

**Avaliação da evolução clínica de pacientes portadores de Tuberculose Resistente a
Múltiplos Medicamentos**

Evaluation of the clinical evolution of patients with Multidrug Resistant Tuberculosis

Evaluación de la evolución clínica de los pacientes con Tuberculosis Multirresistente

Recebido: 19/09/2020 | Revisado: 26/09/2020 | Aceito: 28/09/2020 | Publicado: 30/09/2020

Paula Sousa da Silva Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0453-1314>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: paulatuc@msn.com

Dayara de Nazaré Rosa de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8569-3392>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: dayara_twain@hotmail.com

Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5580-284X>

Faculdade Paraense de Ensino, Brasil

E-mail: bendelaqued@gmail.com

Felipe Costa Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-4324>

Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil

E-mail: felipeesoares@gmail.com

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-890X>

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: rafassuncao.rafael@gmail.com

Marcela Raíssa Asevedo Dergan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1457-0242>

Escola Superior da Amazônia, Brasil

E-mail: derganm20@gmail.com

Rogéria de Sousa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-2259>

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil

E-mail: rogeriasousa440@yahoo.com.br

Jucilene Luz Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4175-9174>

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil

E-mail: juhneves60@gmail.com

Ana Carolina Marinho Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3762-4621>

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil

E-mail: karolinamarinho@hotmail.com

Thaís Neves de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-6918>

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil

E-mail: thaisnds8@gmail.com

Susi dos Santos Barreto de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4138-7147>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: susis.barreto@yahoo.com.br

Kathleen Heloisa Pinheiro Costa Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7515-861X>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: Kathleenpneves@gmail.com

Ivonete Vieira Pereira Peixoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-9630>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: ivonete@hotmail.com

Armando Sequeira Penela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5644-635X>

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: armandopenela@hotmail.com.br

Marcieni Ataíde Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-695X>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: marcieni@ufpa.br

Marcos Valério Santos da Silva

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7824-0042>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: marcoasilva@ufpa.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a evolução clínica de pacientes com Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos atendidos em um centro de referência na região Amazônica, entre os anos de 2010 a 2014. **Métodos:** Pesquisa transversal, descritiva e de abordagem quantitativa, através do levantamento de dados de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Belém do Pará, entre os anos de 2010 e 2014. **Resultados:** Houve a predominância do sexo masculino e a faixa etária mais acometida foi a que está na fase mais produtiva (18 a 55 anos), a forma secundária da doença esteve presente em 94,1% dos casos, o tempo de diagnóstico e o início do tratamento de 1 a 10 dias apresentou-se na maioria, quanto ao perfil de resistências às drogas que prevaleceram foram a rifampicina, isoniazida e a estreptomicina e a comorbidades mais associada foi o diabetes. **Conclusão:** Existe uma grande complexidade envolvendo os aspectos relacionados ao tratamento de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, e que estes fatores contribuem para a manutenção dos altos índices da doença, como a escassez de tecnologias como o diagnóstico rápido da doença e a disponibilidade de mais alternativas de tratamento mais eficazes. O fator limitante da pesquisa se deu ao fato de se tratar de dados de prontuários, não houve um padrão de registros e em alguns, a escassez de informações.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Saúde pública; Amazônia.

Abstract

Objective: To assess the clinical evolution of patients with Multiple Drug-Resistant Tuberculosis treated in a referral center in the Amazon region, between the years 2010 to 2014. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and quantitative approach research, through the collection of patient data attended at Hospital Universitário de Belém do Pará, between the

years 2010 and 2014. Results: There was a predominance of males and a faixa age most affected was in the most productive phase (18 to 55 years old), secondary to teaching 94.1% were present in two cases, or time of diagnosis and initiation of treatment from 1 to 10 days appeared in the majority, how many years profile of drug resistance prevailing with rifampicin, isoniazid and streptomycin and most associated comorbidities foi or diabetes. Conclusion: There is a great complexity surrounding the aspects related to the treatment of Tuberculous Resistant to Multiple Medications, and that these factors contribute to the maintenance of two high teaching indices, as well as a scarcity of technologies such as rapid diagnosis of the teaching and availability of more alternatives of most effective treatment. The limiting factor of the investigation is due to the fact that it is a matter of medical records, there is no pattern of records in some, with little information.

Keywords: Multidrug resistant tuberculosis; Public health; Amazon.

Resumen

Objetivo: Evaluar la evolución clínica de pacientes con Tuberculosis Resistente a Múltiples Fármacos atendidos en un centro de referencia de la Amazonía, entre los años 2010 a 2014. Métodos: Abordaje transversal, descriptivo y cuantitativo, mediante la recolección de datos de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Belém do Pará, entre 2010 y 2014. Resultados: Predominó el sexo masculino y el grupo de edad más afectado fue el de la fase más productiva (18 a 55 años), la forma secundaria de la enfermedad estuvo presente en el 94,1% de los casos, el tiempo del diagnóstico y el inicio del tratamiento de 1 a 10 días apareció en la mayoría, con respecto al perfil de farmacorresistencia que prevaleció fueron rifampicina, isoniazida y estreptomicina y las comorbilidades más asociadas fue la diabetes. Conclusión: Existe una gran complejidad que involucra aspectos relacionados con el tratamiento de la Tuberculosis Múltiple Resistente a Fármacos, y que estos factores contribuyen al mantenimiento de altas tasas de enfermedad, como la escasez de tecnologías como el diagnóstico rápido de la enfermedad y la disponibilidad de más alternativas. métodos de tratamiento más eficaces. El factor limitante de la investigación fue el hecho de que se trataba de datos de registros médicos, no había patrón de registros y, en algunos, la escasez de información.

Palabras clave: Tuberculosis multirresistente resistente; Salud pública; Amazonas.

1. Introdução

Estimou-se no ano de 2013, que nove milhões de pessoas desenvolveram a forma ativa da tuberculose (TB) e cerca de 1,5 milhões de pessoas evoluíram à óbito. Agravando este cenário preocupante, as formas da TB multirresistentes (TB-MR) e extensivamente resistentes (TB-XDR) estão se disseminando mundialmente, chegando a 480.000 novos casos. Estas formas da doença são mais agressivas e reduzem consideravelmente os índices de sucesso do tratamento, o que sugere a necessidade do desenvolvimento de maneira emergencial de novos fármacos e de terapias adjuvantes para a melhora dos indicadores epidemiológicos da doença (Zumla *et al.*, 2014).

O fenômeno da resistência às drogas durante o tratamento da TB foi conhecido após a introdução da estreptomicina entre os anos de 1946-1947. O desenvolvimento da resistência às drogas durante o tratamento de pacientes com TB sensível deve-se, em grande parte, a um fenômeno de iatrogenia, resultando na seleção artificial de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos medicamentos durante a terapia inadequada ou incompleta, onde estas cepas resistentes podem ser transmitidas à comunidade, limitando a eficácia da terapia utilizada pelos programas de tratamento da doença (Migliori *et al.*, 2013).

Nos últimos 40 anos foram observados aumento dos índices da epidemiologia da resistência aos medicamentos, principalmente com o aumento da TB-MR e mais recentemente, da TB-XDR. A TB-MR é definida como a resistência do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* a, pelo menos, isoniazida e rifampicina que são as duas principais drogas de primeira linha mais eficazes contra a doença, e esta forma requer uso de esquemas de drogas de segunda linha, considerados menos eficazes, mais caros e tóxicos e que necessitam de um tempo maior de tratamento (Migliori *et al.*, 2012).

Trata-se de uma doença com graves consequências clínicas, onde as taxas de cura são as piores (40% a 80%) em pacientes infectados por cepas de TB-MR. As consequências clínicas destes desenvolvimentos são graves em relação a infecções por cepas de TB sensível, que possui taxas de cura acima de 90% quando se desenvolve programas bem-sucedidos de controle e combate à doença (Rangaka *et al.*, 2015).

No Brasil, com o cenário da multirresistência, foram realizados dois inquéritos nacionais nos anos de 1995 a 1997 e em 2007 a 2008 sobre a resistência primária aos fármacos anti-TB e verificou-se aumento dos índices de resistência à isoniazida de 4,4% para 6,0%, da rifampicina de 1,3% para 1,4% e da associação da rifampicina – isoniazida de 1,1% para 1,4% respectivamente. Diante desse contexto, foi realizada a revisão do tratamento para

as formas clássicas e de multirresistência da doença que é utilizada desde 1979 (Mahfuza Rifat *et al.*, 2014).

A efetividade do tratamento é fundamental para o processo de combate à doença e, segundo a OMS, recomenda-se para o tratamento da TB-MR medicamentos de segunda linha com duração de 18-24 meses ou mais, mas, no entanto, essas diretrizes são baseadas em evidências de baixo grau, opinião de especialistas, pouco dados observacionais e não tem o rigor de provas baseadas em dados da evolução do paciente. Assim, os novos regimes para TB-MR ou TB-XDR que são mais curtos, mais toleráveis, mais eficazes, e terem sido submetidas a testes em condições favoráveis, são urgentemente necessários (Zumla *et al.*, 2014).

Com a finalidade de contribuir para a construção de conhecimento acerca da doença, objetivou-se avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de TB-MDR atendidos em um Hospital Universitário no município de Belém do Pará, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal e quantitativo, com delineamento descritivo. O estudo foi transversal pois analisou um ponto específico num dado momento (Trujillo, 2016). A abordagem quantitativa foi realizada em função do levantamento de dados numéricos, com a finalidade de realizar levantamentos por meio de porcentagens (Pereira *et al.*, 2018). O delineamento descritivo foi escolhido em função do registro e descrição das características, observadas em um determinado fenômeno de fatos (Esperón, 2017).

O estudo foi realizado em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil, sobre a evolução clínica de pacientes com TB-MR atendidos entre os anos de 2010 a 2014. Nesse entendimento, analisaram-se os prontuários de 63 pacientes que constavam no banco de dados da Divisão de Arquivo Médico e Estatística (DAME) com o diagnóstico de TB-MR.

Deste total analisado, foram excluídos prontuários de pacientes que abandonaram o tratamento, que evoluíram a óbito, de comunicantes, de casos de TB monorresistente e de TB sensível, restando, ao final, uma amostra de 17 pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão desta pesquisa: ter mais de 18 anos, iniciado o tratamento no ano de 2010 e ter finalizado o tratamento até o ano de 2014 e que tivesse o diagnóstico de TB-MR confirmada através de testes de sensibilidade.

Os dados coletados foram organizados em planilhas do sistema Microsoft Excel e

posteriormente, houve a distribuição das frequências dos resultados em tabelas e gráficos para uma melhor interpretação e visualização dos resultados obtidos com a pesquisa.

Ressalta-se o cumprimento das exigências do Conselho Nacional de Saúde (CNS) mediante as Resoluções n. 466/2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, nesse sentido, a pesquisa foi devidamente autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Universidade Federal do Pará e do Hospital Universitário, sob número de pareceres 1.259.706 e 1.338.289, respectivamente.

3. Resultados

A amostra total analisada foi de 65 sujeitos, que estavam cadastrados no banco de dados do DAME. Deste total, apenas 17 sujeitos aderiram ao tratamento da TBMR até a obtenção da alta médica por cura. O período analisado foi de 2010 a 2014.

Os resultados da análise do perfil sóciodemográfico mostraram que maioria dos sujeitos eram do gênero masculino 09 (52,9%) e 13 (76,5%) encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (18-55 anos).

Quanto à procedência, 15 (88,2%) pacientes residiam na região metropolitana de Belém, que atualmente é composta por sete municípios (Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides, Santa Bárbara do Pará, Santa Isabel do Pará e Castanhal) e a capital foi a que apresentou os maiores índices da doença 13 (76,5%).

Em relação à escolaridade, 04 (23,5%) possuíam ensino fundamental incompleto, 04 (23,5%) o ensino fundamental completo. Somente 01 (5,9%) paciente possuía o ensino médio completo.

No que se refere a situação empregatícia dos participantes, 05 (29,4%) estavam desempregados, 04 (23,5%) estavam empregados e possuíam renda mensal fixa e 03 (17,6%) eram autônomos, com atividades de: carroceiro, vendedor de doces nos ônibus urbanos da região metropolitana de Belém e pintor.

Na população estudada, no que se refere ao consumo de bebida alcoólica, 07 (41,2%) informaram nunca ter consumido, 06 (35,3%) relataram consumir de forma frequente, 3 (17,6%) informaram que às vezes consomem e 1 (5,9%) não informou o consumo de bebida.

O consumo de cigarro entre a população estudada, foi observado que 8 (47,1%) informou consumir as vezes, 7 (41,2%) consome sempre e 2 (11,8%) não informou o consumo. Observa-se na Tabela 1, o detalhamento do perfil sociodemográfico dos pacientes portadores de TB-MR.

Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos pacientes portadores de TB-MR. Belém-Pará.

Indicador	Variável	N	%
Gênero	Masculino	9	52.9
	Feminino	8	47.1
Faixa etária	21-25	1	5.9
	26-30	2	11.8
	31-35	1	5.9
	36-40	2	11.8
	41-45	3	17.6
	46-50	3	17.6
	51-55	1	5.9
	56-60	1	5.9
	61-65	2	11.8
	66-70	1	5.9
Procedência	Belém (PA)	13	76.5
	Santa Bárbara (PA)	1	5.9
	Ananindeua (PA)	1	5.9
	Curuçá (PA)	1	5.9
	Barcarena (PA)	1	5.9
	Sem escolaridade	2	11.8
Escolaridade	Ensino fundamental incompleto	4	23.5
	Ensino fundamental completo	4	23.5
	Ensino médio incompleto	2	11.8
	Ensino médio completo	1	5.9
	Não Informado	4	23.5
Situação empregatícia	Desempregado	5	29.4
	Empregado	4	23.5
	Autônomo	3	17.6
	Aposentado	4	23.5
	Não informado	1	5.9
Consumo de bebida alcoólica	Sempre	6	35.3
	As vezes	3	17.6
	Nunca	7	41.2

	Não informado	1	5.9
Consumo de cigarro	Sempre	7	41.2
	As vezes	8	47.1
	Não informado	2	11.8

Fonte: Autores da pesquisa (2020).

No que se refere ao tipo de tratamento anterior, 10 (58,8%) realizaram de maneira regular, 06 (35,3%) realizaram tratamento de maneira irregular e apenas 1 (5,9%) nunca realizou, por tratar-se de um caso de TB-MR primária.

Em relação ao número de tratamentos anteriores, 11 (70,6%) realizaram uma vez tratamento para TB, 04 (23,5%) realizaram duas vezes tratamento e pacientes que nunca realizaram e que realizaram três vezes, foram apenas 01 (5,9%) cada. A pesquisa também identificou que 16 casos (94,1%) se tratava de multirresistência secundária e apenas 1 (5,9%) apresentou resistência primária. Quanto ao tipo de tratamento, observa-se a predominância do tipo de multirresistência secundária (Tabela 2).

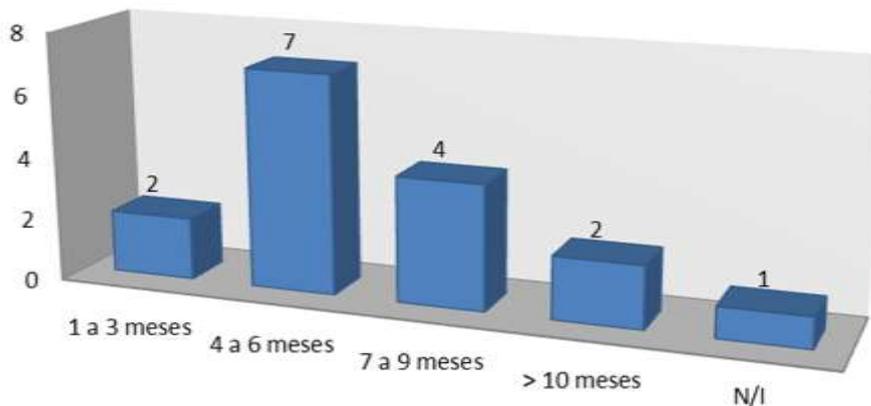
Tabela 2. Aspectos do Tratamento Anterior de Tuberculose dos Clientes Portadores de TB-MR. Belém-Pará.

Indicador	Variável	N	%
Tratamento anterior	Nunca Realizou	1	5.9
	Regular	10	58.8
	Irregular	6	35.3
Número de tratamentos anteriores para TB	Nunca Realizou	1	5.9
	1	11	64.7
	2	4	23.5
	3	1	5.9
Tipo multirresistência	Primária	1	5.9
	Secundária	16	94.1

Fonte: Autores da pesquisa (2020).

O Gráfico 1 apresenta que entre os 16 casos de TB-MR secundária, em relação ao tempo de diagnóstico da TB e da TB-MR, a maior parte dos pacientes, 07 (43,8%) apresentaram o período de 4 a 6 meses.

Gráfico 1. Tempo entre o diagnóstico da TB e da TB-MR nos anos de 2010 a 2014. Belém-Pará.



Fonte: Autores da pesquisa (2020).

Chama-se atenção no gráfico anterior, que os pacientes apresentaram o diagnóstico de TB e TB-MR no período de 4 a 6 meses.

No que se refere à forma clínica, observa-se na Tabela 3, que 16 (94,1%) apresentaram a forma pulmonar e somente 01 (5,9%) a apresentou a forma extrapulmonar (pleural). Quase a metade dos pacientes, 08 (47,1%), apresentou o período entre o diagnóstico da TB-MR e o início do tratamento de 1 a 10 dias. No tocante ao perfil de resistência, maioria apresentou resistência a 3 e 4 drogas, 07 (41,2%) cada grupo e o resultado dos testes de sensibilidade demonstraram que o padrão de multirresistência mais encontrado foi a de isoniazida, rifampicina, estreptomicina e pirazinamida com 04 pacientes, o que representa 23,5% do total.

Tabela 3. Aspectos do Tratamento dos pacientes Portadores TBMR nos anos de 2010 a 2014. Belém-Pará.

Indicador	Variável	N	%
Forma clínica	Pulmonar	16	94.1
	Extrapulmonar	1	5.9
Tempo de diagnóstico da TB-MR e o início do tratamento (dias).	1 a 10	8	47.1
	11 a 20	3	17.6
	21 a 30	3	17.6
	Acima de 30	3	17.6
Perfil de resistência (Número de Drogas)	2 drogas	2	11.8
	3 drogas	7	41.2
	4 drogas	7	41.2
	5 drogas	1	5.9
Resultado dos testes de sensibilidade	INH+RMP+STM+PZA	4	23.5
	RMP+INH+STM	3	17.6
	RMP+INH	2	11.8
	RMP+INH+PZA	2	11.8
	RMP+INH+STM+OFL	2	11.8
	RMP+INH+EM	1	5.9
	INH+STM+OFL	1	5.9
	INH+RM+EM+SM	1	5.9
	RMP+INH+STM+EMB+OFL	1	5.9

Fonte: Autores da pesquisa (2020).

No que tange a tabela anterior, a forma clínica pulmonar apresentou maior prevalência, com o perfil de resistência a 3 e 4 drogas, com sensibilidade para as 4 principais drogas.

Em relação ao perfil de resistência às drogas apresentado pelos pacientes, isoladamente, houve a predominância da isoniazida e da rifampicina, com 29,3% e 27,6% respectivamente. Observa-se na Tabela 4, a distribuição isolada dos resultados de testes de sensibilidade às drogas antituberculosas.

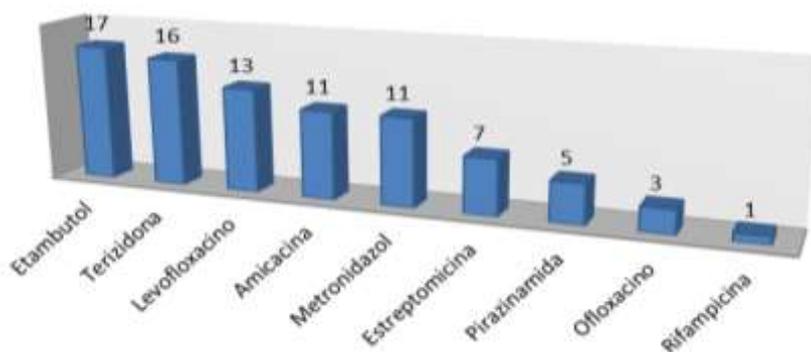
Tabela 4. Distribuição Isolada dos Resultados dos testes de sensibilidade às drogas antituberculosas. Belém-Pará.

Indicador	Variável	N	%
Padrão isolado dos testes de sensibilidade às drogas.	INH	17	29.3
	RMP	16	27.6
	STM	12	20.7
	PZA	6	10.3
	OFL	4	6.9
	BEM	3	5.2

Fonte: Autores da pesquisa (2020).

Verifica-se no Gráfico 2, que o etambutol foi a droga mais utilizada, em 100% (n=17) dos casos, seguida pela terizidona com 94,1% (n=16), levofloxacino com 75,5%(n=13) e amicacina e metronidazol com 64,7% (n=11) cada, apresentando em sua maioria drogas de terceira linha.

Gráfico 2. Distribuição dos casos de tuberculose resistentes às drogas segundo o esquema terapêutico adotado nos anos de 2010 a 2014. Belém-Pará.



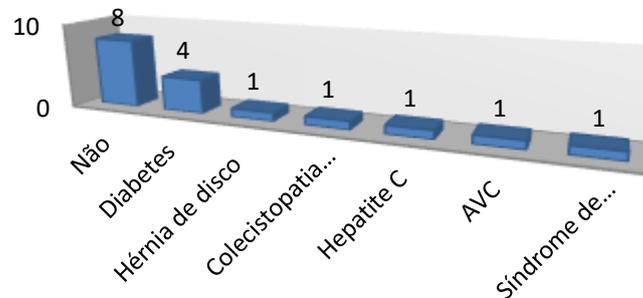
Fonte: Autores da pesquisa (2020).

Chama-se atenção no Gráfico 2 que em relação ao esquema terapêutico, a droga mais utilizada foi o etambutol.

Observa-se no Gráfico 3, em relação às comorbidades, que 8 (47,1%) dos pacientes não apresentaram nenhuma comorbidades associada ao processo patológico da TB-MR e a doença que mais se apresentou associada foi o diabetes, com 4 (23,5%) pacientes acometidos.

Observou-se também a relação do HIV com a multirresistência e apenas um paciente era portador do vírus.

Gráfico 3. Comorbidades associadas à TB-MR nos anos de 2010 a 2014. Belém-Pará.



Fonte: Autores da pesquisa (2020).

No que tange o gráfico anterior, chama-se atenção a predominância de pacientes que não apresentaram comorbidades associada ao processo patológico da TB-MR.

Em relação aos efeitos colaterais, o evento mais relatado foi a artralgia com 7 (41,2%) dos pacientes acometidos seguido de náuseas com 4 (23,5%). Parestesia, zumbido no ouvido e astenia aparecem com 2 relatos cada (11,8%). A Tabela 5 detalha os efeitos colaterais ao tratamento da TB-MR.

Tabela 5. Efeitos colaterais ao tratamento da TB-MR nos anos de 2010 a 2014. Belém - Pará.

Indicador	Variável	N	%
Efeitos adversos	Nenhum	3	17.6
	Artralgia	7	41.2
	Náuseas	4	23.5
	Parestesia	2	11.8
	Zumbido no ouvido	2	11.8
	Astenia	2	11.8
	Insuficiência renal	1	5.9
	Surdez	1	5.9
	Irritação gástrica	1	5.9
	Adnamia	1	5.9
	Redução acuidade visual	1	5.9
	Tontura	1	5.9
	Acne medicamentosa	1	5.9
	Diarréia	1	5.9
	Urticária	1	5.9
	Vômitos	1	5.9
Tremores	1	5.9	

Fonte: Autores da pesquisa (2020).

Chama-se atenção na tabela anterior, que a artralgia foi o principal efeito adverso relacionado ao tratamento de TB-MR.

4. Discussão

O Estado do Pará concentra 11 dos 315 municípios brasileiros considerados pelo MS como prioritários no combate à TB. A doença está longe de ser erradicada devido os graves problemas de ordem social, econômica e estrutural da região e, segundo o MS, o Pará é considerado como área endêmica da TB (Rocha & Adorno, 2012).

Observa-se que o sexo masculino e a faixa etária mais acometida pela doença pertencem ao grupo que está em sua plena fase produtiva. Tal situação deve-se ao fato de que esta faixa etária mais cometida entra mais em contato com pessoas portadoras do bacilo multirresistente,

por ser um grupo mais ativo, através de atividades laborais e de estudos, em comparação aos grupos de maior idade. Outro fator aponta também o fato de que indivíduos dessa faixa etária seguem o tratamento de maneira irregular, pois não se adequam ao sistema de dose supervisionada por ser conflitante com a jornada de trabalho, tendo como resultado a má adesão ao tratamento (Yuen *et al.*, 2015).

Também pode ser associado ao fato de que, a rifampicina foi introduzida nas últimas 3 décadas e muitos idosos de hoje possivelmente não foram expostos a ela. No que se refere aos casos de TB-MR primária, estas explicações possivelmente não se aplicam. Em nossa pesquisa, apenas 1 caso (5,9%) tratava-se de TB-MR primária e 16 casos (94,1%) tinham histórico de tratamento anterior (Micheletti *et al.*, 2014).

Quanto à procedência, obteve-se a predominância de pacientes que residiam na região metropolitana de Belém e a capital apresentou os maiores índices da doença. A capital paraense possui a maior concentração populacional e de equipamentos urbanos em relação ao conjunto de municípios metropolitanos e também é a que apresenta a maior implantação de serviços e empregos (Resende & Santos-Neto, 2015).

Neste contexto, o homem é considerado o principal reservatório do bacilo e sua transmissão ocorre de pessoa a pessoa a partir de micropartículas dispersas no ar. Sendo assim, os maiores reservatórios geográficos de bacilo estão nos grandes conglomerados urbanos, o que contribui para manutenção das altas taxas de prevalência da doença ao longo dos anos e segundo os autores, as regiões do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Pará apresentaram os maiores índices de notificações de TB-MR (Almeida, Barbosa & Almeida, 2013).

Em relação à escolaridade, a maioria dos pacientes apresentou ensino fundamental incompleto. A instrução formal é fator determinante para o acesso à educação em saúde, para as possibilidades de ingresso no mercado de trabalho e o favorecimento de aquisição de renda, fatores que se refletem nas condições de vida, moradia e da própria saúde. Tratando-se de doenças infectocontagiosas, o conhecimento adequado dessa patologia, bem como das medidas de controle e do seu tratamento são de importância essencial para a evolução do paciente, de modo que, a formação escolar do indivíduo é bastante relevante para a compreensão da assistência à saúde, como também para a adoção de um estilo de vida mais apropriado que favoreça essa assistência (Zumla *et al.*, 2014; Migliori *et al.*, 2013).

O tabagismo e o consumo de bebida alcoólica são considerados fatores de risco crescente para a doença, principalmente em países subdesenvolvidos. O presente estudo identificou que 35,3% dos pacientes sempre faziam consumo de bebida alcoólica e 88,2%

eram tabagistas. Em relação ao álcool, o aumento nos níveis sérios aumenta os riscos de efeitos adversos do tratamento e reduzem a adesão e a regularidade do tratamento (Mahfuza *et al.*, 2014).

No que se refere ao fumo, observa-se sua capacidade de modificar a fisiologia pulmonar, ocorrendo a redução da concentração de oxigênio sanguíneo, o que favorece desenvolvimento de lesões necrotizantes e o retardamento da cicatrização das lesões, como também ocorre a modificação dos mecanismos de defesa da árvore respiratória, onde a exposição à fumaça do tabaco, de maneira passiva ou ativa, associa-se consideravelmente à recidiva e mortalidade da doença (Ferreira, 2014).

O desenvolvimento da TB-MR está associado a diversos fatores de risco, dentre estes está o número de tratamentos anteriores para TB. Na presente pesquisa, detectamos que 94,5% dos pacientes possuíam histórico de tratamento anterior para TB. Os indivíduos que possuem histórico de tratamentos anteriores para TB possuem catorze vezes chances de desenvolver a resistência do que pacientes sem histórico de tratamento (Coelho, 2014).

Diante deste cenário da TB-MR, torna-se fundamental para deter a epidemia global a quebra da cadeia de transmissão da doença para se prevenir novos casos e novas infecções da doença. Para tal, o diagnóstico precoce da TB-MR permite a implementação em tempo hábil do tratamento. No entanto, em ambientes de alta carga de tuberculose, busca ativa de casos muitas vezes não é implementada, resultando em longos atrasos no diagnóstico e tratamento (Coelho *et al.*, 2012).

Um fato rotineiramente vivenciado neste processo refere-se aos resultados dos testes de sensibilidade para o diagnóstico da doença, onde, enquanto os resultados não estão disponíveis, o paciente é tratado com medicamentos de primeira linha ou ficam sem medicamentos, acarretando no manejo inadequado do paciente e também ocorre a manutenção da cadeia de transmissão de cepas multirresistentes na comunidade (Micheletti *et al.*, 2014).

Em relação aos tratamentos anteriores, 94,1% haviam realizado o que sugere que o desenvolvimento da TB-MR está diretamente associado ao retratamentos e ao maior tempo de diagnóstico da doença, em decorrência da falta de tratamento imediato e do atraso no diagnóstico da TB, agravando o cenário e dificultando o controle da doença (Rezende & Santos-Neto, 2015).

De acordo com Coelho (2014), o tempo entre o diagnóstico da TB e da TB-MR é fundamental para a redução da transmissão do bacilo multirresistente entre os contatos intradomiciliares, em ambientes hospitalares, abrigos e prisões. A maioria dos pacientes desta

pesquisa apresentaram o tempo de detecção da TB-MR após o diagnóstico da TB de 4 a 6 meses, o que contribui para o agravamento da situação epidemiológica da doença no Estado do Pará. Tal fato pode se dar devido a situação que ocorre por falhas no sistema de saúde, onde os pacientes procuram os serviços de saúde diversas vezes até receberem o diagnóstico, ou quando são diagnosticados com a doença não são submetidos aos testes de sensibilidade para identificar casos de multirresistência e implementar em tempo hábil o tratamento adequado (Magee *et al.*, 2013).

O padrão de resistência identificado na pesquisa apresentou predominância de associações de drogas da rifampicina + isoniazida e a associação dessas à estreptomicina que, somadas, responderam por 41,1% dos casos. A combinação mais frequente foi a que incluía isoniazida + rifampicina + estreptomicina + pirazinamida apresentando 23,5% dos casos. Em relação ao padrão de resistência individual, a rifampicina e a isoniazida se apresentaram as mais elevadas, padrão esperado para os casos de multirresistência e a droga que se destaca juntamente com estas duas foi a estreptomicina, com 20,7%. Este achado foi semelhante aos estudos realizados a nível mundial e possivelmente indica que, no Brasil, a reativação endógena de cepas de estreptomicina anteriores à década de 80 pois a estreptomicina não é utilizada em casos novos da doença (Rezende & Santos-Neto, 2015; Coelho *et al.*, 2012).

Pacientes portadores de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* recebem recomendações do Programa Nacional de Controle da TB e devem ser submetidos ao teste de pesquisa para HIV, como uma rotina. Destaca-se que a associação da TBMR e o HIV ocorrem de maneira esporádica e não é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de multirresistência. Em nossa pesquisa, todos atenderam aos critérios do PCNT e foram submetidos a teste para a infecção pelo HIV mas apenas um paciente apresentou positividade para o HIV (Filho *et al.*, 2012).

5. Conclusão

Este cenário de associação entre TB-MR e HIV está mudando, e a patologia mais encontrada em nossa pesquisa, associada à multirresistência, foi o diabetes (23,5%). Devido ao crescimento global da multirresistência, torna-se fundamental a compreensão da relação entre diabetes e a TB-MR, pois esta associação está aumentando. Além disso, estudos que relacionem esta associação são escassos, principalmente no que se refere à relação entre o controle do diabetes com as características de cuidados clínicos e os desfechos dos pacientes com TB-MR.

Um outro fator que influencia diretamente na adesão dos pacientes ao tratamento para TB-MR está relacionado também aos efeitos colaterais. Tratam-se de eventos de origem multifatoriais e, segundo o MS, estão divididos em dois grandes grupos segundo a gravidade das reações. Em nosso estudo, o principal efeito colateral foi a dor articular com 41,2% dos relatos dos pacientes, mas estes sintomas são considerados como efeitos colaterais menores 28.

Contudo, de acordo com o balanço epidemiológico, a TB ainda é emergente e desafiador a saúde pública. Sabe-se da criticidade e, principalmente, a importância do diagnóstico e do tratamento precoce desta doença, sendo um cofator para a erradicação desta. Diante disso, torna-se necessário a realização de mais pesquisas sobre o assunto com o intuito de contribuir para o desenvolvimento técnico – científico e implementações de ações que visem abordar sobre a evolução clínica dos pacientes portadores de tuberculose associado a resistência dos medicamentos preconizados a esta patologia.

Referências

Almeida, M. G. de, Barbosa, D. R. M., & Almeida, D. F. S. (2013). Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos (TB-MR) no Brasil, 2008-2012. *Revista de epidemiologia e controle de infecção*, 3 (4).

Coelho, A. G. V., Zamarioli, L. A., Telles, M. A., Ferrazoli, L., & Waldman, E. A. (2012). A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz [Internet]*, 107(6), 760-766.

Coelho, A. G. V. (2014). Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência – município de Santos (SP). *São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo*.

Esperón, J. M. T. (2017). Pesquisa Quantitativa na Ciência da Enfermagem. *Rev. Anna Nery*, 21(1), e20170027.

Ferreira, K. R. (2014). A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente. *Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo*, 281.

Filho, M. P. S., Luna, I. T., Silva, K. L., & Pinheiro, P. N. C. (2012). Pacientes vivendo com HIV/ AIDS e coinfeção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. *Rev Gaúcha Enferm.* 33(2):139-145.

Magee, M. J., Bloss, E., Shin, S., Contreras, C., Huaman, H. A., Ticona, J. C., Bayona, J., Bonilla, C., Yagui, M., Jave, O., & Cegielski, J. P. (2013). Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *International Journal of Infectious Diseases.* 17 (6), e404–e412.

Mahfuza, R., Milton, A. H., Hall, J., Oldmeadow, C., Islam, M. A., Husain, A., Akhanda, M. W., & Siddiquea, B. N. (2014). Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *Plos One*, 9(8), e105214.

Micheletti, V. C., Moreira, J. S., Ribeiro, M. O., Kritski, A. L., Braga, J. U. Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. 2014; 40(2), 155-163.

Migliori, G. B., Sotgiu, G., Gandhi, N. R., Falzon, D., DeRiemer, K., Centis, R., Hollm-Delgado, M. G., Palmero, D., Pérez-Guzmán, C., Vargas, M. H., D'Ambrosio, L., Spanevello, A., Bauer, M., Edward Chan, E. D., & Schaaf, H. S. (2013). Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*, 42(1):169- 79.

Migliori, G. B., Sotgiu, G., D'Ambrosio, L., Centis, R., Lange, C., Bothamley, G., Cirillo, D. M., & Lorenzo, S. (2012). TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged?. *European Respiratory Journal*, 39 (3) 619-625.

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1

Rangaka, M. X., Cavalcante, S. C., Marais, B. J., Thim, S., Martinson, N. A., Swaminathan, S., & Chaisson, R. E. (2015). Control of tuberculosis seeds: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet (Londres, Inglaterra)*, 386(10010), 2344-2353.

Resende, L. S. O., & Santos-Neto, E. T. (2015). Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculos. *J Bras Pneumol*, 41(1), 77-89.

Rocha, D. S., & Adorno, R. C. F. (2012). Dropouts or discontinuity of the treatment of tuberculosis in Rio Branco. *Acre. Saude soc*, 21(1), 232-245.

Trujillo, A. M. (2016). Epidemiologia: história, tipos e métodos. *Revista Simbiótica [Internet]*, 3(1), 1-27. Disponível em: <http://periodicos.ufes.br/simbiotica/article/view/14>.

Yuen, C. M., Amanullah, F., Dharmadhikari, A., Nardell, E. A., Seddon, J. A., & Vasilyeva, I. (2015). Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. *The Lancet*, 386 (10010), 2334-2343.

Zumla, A. I., Gillespie, S. H., Hoelscher, M., Philips, P. P., Cole, S. T., Abubakar, I., McHugh, T. D., Schito, M., Maeurer, M., & Nunn, A. J. (2014). New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet*, 14(4), 327-340.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Paula Sousa da Silva Rocha - 15%

Dayara de Nazaré Rosa de Carvalho - 10%

Dandara de Fátima Ribeiro Bendelaque - 10%

Felipe Costa Soares - 5 %

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa - 5%

Marcela Raíssa Asevedo Dergan - 5%

Rogéria de Sousa Rodrigues - 5%

Jucilene Luz Neves - 5%

Ana Carolina Marinho Pinheiro - 5%

Thaís Neves de Souza - 5%

Susi dos Santos Barreto de Souza - 5%

Kathleen Heloisa Pinheiro Costa Neves - 5%

Armando Sequeira Penela - 5%

Marcieni Ataíde Andrade - 5%

Marcos Valério Santos da Silva - 5%

Ivonete Vieira Pereira Peixoto - 5%