devido à piora clínica e radiológica, opte por alterar o esquema de tratamento. Além disso, também são inclusos nessa modalidade àqueles que apresente duas ou mais culturas positivas (até o 12º mês de tratamento) ou três culturas positivas

	consecutivas (após o 12º mês de tratamento), com intervalo mínimo de 30 dias entre elas.
ÓBITO POR TUBERCULOSE	Paciente cujo óbito foi causado pela tuberculose, ocorrido durante o tratamento.
ÓBITO POR OUTRA CAUSA	Paciente cujo óbito foi devido a causas diferentes da tuberculose, ocorrido durante o tratamento.
TRANSFERIDO PARA OUTRO PAÍS	Paciente que é transferido para outro país.
MUDANÇA DE ESQUEMA	Pacientes que necessitem alterar o esquema especial já adotado.
TB DR	Casos de TB DR que evoluiu com ampliação da resistência, sendo necessária a troca de categoria.
MUDANÇA DE DIAGNÓSTICO	Mediante alteração no diagnóstico de tuberculose.
ABANDONO PRIMÁRIO	Uso dos antituberculostáticos por menos de 30 dias e interrompeu 30 dias consecutivos ou mais, ou quando diagnosticado não iniciou o tratamento.

FONTE: BRASIL, 2019a.

Diante da problemática que envolve o tratamento da tuberculose em sua forma grave e da importância da implementação de ações de controle durante a realização deste, analisar a execução destas ações preconizadas, à luz do tipo e padrão de resistência dos casos notificados no período em análise, proporcionará a compreensão do efeito destas nos desfechos apresentados e a elucidação da apresentação da doença no local estudado.

6. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de um estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa. O estudo analítico consiste na verificação da associação de eventos por meio da relação entre a causa e o efeito, realizada através da significância epidemiológica obtida por meio da análise e interpretação dos dados obtidos (PEREIRA, 2012). Para Rothman, 2011, estudos ecológicos são úteis em investigações relacionadas à um grupo de pessoas de uma determinada área geográfica onde seja possível, a partir de informações disponíveis sobre estes, mensurar a distribuição da doença no grupo e área estudados, caracterizando-se como retrospectivos aqueles cuja instalação da doença acontece antes da condução do estudo, apontando então a presença de efeitos que podem merecer uma investigação criteriosa.

O estudo envolveu os 223 municípios que compõem o estado, situa-se no Nordeste brasileiro, com área territorial de 56.467,242 Km² e população registrada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no último censo realizado em 2010 de 3.766.528 habitantes (IBGE, 2021).

A obtenção dos dados para o desenvolvimento do estudo se deu de forma secundária, através de uma das ferramentas utilizadas para a vigilância dos casos com resistência aos medicamentos antiTB no Brasil, a saber, o banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) cedido pelo Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba. O SITE-TB trata-se de um sistema *on-line*, que permite a notificação, o acompanhamento e o encerramento dos indivíduos com TB que têm indicação de tratamentos especiais, seja por resistências ou por se tratar de reações adversas, toxicidades e casos de Micobacteriose Não Tuberculosa (MNT), atendidos nas unidades de referência de TB. É considerado um sistema complementar ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), já que todos os indivíduos, ao confirmar a TB, devem ser notificados nesta plataforma, mesmo que no momento do diagnóstico da doença também seja identificada a resistência a algum fármaco. Além da notificação, no SITE-TB, também se realiza a gestão de medicamentos utilizados no tratamento dos casos de TB-DR (BRASIL, 2019b; BARTHOLOMARY *et al*, 2019).

Foram estudadas as seguintes variáveis: faixa etária, sexo, município de residência quando notificado, tipo de entrada, escolaridade, investigação de contato de TB, raça, forma clínica de TB, tipo de resistência, padrão de resistência, realização de exames (anti HIV, baciloscopia, cultura, teste de rápido molecular), modalidade de tratamento e desfecho.

Foram incluídos no estudo os casos de TB-DR notificados na plataforma supracitada entre os anos de 2011 a 2020, sendo excluídos da pesquisa os casos que não apresentarem os campos de identificação de “município de residência” e “desfecho” devidamente preenchidos, e aqueles que vivem em situação de rua por não possuírem endereço fixo comprometendo a obtenção dos resultados mediante o alcance dos objetivos.

Para organização e análise dos dados utilizou-se estatística descritiva, com apresentação de frequências simples, absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e posterior organização dos resultados em tabelas e gráficos. Na sequência, foi aplicado o teste de aderência de qui-quadrado para verificar a adequabilidade do modelo probabilístico aos dados da pesquisa, considerando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para análise dos desfechos, por se tratar de um estudo com mais de duas categorias, aplicou-se a regressão logística multinomial. O *software* utilizado foi o R (R CORE TEAM, 2021).

O banco de dados do SITE-TB cedido pela SES/PB constou 535 notificações sendo, 61 casos notificados a partir no ano de 2021, sendo excluídos da pesquisa por ultrapassarem o período estudado. Dos 474 casos restantes, 45 correspondiam a indivíduos com MNT e 234 aos casos de TB sensível com indicação de tratamento especial por toxicidades, reações adversas, entre outros fatores. Não foram identificadas notificações de indivíduos em situação de rua ou sem o preenchimento do desfecho e município de residência no momento da notificação. Desta forma, a amostra deste estudo compreende os 195 casos de TBDR notificados no sistema entre o período de 2011 a 2020.

O Projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba - CEP/UEPB, de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, recebendo parecer favorável à realização, conforme é possível averiguar através do CAAE: 66635923.6.0000.5187.

7. RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1

TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NA PARAÍBA/BRASIL: ANÁLISE DO TIPO E PADRÃO DE RESISTÊNCIA DOS CASOS NOTIFICADOS ENTRE 2011 A 2020

RESUMO

A Tuberculose, doença infectocontagiosa causada através da contaminação pelo *Mycobacterium Tuberculosis*, continua a se apresentar no cenário epidemiológico mundial como um grande desafio à saúde pública frente às constantes evoluções relacionadas à virulência e transmissibilidade do bacilo causador da doença. Em 2021, o Brasil notificou 68.271 casos novos de TB, sendo 841 casos de TB-DR. Neste ano, no estado da Paraíba 1.047 novos casos de Tuberculose foram notificados, atingindo um coeficiente de incidência de 25,4 casos por 100 mil habitantes. Estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa, realizado no estado da Paraíba, envolvendo todos os 223 municípios. A população do estudo constituiu-se dos 195 casos registrados no banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose cedido pelo Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado. Para realização da pesquisa, analisou-se as seguintes variáveis: tipo de resistência e padrão de resistência. Este estudo objetiva apresentar os casos de tuberculose drogarresistente notificados na Paraíba de acordo com o tipo e padrão de resistência entre o período estudado. Cinco municípios da Paraíba foram responsáveis por 79,8% dos casos notificados no período estudado, com predominância de casos de resistência adquirida e resistentes a Rifampicina. O estudo ressalta a importância da realização do tratamento à tuberculose sensível conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, tendo em vista a diminuição do surgimento de cepas resistentes e a continuidade de transmissão de bacilos mutantes.

Palavras chave: Tuberculose. Doença. Resistência.

ABSTRACT

Tuberculosis, an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, continues to present itself in the world epidemiological scenario as a major challenge to public health due to the constant developments related to the virulence and transmissibility of the bacillus that causes the disease. In 2021, Brazil reported 68,271 new cases of TB, 841 of which were DR-TB cases. In this year, in the state of Paraíba 1,047 new cases of Tuberculosis were notified, reaching an incidence coefficient of 25.4 cases per 100,000 inhabitants. This is an ecological, analytical, retrospective, quantitative study carried out in the state of Paraíba, involving all 223 municipalities. The study population consisted of 195 cases registered in the Tuberculosis Special Treatment Information System database provided by the Center for Endemic Diseases of the State Health Department. The following variables were analyzed: type of resistance and pattern of resistance. This study aims to present the cases of drug-resistant tuberculosis reported in Paraíba according to the type and pattern of resistance in the

period studied. Five municipalities in Paraíba accounted for 79.8% of the cases reported in the period studied, with a predominance of cases of acquired resistance and resistance to Rifampicin. This study emphasizes the importance of treating susceptible tuberculosis as recommended by the World Health Organization and the Ministry of Health, in order to reduce the emergence of resistant strains and the continued transmission of mutant bacilli.

Key words: Tuberculosis. Disease. Resistance.

INTRODUÇÃO

Considerada como uma doença infectocontagiosa de grande impacto epidemiológico mundialmente, a Tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium Tuberculosis* passou por evoluções ao longo do tempo, aumentando sua virulência e capacidade de transmissão. Os casos não diagnosticados e, conseqüentemente, não tratados mantêm a cadeia de transmissão da doença, o que configura um desafio para seu controle^{1, 2}.

No mundo, em 2019, cerca de dez milhões de pessoas foram contaminadas pelo bacilo e desenvolveram a doença, deste quantitativo, 465 mil pessoas desenvolveram a Tuberculose Drogarresistente (TB-DR). No Brasil, foram diagnosticados 73.864 casos novos da doença neste mesmo ano, e a Paraíba notificou 1.107 novos casos da doença, apresentando um percentual de encerramento do tratamento por cura de 35,1% em casos de retratamento. Já em 2020, segundo o Ministério da Saúde (MS), cerca de 9,9 milhões de pessoas foram acometidas por tuberculose em todo o mundo, ano em que o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações de TB no mundo. Em 2021, o Brasil notificou 68.271 casos novos de TB, sendo 841 casos de TB-DR. Neste ano, no estado da Paraíba 1.047 novos casos de Tuberculose foram notificados, atingindo um coeficiente de incidência de 25,4 casos por 100 mil habitantes^{3, 4, 5, 6}.

Segundo o MS, o desenvolvimento da TB-DR pode acontecer em dois tipos: a resistência primária e a resistência adquirida (ou secundária). A resistência primária resulta da exposição à tuberculose drogarresistente, com conseqüente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca antes tratadas para tuberculose, potencializada pela permanência em ambientes mal ventilados e em aglomerados de pessoas. Já a resistência adquirida acontece durante o tratamento, após a infecção por bacilo sensível, conseqüente ao inadequado ou incompleto regime de tratamento para doença por medicamentos ineficazes para a cepa que o paciente apresenta, com a seleção de bacilos mutantes resistentes⁷.

Esta forma grave da doença também pode ser classificada em cinco padrões de resistência: monorresistente, polirresistente, multirresistência (TB-MDR), resistência extensiva (TB-XDR) e resistência à Rifampicina (TB-RR), para cada qual existe um esquema medicamentoso padronizado pelo MS para os perfis mais frequentemente identificados visando o uso racional de medicamentos e facilitar o manejo dos casos durante a condução do tratamento. Se configura um tratamento mais duradouro e complexo que inclui medicamentos de primeira e segunda linha, orais e injetáveis ^{7, 8}.

Diante do exposto e da compreensão da importância da identificação da resistência aos fármacos antituberculostáticos utilizados na condução do tratamento da TB para que possa implementar um tratamento efetivo em tempo oportuno, este estudo objetiva apresentar os casos de tuberculose drogarresistente notificados na Paraíba de acordo com o tipo e padrão de resistência entre o período estudado.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa, realizado no estado da Paraíba, envolvendo todos os 223 municípios. Segundo o IBGE, o estado, situado no Nordeste, possui área territorial de 56.467,242 Km² e 3.766.528 habitantes ⁹.

A população do estudo constituiu-se dos 195 casos registrados no banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB), cedido pelo Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado. Para realização da pesquisa, analisou-se as seguintes variáveis: tipo de resistência e padrão de resistência.

Para organização e análise dos dados utilizou-se estatística descritiva, com apresentação de frequências simples, absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e posterior organização dos resultados em tabelas e gráficos. Na sequência, foi aplicado o teste de aderência de qui-quadrado para verificar a adequabilidade do modelo probabilístico aos dados da pesquisa, considerando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo é resultado da dissertação de mestrado intitulada “Tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba: associação entre fatores clínicos e desfecho do tratamento” apresentada junto ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba e ocorreu mediante submissão e aprovação do

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba - CEP/UEPB, atendendo às normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, com o CAAE: 66635923.6.0000.5187.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo analisou a distribuição dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020, abordando seus 223 municípios, dentre estes, 190 não tiveram casos de TB-DR nos dez anos estudados, um percentual de 85,2% dos municípios, evidenciados na ilustração 1 como os demarcados em tons claros. Os municípios demarcados em tonalidade escura, compreendem aqueles que notificaram casos de TB-DR no período estudado, apresentando um percentual de 14,8% dos municípios paraibanos, equivalendo a 33 municípios notificantes.

Os municípios de João Pessoa (41,5%), Campina Grande (15,4%), Santa Rita (11,2%), Bayeux (8,7%), Patos (3%) concentraram o maior número de casos notificados. Somados, os cinco municípios notificaram 156 casos de TB-DR, os demais 218 municípios estudados, notificaram menos de quatro casos no período estudado.

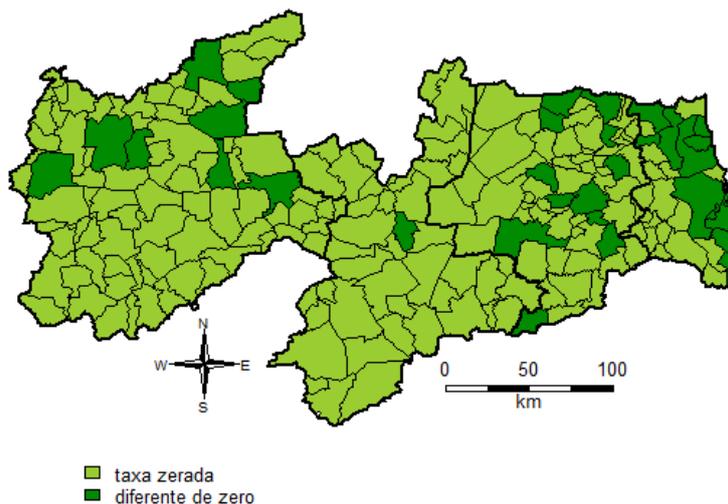


Ilustração 1: distribuição dos casos notificados de TB-DR entre os municípios do estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

A ilustração 2 apresenta que a resistência à Rifampicina (TB-RR), caracterizada quando o indivíduo não apresenta outras resistências conhecidas, identificada por meio de TRM-TB, foi o padrão mais evidenciado no estudo, compreendendo 36,4% dos casos, seguido dos casos de Multirresistência (TB-MDR) com 31,8%, padrão relacionado aos casos de resistência a, pelo menos, rifampicina e isoniazida. Os

casos de indivíduos diagnosticados com resistência a apenas um fármaco antituberculose, ou seja, monorresistentes, somaram um total de 18,5%, e 11,3% dos casos estudados apresentaram polirresistência, ou seja, apresentam resistência a dois ou mais fármacos, não estando inclusos a associação entre rifampicina e isoniazida. Os casos de resistência extensiva foram os de menor frequência no estudo, apresentando um total de 2% dos casos, estes casos referem-se aos que apresentam resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a qualquer fluoroquinolona e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina) ^{7, 12, 11}.

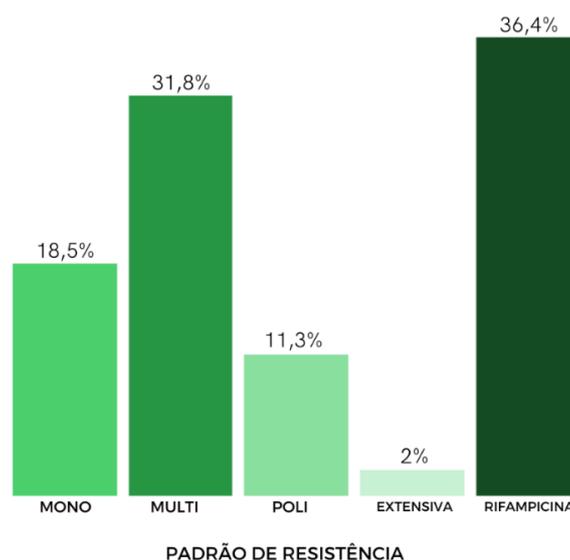


Ilustração 2: frequência de padrão de resistência dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

A ilustração 3 apresenta a frequência dos tipos de resistência notificados. A resistência adquirida apresentou maior índice, com 71%, seguida da resistência primária, que totalizou um percentual de 29% dos casos de TB-DR tratados no período estudado. Estudos realizados no Brasil e em outro estado do nordeste Brasileiro em período semelhante ao estudado nesta pesquisa, evidencia resultados semelhantes com predominância de resistência adquirida em casos estudados, enfatizando que sucessivos tratamentos prévios de TB não finalizados satisfatoriamente culminam no aumento da mortalidade de indivíduos com TB-DR ^{12, 13}.

A resistência adquirida acontece durante o tratamento daqueles já infectados com o bacilo causador da doença, mas que inadequado ou incompleto regime de tratamento resultou no surgimento de bacilos resistentes. Já a resistência primária, resulta da exposição e conseqüente infecção por bacilos resistentes, em pessoas

nunca antes tratadas para TB, potencializada pela permanência em ambientes mal ventilados e em aglomerados de pessoas ^{8, 11}.

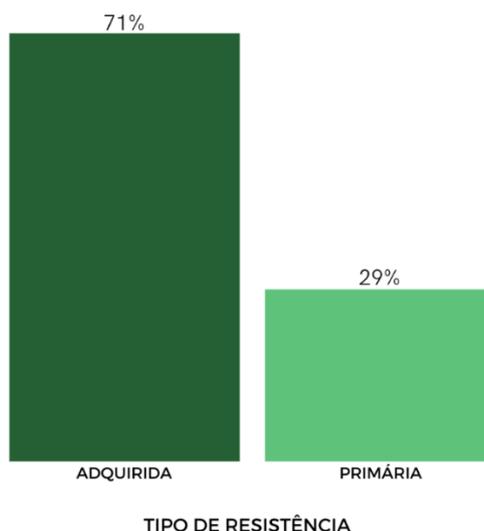


Ilustração 3: frequência dos tipos de resistência dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A notificação dos casos de Tuberculose drogarresistente apresentou-se distribuída no território paraibano de maneira não uniforme entre seus municípios, concentrando sua maior carga de notificação apenas em cinco deles, sendo estes, os municípios com maior população. A resistência adquirida e à Rifampicina foi predominante no estudo, seguindo o padrão evidenciado em outros estudos no período.

É importante levar em consideração que a Rifampicina constitui-se um dos fármacos mais eficazes no combate à doença em sua forma sensível e que a resistência a este antituberculostático em isolado ou somada a outras resistências tem mantido elevado o número de notificações de TB-DR, além disso, evidenciou-se neste estudo a necessidade de medidas que diminuam ou impeçam a transmissão e consequente contaminação por bacilos mutantes, ressaltando ainda a importância da realização do tratamento à tuberculose sensível conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, tendo em vista o fortalecimento da adesão, para que se possa prevenir o surgimento de cepas resistentes.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Experiências de Programas de Controle da Tuberculose: “Porque juntos iremos detectar, tratar e acabar com a

- tuberculose como problema de saúde pública no Brasil”. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde (BR); 2018. 37.
2. de Carvalho Filho AX, Silva JP. Tuberculose em Minas Gerais e determinantes sociais. *Revista Atenas Higeia*. 2019;1(2):24–7.
 3. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde (BR); 2020. Acesso em 06 outubro 2021.
 4. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde (BR); 2021a. Acesso em 06 outubro 2021.
 5. World Health Organization. Progress towards achieving global tuberculosis targets and implementation of the UN Political Declaration on Tuberculosis. Geneva: WHO, 2020.
 6. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde (BR); 2022.
 7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019a., Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
 8. Germano SNF, Cardoso SV, Ferreira AA, Esteves AVF, da Silva Garrido M. Estratégias assistenciais para o controle da tuberculose drogarresistente: revisão integrativa da literatura [Care strategies for controlling drug-resistant tuberculosis: integrative literature review][Estrategias asistenciales para el control de la tuberculosis farmacoresistente: revisión integradora de la literatura]. *Revista Enfermagem UERJ*. 2021;29(1):52508.
 9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
 10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.
 11. Germano SNF, Cardoso SV, Ferreira AA, Esteves AVF, da Silva Garrido M. Estratégias assistenciais para o controle da tuberculose drogarresistente: revisão integrativa da literatura. *Revista Enfermagem UERJ*. 2021;29(1):52508.
 12. Jacobs MG, Pinto Junior VL. Caracterização da tuberculose drogarresistente no Brasil, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;28:e2018294.
 13. de Oliveira Valença ÍM, de Lima MCL, de Oliveira Dourado CAR, Andrade MS, Falcão ACNS, de Sá Pereira WM, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020;(56):e4334–e4334.

7.2 ARTIGO 2

CENÁRIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA/BRASIL: PERÍODO 2011-2020

RESUMO

A Tuberculose é considerada uma doença infectocontagiosa de enfrentamento desafiador no âmbito da saúde pública mediante seu alto impacto epidemiológico mundial e milenar. Além dos fatores clínicos relacionados ao processo de adoecimento, a doença está estreitamente relacionada à fatores como idade, sexo e educação. Estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa, realizado no estado da Paraíba, envolvendo todos os 223 municípios. A população do estudo constituiu-se dos 195 casos registrados no banco de dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose cedido pelo Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado. Para realização da pesquisa, analisou-se as seguintes variáveis: tipo de entrada, sexo, escolaridade, HIV, forma clínica, idade, raça, contato de tuberculose, realização de Tratamento Diretamente Observado, Teste Rápido Molecular, baciloscopia, cultura e desfecho. Este estudo visa apresentar o cenário clínico epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba no período estudado. Dentre os casos estudados, predominou-se a ocorrência de Tuberculose drogarresistente entre homens, pardos, com baixa escolaridade, na forma pulmonar, que não realizaram Tratamento Diretamente Observado, notificados como casos novos e casos de abandono, e que apresentaram abandono e tratamento completo como principais desfechos, apontando baixos índices de cura. O estudo aponta para a importância da efetiva implementação das medidas de controle em busca de melhores resultados nos desfechos notificados.

Palavras chave: Tuberculose. Tratamento. Exames.

ABSTRACT

Tuberculosis is considered an infectious and contagious disease that faces a challenge in public health due to its high global and millennial epidemiological impact. In addition to clinical factors related to the illness process, the disease is closely related to factors such as age, sex and education. Retrospective analytical ecological study, with a quantitative approach, carried out in the state of Paraíba, involving all 223 municipalities. The study population consisted of 195 cases registered in the database of the Information System for Special Tuberculosis Treatments provided by the Center for Endemic Diseases of the State Health Department. To carry out the research, the following variables were analyzed: type of entry, gender, education, HIV, clinical form, age, race, tuberculosis contact, performance of Directly Observed Treatment, Rapid Molecular Test, bacilloscopy, culture and outcome. This study aims to present the epidemiological clinical scenario of cases of drug-resistant tuberculosis in the state of Paraíba during the period studied. Among the cases studied, there was a predominance of drug-resistant Tuberculosis among men, brown, with low education, in the pulmonary form, who did not undergo Directly Observed Treatment, notified as new cases and cases of abandonment, and who presented abandonment and

complete treatment as main outcomes, pointing to low cure rates. The study points to the importance of the effective implementation of control measures in search of better results in reported outcomes.

Key words: Tuberculosis. Treatment. Tests.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de grande impacto epidemiológico global que atinge a humanidade há milhares de anos, sendo considerada uma doença negligenciada, que está diretamente relacionada, dentre outros fatores, à educação, idade, sexo, acesso a serviços de saúde e presença de comorbidades^{1,2,3,4,5,6}.

No Brasil, em 2021 foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes, destes, 841 casos foram notificados como Tuberculose Drogarresistente (TB-DR). Na Paraíba, foram notificados, neste mesmo ano, 1.047 novos casos de Tuberculose, atingindo um coeficiente de incidência de 25,4 casos por 100 mil habitantes⁷.

Dentre as especificações realizadas pelo MS para o controle da Tuberculose estão realizar busca ativa de Sintomáticos Respiratórios (SR), realizar controle de contatos, oferecer teste anti-HIV aos doentes de TB, solicitar exames específicos para acompanhamento da doença e indicação e realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) que se configura como um elemento essencial para o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção do aparecimento de cepas resistentes aos antituberculostáticos, o que pode acontecer em resposta ao uso inadequado de medicações, abandono do tratamento ou falhas durante a execução deste^{2,8,9}.

Tendo em vista os dados epidemiológicos apresentados e a emergência global que se caracteriza a infecção por TB-DR, torna-se relevante a investigação da apresentação da doença a nível estadual, destacando a importância da implementação de medidas de controle conforme preconizadas. Frente a isto, este estudo visa apresentar o cenário clínico epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba no período estudado.

METODOLOGIA

Estudo ecológico analítico retrospectivo, de abordagem quantitativa, envolvendo os 223 municípios da Paraíba, estado do Nordeste brasileiro que possui área territorial de 56.467,242 Km² e população registrada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no último censo realizado em 2010 de 3.766.528 habitantes¹⁰.

A pesquisa foi realizada com base em dados secundários, obtidos por meio da Secretaria de Saúde do Estado, alimentado pelo Núcleo de Doenças Endêmicas. Foram utilizados dados registrados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) entre os anos de 2011 a 2020, sistema que notifica e acompanha a condução do tratamento da TB-DR.

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade, raça, município de residência quando notificado, forma clínica de TB, realização de exames como baciloscopia, cultura, teste de sensibilidade, anti-HIV, tipo de entrada, modalidade de tratamento e desfecho.

Para organização e análise dos dados utilizou-se estatística descritiva, com apresentação de frequências simples, absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e posterior organização dos resultados em tabelas e gráficos. Na sequência, foi aplicado o teste de aderência de qui-quadrado para verificar a adequabilidade do modelo probabilístico aos dados da pesquisa, considerando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo é resultado da dissertação de mestrado intitulada “Tuberculose drogarresistente no estado da Paraíba: associação entre fatores clínicos e desfecho do tratamento” apresentada junto ao Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba e ocorreu mediante submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba - CEP/UEPB, atendendo às normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, com o CAAE: 66635923.6.0000.5187.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo analisou o perfil clínico e epidemiológico dos casos de TB-DR notificados nos 223 municípios do estado da Paraíba no período de 2011 a 2020 e evidenciou que predominou a entrada de casos novos entre os anos estudados

(ilustração 4), equivalendo a 74,4% dos casos notificados, seguidos dos casos de abandono (19,5%), semelhantemente aos resultados obtidos no Brasil evidenciados no boletim epidemiológico de TB-DR. Estes três tipos de entrada somaram mais de 90% dos casos notificados em dez anos¹¹.

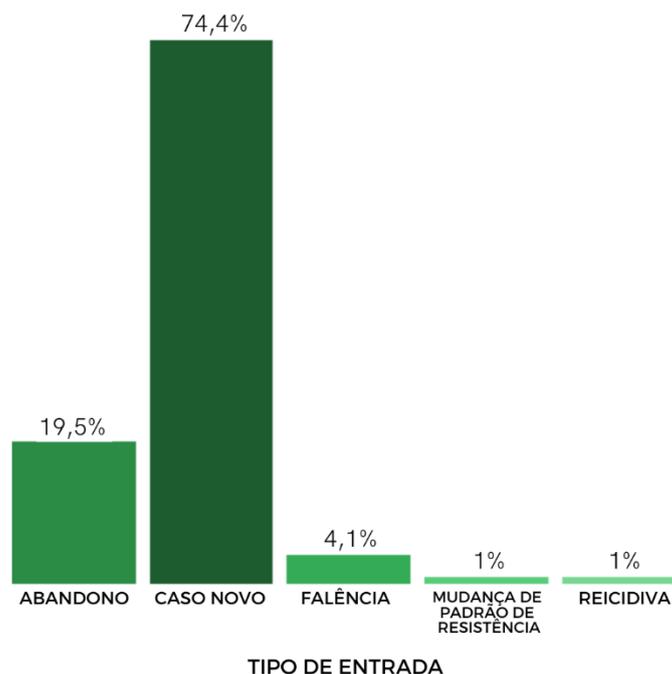


Ilustração 4: frequência de tipo de entrada dos casos de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

As Ilustrações 5, 6, 7 e 8 evidenciam, respectivamente, que a TB-DR se apresenta com maior frequência em indivíduos pardos (75,38%), com faixa etária entre 21 a 65 anos (90,3%), do sexo masculino (73%) e com 4 a 7 anos de escolaridade (46,2% dos casos), o que equivale ao nível fundamental completo, chamando à atenção para as demais frequências de anos estudados apresentados com 14,4% e 21% dos indivíduos com nenhuma ou, no máximo, três anos dedicados à escolaridade respectivamente. Os resultados correspondem aos encontrados em estudo realizado por Feitosa, 2022¹² no estado da Paraíba em período semelhante ao desta pesquisa.

Para Bitton et al., 2017¹³, a maior incidência entre os homens se dá ao fato de que estes adoecem com maior facilidade devido à menor procura aos serviços de saúde quando comparados às mulheres e, à procura tardia por assistência. Outros fatores podem ainda estar relacionados à prevalência da doença no sexo masculino como o uso de álcool e as formas de trabalho deste grupo de indivíduos¹⁴.

Em conformidade com a tendência mundial, os indivíduos na fase economicamente ativa foram os mais afetados pela doença nos dez anos estudados, podendo estar relacionado à transição em ambientes com maior circulação de pessoas e conseqüente maior risco de disseminação do bacilo e contaminação de indivíduos^{15,16}. Estudos realizados no Rio de Janeiro em período semelhante a esta pesquisa enfatizam que indivíduos de TBDR com menos de oitos anos de escolaridade possuem maior chances de abandonar o tratamento, associando a baixa escolaridade à condições que favorecem o surgimento de cepas resistentes devido à não adesão ao tratamento da TB inicialmente¹⁶.

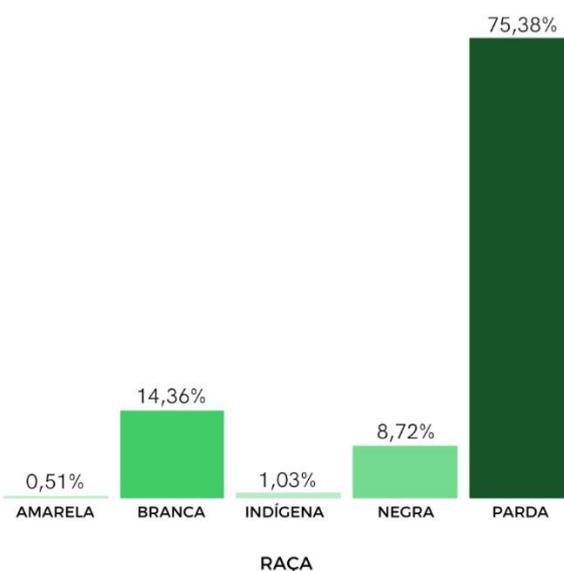


Ilustração 5: frequência dos casos de TB-DR relacionados à raça notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

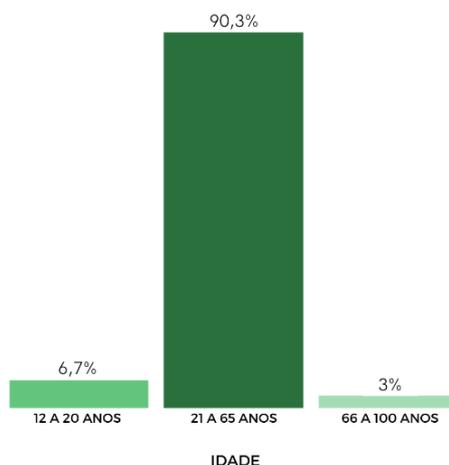


Ilustração 6: faixa etária dos casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

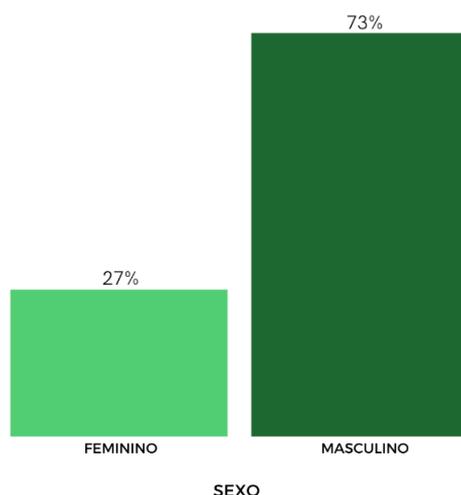


Ilustração 7: frequência entre os sexos dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

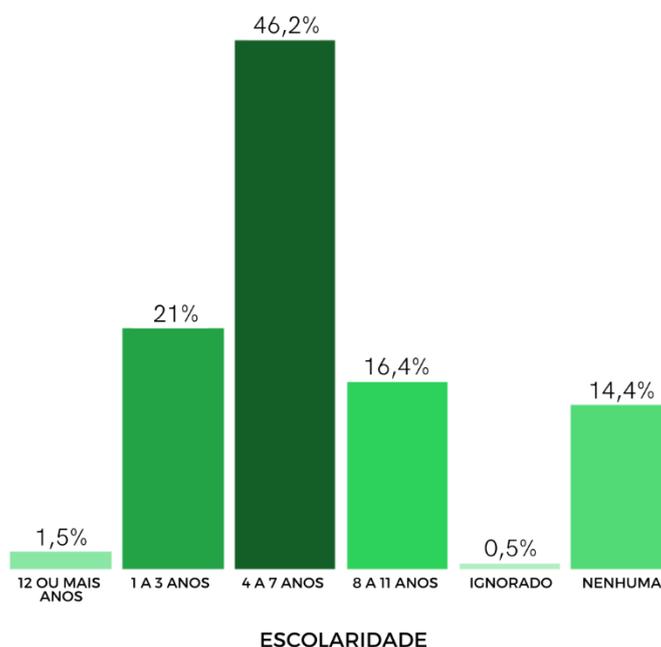


Ilustração 8: níveis de escolaridade dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

A tuberculose em sua forma pulmonar somou a maioria entre os casos de TB-DR notificados na Paraíba nestes dez anos, contemplando 98,46% dos casos (Ilustração 9). Esta forma clínica é responsável (somada à laríngea) pela manutenção da cadeia de transmissão da doença, sendo importante ressaltar neste resultado que, uma vez não interrompida, a transmissão do bacilo causador da doença nestes casos já acontece com a disseminação de bacilos mutantes, gerando, conseqüentemente,

casos de resistência primária, onde indivíduos nunca antes tratados para tuberculose são infectados².

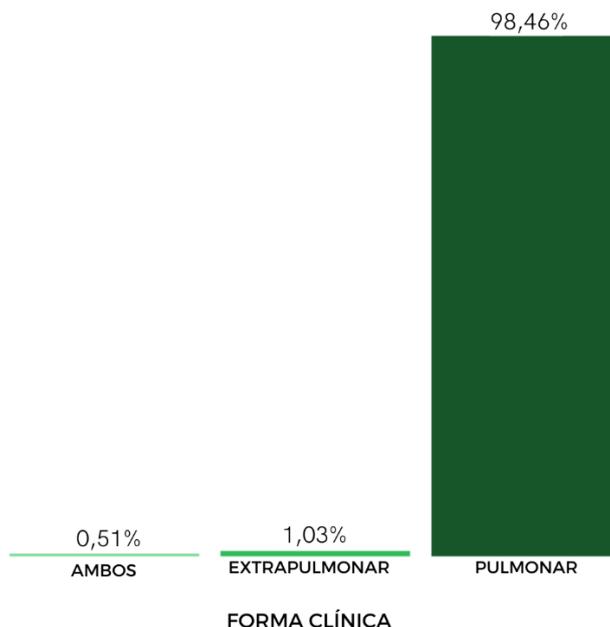


Ilustração 9: forma clínica de TB-DR dos casos notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

A investigação de contatos é uma das estratégias preconizadas pelo Ministério da Saúde para controle dos casos de TB e, 97% dos indivíduos deste estudo não tiveram contato prévio com pessoas diagnosticadas com a doença, seja na forma sensível ou resistente (ilustração 10).

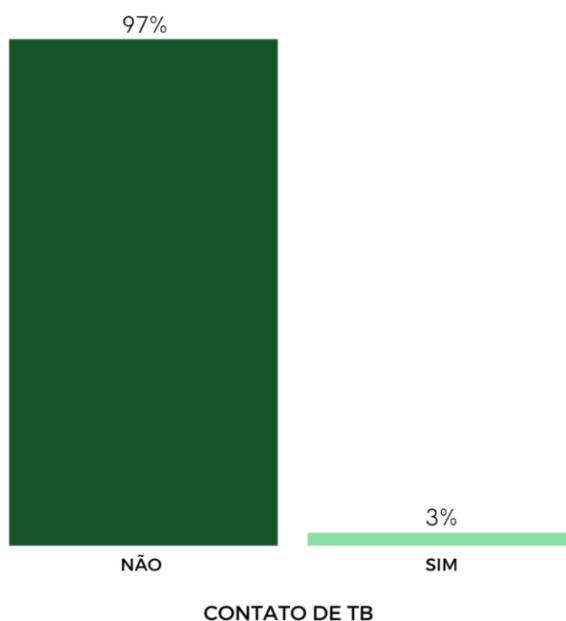


Ilustração 10: investigação de contatos dos casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

Dentre as especificações realizadas pelo MS para o controle da Tuberculose estão realizar controle de contatos, oferecer teste anti-HIV aos doentes de TB, solicitar exames específicos para diagnóstico e acompanhamento da doença (dentre eles, Teste Rápido Molecular, baciloscopia e cultura) e indicação e realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) que se configura como um elemento essencial para o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção do aparecimento de cepas resistentes aos antituberculosstáticos, o que pode acontecer em resposta ao uso inadequado de medicações, abandono do tratamento ou falhas durante a execução deste^{2,8,9}.

Conforme apresenta a ilustração 11, o TDO não foi realizado em 50,8% dos casos de TB-DR tratados no período estudado entre aqueles em que o campo referente a esta variável encontrou-se preenchido. Somado a isto, conforme apresenta ilustração 12, 33,85% dos casos estudados abandonaram o tratamento, caracterizado pela interrupção do tratamento por, pelo menos, 30 dias consecutivos, e apenas 16,92% dos casos obtiveram cura (casos em que o indivíduo apresenta, pelo menos, três culturas negativas após o décimo segundo mês de tratamento), evidenciando a necessidade de intensificação de medidas de controle e aprimoramento do acompanhamento dos casos diagnosticados. O tratamento completo se dá pela conclusão do tempo de tratamento com evidências em exames realizados, neste desfecho, encontraram-se a maioria dos casos notificados no estado, com percentual de 26,15%².

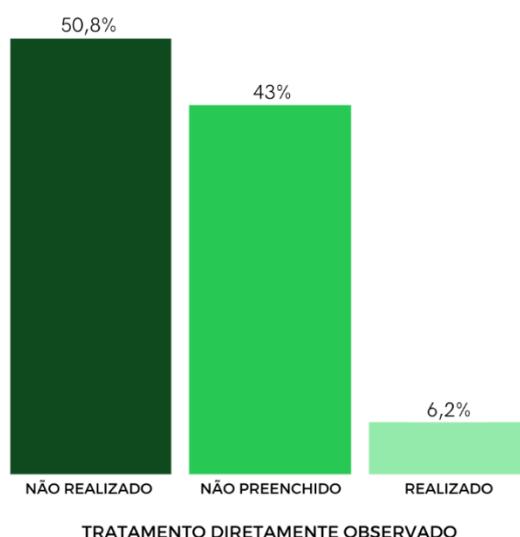
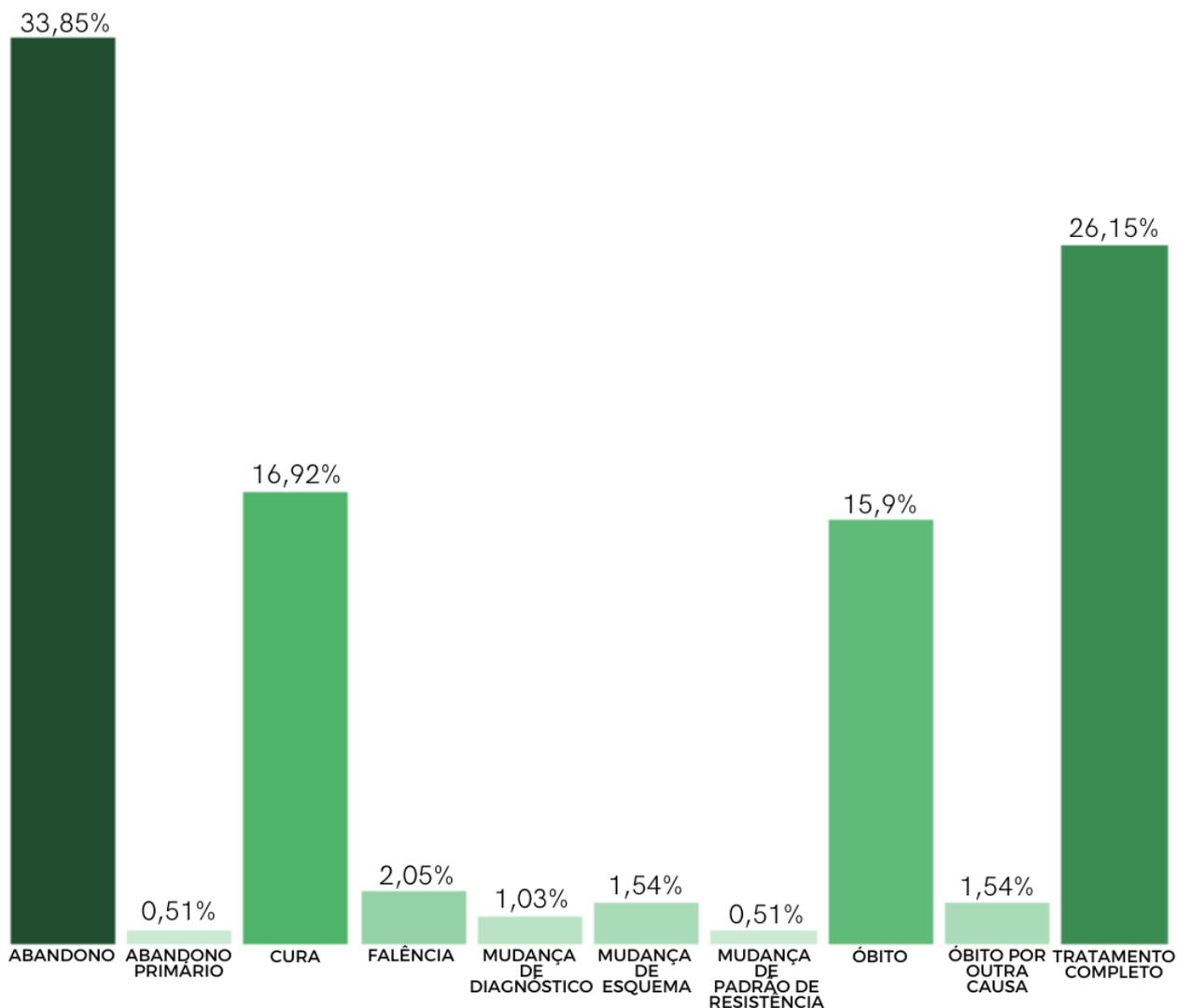


Ilustração 11: realização de TDO entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.



DESFECHO

Ilustração 12: frequência da situação de encerramento dos casos de TBDR notificados na Paraíba entre 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

Entre os exames preconizados a serem realizados durante o tratamento de tuberculose, estão HIV, Teste Rápido Molecular (TRM), baciloscopia e cultura. Em sequência, as ilustrações 13, 14, 15 e 16, evidenciam que a maioria dos casos notificados de TB-DR no período estudado não apresentavam HIV (80,6% dos casos) e o exame mais realizado foi a baciloscopia (79% dos casos). O TRM e a cultura foram realizados em 51,8% e 78% dos casos, respectivamente.

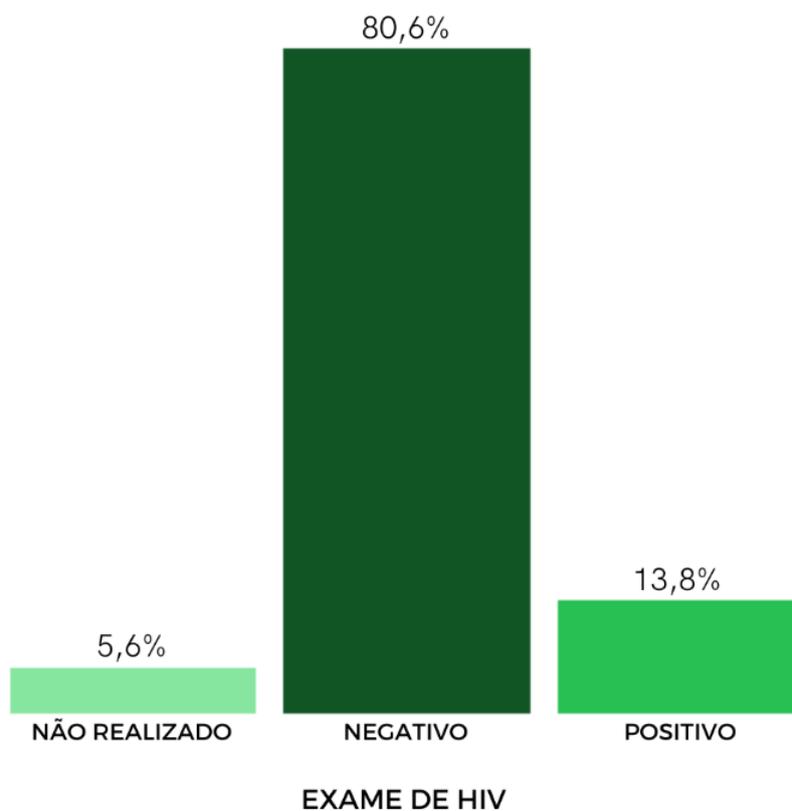


Ilustração 13: realização de exame de HIV dos casos notificados de TB-DR no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

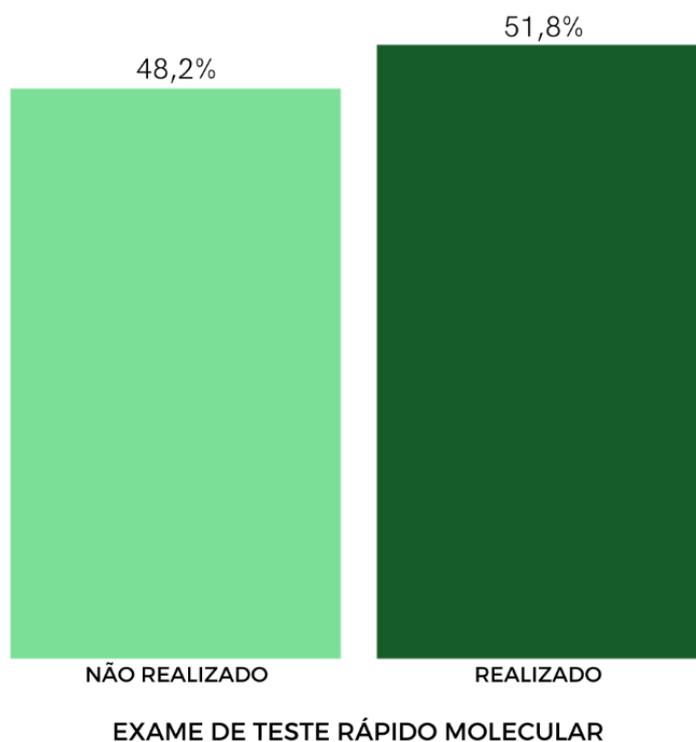


Ilustração 14: realização de TRM entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

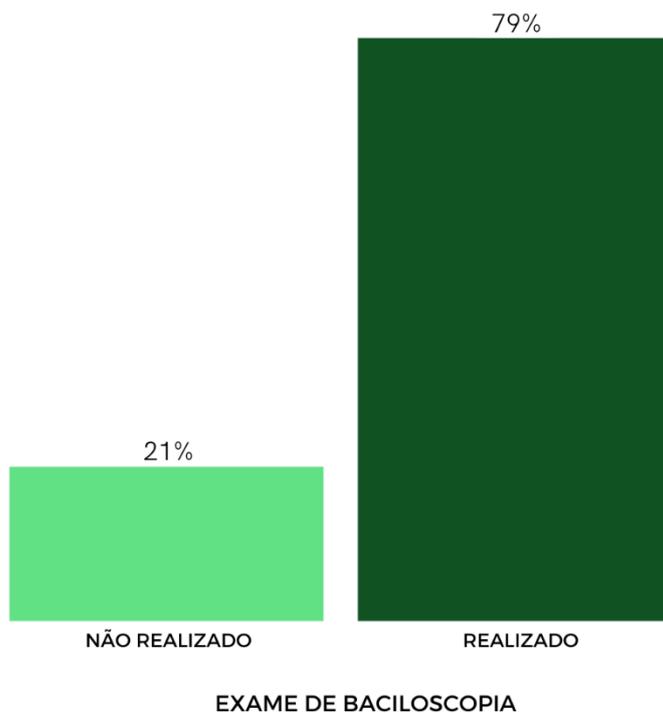


Ilustração 15: realização de baciloscopia entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

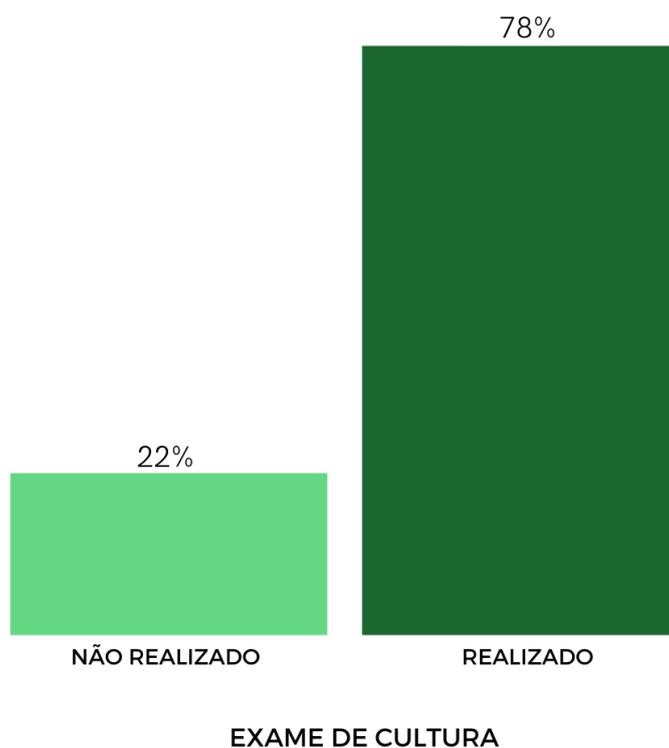


Ilustração 16: realização de cultura entre os casos de TB-DR notificados no estado da Paraíba entre o período de 2011 a 2020.

FONTE: SES/PB, 2021.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil clínico epidemiológico dos casos de TBDR na Paraíba no período estudado seguiu o evidenciado em estudos realizados em diferentes regiões do país, que demonstraram maior prevalência de casos da doença em sua forma grave em indivíduos do sexo masculino, em idade economicamente ativa, de baixa escolaridade, acometendo principalmente os pulmões.

Estes resultados refletem o acometimento de indivíduos que, por vezes, procuram com menor intensidade os serviços de saúde, seja por disponibilidade de tempo, ou até mesmo pelo reconhecimento do problema de saúde, além disso, a pouca instrução pode interferir no enfrentamento do diagnóstico e tratamento, podendo retarda-los, potencializando assim a cadeia de transmissão de bacilos mutantes.

O presente estudo aponta para a importância da efetiva implementação das medidas de controle, a saber, realização de exames preconizados e TDO, sendo este último, a principal estratégia de fortalecimento da adesão do tratamento da TB, promovendo, em consequência, melhores resultados nos desfechos notificados.

Espera-se que os resultados obtidos a partir na análise dos casos notificados contribuam para na execução das estratégias de controle já implementadas no estado, visando fortalecê-las e a obtenção de resultados ainda mais satisfatórios.

REFERÊNCIAS

1. Andrade HS, Oliveira VC, Gontijo TL, Pessôa MTC, Guimarães EA de A. Avaliação do Programa de Controle da Tuberculose: um estudo de caso. *Saúde em Debate*. 2017;41:242–58.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019a., Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
3. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2021a. Disponível: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03. Acesso em 06 outubro 2021.
4. Dantas DNA, Enders BC, Oliveira DRC de, Vieira CENK, Queiroz AAR de, Arcêncio RA. Fatores associados ao atraso na procura por atendimento pelo doente de tuberculose. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2018;71:646–51.

5. Mendes M da S, Oliveira ALS de, Pimentel LMLM, Figueiredo TMRM de, Schindler HC. Análise espacial da tuberculose em menores de 15 anos de idade e risco socioeconômico: um estudo ecológico na Paraíba, 2007-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30.
6. de Oliveira Valença ÍM, de Lima MCL, de Oliveira Dourado CAR, Andrade MS, Falcão ACNS, de Sá Pereira WM, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020;(56):e4334–e4334.
7. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2022.
8. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2020. Acesso em 06 outubro 2021.
9. Germano SNF, Cardoso SV, Ferreira AA, Esteves AVF, da Silva Garrido M. Estratégias assistenciais para o controle da tuberculose drogarresistente: revisão integrativa da literatura [Care strategies for controlling drug-resistant tuberculosis: integrative literature review][Estrategias asistenciales para el control de la tuberculosis farmacoresistente: revisión integradora de la literatura]. *Revista Enfermagem UERJ*. 2021;29(1):52508.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
11. BOLETIM Epidemiológico Tuberculose Drogarresistente: março 2022. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ensp, 2022. 12 p.
12. Feitosa SDM, Feitosa JMF, da Silva Costa MF, Costa SCR, de Oliveira EH. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no estado da Paraíba no período de 2010 a 2019. *Research, Society and Development*. 2022;11(8):e3111829047–e3111829047.
13. Bitton A, Ratcliffe HL, Veillard JH, Kress DH, Barkley S, Kimball M, et al. Primary health care as a foundation for strengthening health systems in low-and middle-income countries. *Journal of general internal medicine*. 2017;32:566–71.
14. Oliveira MSR, Sousa LC, Balduino LS, Alvarenga AA, da Silva MNP, Elias S da CG, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no estado do Maranhão nos anos de 2012 a 2016. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*. 2018;4.
15. dos Santos LB, Magalhães AK, Zanol BM, do Nascimento Cerqueira JP, da Silva CA. Aspectos Epidemiológicos da tuberculose no Sertão do Estado de Pernambuco. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):5720–32.
16. Viana PV de S, Redner P, Ramos JP. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018;34:e00048217.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo identificou características relacionadas ao processo de tratamento dos casos de Tuberculose Drogarresistente notificados no estado da Paraíba nos dez anos estudados englobando fatores clínicos e epidemiológicos que se assemelham a achados evidenciados em outras pesquisas realizadas em período semelhante em outras regiões do país.

Entre os casos, predominou a ocorrência da doença entre homens, pardos, com baixa escolaridade, na forma pulmonar, que não realizaram TDO, notificados como casos novos e abandono, e que apresentaram maior incidência de desfecho por abandono e tratamento completo, apontando baixos índices de cura, o que pode estar diretamente relacionado à modalidade de tratamento implementada durante a condução deste.

A predominância por indivíduos que tendem a procurar com menor frequência os serviços de saúde, apontam para a necessidade de implementação de medidas de fortalecimento à adesão, bem como de medidas de educação em saúde que visem sensibilizar e instruir sobre a necessidade de proceder com o diagnóstico e tratamento em tempo oportuno.

Cinco municípios da Paraíba foram responsáveis por 79,8% dos casos notificados no período estudado, tornando valorosa a reavaliação das medidas de controle implementadas durante a condução do tratamento a sua respectiva eficácia. Houve predominância de casos resistentes a Rifampicina e de resistência adquirida entre os casos estudados, dados alarmantes, visto que esta é a droga de maior eficácia antituberculostática e sendo a adquirida, o tipo de resistência que ocorre durante o curso do tratamento, ou seja, a transmissão de bacilos resistentes precisam ser, o quanto antes, estancada, ou brevemente se tornarão ineficientes as medidas de tratamento implementadas.

O estudo ressalta a importância da realização do tratamento à tuberculose sensível conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, tendo em vista a diminuição do surgimento de cepas resistentes e a continuidade de transmissão de bacilos mutantes e aponta para a importância da efetiva implementação das medidas de controle em busca de melhores resultados dos desfechos notificados.

Espera-se que os resultados obtidos a partir na análise dos casos notificados contribuam para na execução das estratégias de controle já implementadas no estado.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, H.S. *et al.* Avaliação do Programa de Controle da Tuberculose: um estudo de caso. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 41, n. spe, p. 242-258, março, 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010311042017000500242&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em 02 abril 2020.

BARTHOLOMARY, P. *et al.* Sistema de Informação de Tratamentos especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 28, n. Epidemiol. Serv. Saúde, 2019 28 (2), 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública** / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019a., Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2020. Acesso em 06 outubro 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2021a. Disponível: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03. Acesso em 06 outubro 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2022.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Experiências de Programas de Controle da Tuberculose: “Porque juntos iremos detectar, tratar e acabar com a tuberculose como problema de saúde pública no Brasil”. **Boletim Epidemiológico**. Ministério da Saúde (BR); 2018. 37. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/05/2018-041.pdf>. Acesso em 22 agosto 2021.

BALLESTERO J.G.A. *et al.* Estratégias de controle e atenção à tuberculose multirresistente: uma revisão da literatura. **Rev Panam Salud Publica**. 2019;43:e20. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.20>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.

CARVALHO FILHO, A. X. de; SILVA, J. P. Tuberculose em Minas Gerais e determinantes sociais. **Revista Atenas Higeia**, Minas Gerais, v. 1, n. 2, p. 24-27, 2019. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/29>. Acesso em: 02 abr. 2020.

DANTAS, D.N.A. *et al.* Fatores associados ao atraso na procura por atendimento pelo doente de tuberculose. **Revista Brasileira de Enfermagem** Brasília, v. 71, supl. 1, p. 646-651, 2018.

Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/reben/v71s1/pt_0034-7167-reben-71-s1-0646.pdf. Acesso em 02 abril 2020.

GERMANO, S.N.F. et al. Estratégias assistenciais para o controle da tuberculose drogarresistente: revisão integrativa da literatura. **Revista Enfermagem UERJ**, [S.l.], v. 29, p. e52508, maio 2021. ISSN 0104-3552. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuernj/article/view/52508>>. Acesso em: 06 out. 2021. doi:<https://doi.org/10.12957/reuerj.2021.52508>.

GERMANO S. N. F.; ESTEVES A. V. F.; GARRIDO M. da S. Tuberculose drogarresistente, orientações e acompanhamento pela atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5867, 31 jan. 2021.

MENDES, M.S. et al. **Análise espacial da tuberculose em menores de 15 anos de idade e risco socioeconômico: um estudo ecológico na Paraíba, 2007-2016**. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. 2021, v. 30, n. 3. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300006>>. ISSN 2237-9622. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300006>. Acesso em 06 outubro 2021.

OLIVA, H. N. P. *et al.* Incidência de tuberculose extrapulmonar. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 17, n. 2, p. 63-65, 2019. Disponível em: <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/608>. Acesso em 12 abril 2020.

SILVA, P. H. DOS S. *et al.* Aspectos sociodemográficos e clínicoepidemiológicos da tuberculose em um município do nordeste brasileiro. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 5, p. e1916, 26 mar. 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1916>. Acesso em 07 abril 2020.

SCHOELER, G. M. *et al.* Sintomatologia e achados de imagem da tuberculose: revisão bibliográfica. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 5, n. 5, 26 maio 2020. Disponível em: <http://www.reinpec.org/reinpec/index.php/reinpec/article/view/511>. Acesso em 07 abril 2020.

VALENÇA I. M. de O. et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 56, p. e4334, 11 set. 2020.

VENCESLAU, K. F. R.; ABREU, K. D.; ANDRADE, S. P.; CARVALHO, A. V.; RODRIGUES, F. A.; GUIMARÃES, A. P. M.. Tuberculose respiratória: histórico, atualização do diagnóstico e dificuldades do tratamento. **Scire Salutis**, v.7, n.1, p.38-52, 2017. Disponível em: <http://sustenere.co/index.php/sciresalutis/article/view/SPC2236-9600.2017.001.0004>. Acesso em 07 abril 2020.

WHO, World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO, 2020 [updated 2021; cited 2016 Oct 1]. **Overview: Progress towards achieving global tuberculosis targets and implementation of the UN Political Declaration on Tuberculosis**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/overview-progress-towards-achieving-global-tuberculosis-targets-and-implementation-of-the-un-political-declaration-on-tuberculosis>.

ANEXOS

**TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL EM
CUMPRIR OS TERMOS DA RESOLUÇÃO 466/12 DO CNS/MS (TCPR)**

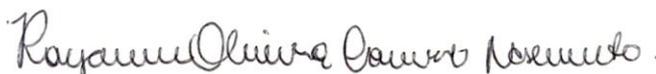
**TÍTULO DA PESQUISA: ANÁLISE ESPACIAL DA TUBERCULOSE
DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ASSOCIAÇÃO ENTRE
FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO.**

Eu, Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo, professora do curso de Enfermagem da Universidade Estadual da Paraíba, portadora do RG: 744537 e CPF: 288302704-82, comprometo-me em cumprir integralmente as diretrizes da Resolução 466/12 do conselho Nacional de saúde do Ministério da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos. Estou ciente das penalidades que poderei sofrer caso infrinja qualquer um dos itens da referida resolução.

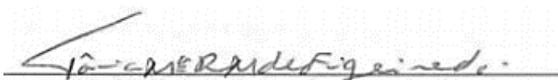
Por ser verdade, assino o presente compromisso.

Campina Grande, PB

01 de março de 2022



Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento
Pesquisadora responsável



Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo
Orientadora

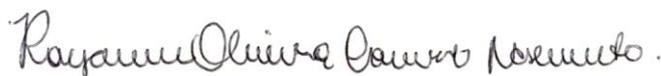
DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA COM O PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: ANÁLISE ESPACIAL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO.

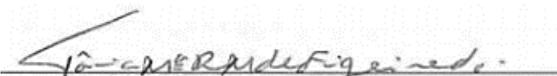
Eu, Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo, enfermeira, professora do curso de Enfermagem da Universidade Estadual da Paraíba, portadora do RG: 744537, declaro que estou ciente do referido Projeto de Pesquisa e comprometo-me em acompanhar seu desenvolvimento no sentido de que se possam cumprir integralmente as diretrizes da Resolução 466/12 do conselho Nacional de saúde do Ministério da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos.

Campina Grande, PB

01 de março de 2022



Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento
Orientanda



Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo
Orientadora

**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS DE
ARQUIVO (PRONTUÁRIOS) (TCDA)**

TÍTULO DO PROJETO	ANÁLISE ESPACIAL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO.
PESQUISADORA RESPONSÁVEL	Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento
NOME DOS PESQUISADORES PARTICIPANTES	Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento
BANCO DE DADOS DO	Sistema de Informação de Agravos Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) do Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba

A Pesquisadora do Projeto acima identificado assume o compromisso de:

I - Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;

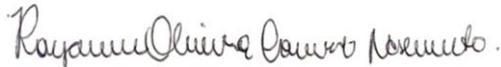
II - Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;

III - Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

De modo que, tais compromissos estão em conformidade com as diretrizes previstas na Resolução Nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos.

Campina Grande, PB

01 de março de 2022

PESQUISADORES	ASSINATURA
Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento	

TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ANÁLISE ESPACIAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO



GOVERNO DA PARAÍBA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GERÊNCIA EXECUTIVA DE VIGILANCIA EM SAÚDE
GERÊNCIA OPERACIONAL DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E IST

TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL PARA USO E COLETA DE DADOS EM ARQUIVOS (TAICDA)

Estamos cientes da intenção da realização do projeto intitulado “ANÁLISE ESPACIAL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO ESTADO DA PARAÍBA: ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS E DESFECHO DO TRATAMENTO” desenvolvido pela pesquisadora Rayanne Oliveira Carneiro do Nascimento, sob a orientação da Professora Dra. Tânia Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo, do departamento de enfermagem da Universidade Estadual da Paraíba. A coleta de dados será do tipo documental e acontecerá no Arquivo do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) do ao Núcleo de Doenças Endêmicas da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba. A referida pesquisa será para o desenvolvimento da Dissertação de Mestrado em Saúde Pública da pesquisadora supracitada. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, toda a documentação relativa a este trabalho deverá ser entregue em duas vias (sendo uma em CD e outra em papel) a esta instituição sediadora da pesquisa que também arquivará por cinco anos de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

João Pessoa, Paraíba.

01 de março de 2022

Ivoneide Pereira Lucena

Gerente operacional de condições crônicas e IST's da Paraíba

Ivoneide Lucena Pereira
Gerente Operacional das IST/AIDS
e Hepatites Virais
Mat. 169.038-8

