

MARINA GASINO JACOBS

TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO BRASIL: PERFIL DE CASOS,  
DISTRIBUIÇÃO TERRITORIAL E FATORES ASSOCIADOS

BRASÍLIA, 2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MARINA GASINO JACOBS

TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO BRASIL: PERFIL DE CASOS,  
DISTRIBUIÇÃO TERRITORIAL E FATORES ASSOCIADOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Vitor Laerte Pinto Junior

BRASÍLIA

2017

## **AGRADECIMENTOS**

Começo agradecendo a todos os que passaram pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose nos últimos três anos. Essas foram as pessoas que me apresentaram a Saúde Pública a partir da esfera federal e a tuberculose enquanto um desafio. Sou grata a cada um pela generosidade em compartilhar comigo um pouco do que sabem. Agradeço, ainda, pela dedicação de várias colegas que me auxiliaram em momentos importantes da construção do presente trabalho, em especial Elaine Nascimento, Andréa Lobo, Cíntia Dantas e, sobretudo, Daniele Pelissari.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Vitor Laerte Pinto Junior, por me indicar os caminhos e estar comigo durante todo o percurso.

Agradeço aos componentes da banca, Dr. Mauro Niskier Sanchez, Dr. Walter Massa Ramalho e Dr. Wildo Navegantes de Araújo, que gentilmente aceitaram avaliar e contribuir com o trabalho.

Por fim, agradeço ao meu companheiro e à minha família pelo incentivo, acolhimento e suporte, especialmente nos últimos meses de escrita dessa dissertação.

## RESUMO

A tuberculose é uma doença infecciosa de transmissão aérea, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Acomete mais frequentemente os pulmões, mas pode também afetar outros órgãos. Apesar do advento da quimioterapia nos anos 40, a tuberculose continua sendo uma das mais importantes doenças infecciosas da atualidade. Um dos desafios para o seu controle é a tuberculose drogarresistente (TB-DR), a qual é resultado do uso inadequado de drogas antituberculose. O tratamento da TB-DR é mais caro, longo, tóxico e com pior prognóstico quando comparado ao da tuberculose sensível. Na presente dissertação foi realizado o descritivo dos casos de TB-DR no Brasil, de sua distribuição territorial, e feita a análise de fatores individuais e dos municípios de residência associados à incidência de TB-DR. Foram realizados três estudos observacionais, sendo um estudo de série de casos para caracterizar os indivíduos com TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014; outro caracterizando os municípios; e por fim, um estudo ecológico para encontrar fatores associados à incidência de TB-DR em 2014 a partir de variáveis individuais e dos municípios de residência. O Brasil registrou 1574 casos de TB-DR em 2014. Os casos encontrados de tuberculose pulmonar multirresistente primária e adquirida representaram respectivamente 19,4% e 64,7% do estimado pela Organização Mundial da Saúde para o Brasil naquele ano, sugerindo provável subdiagnóstico no Brasil. O perfil individual dos casos aponta predominância de homens, negros, jovens e de baixa escolaridade. Abuso de álcool, uso de drogas ilícitas e tabaco estiveram presentes em ao menos 20% dos casos. A TB-DR foi registrada em residentes de 327 municípios, os quais tinham mais habitantes e melhores indicadores socioeconômicos, apesar de maior coeficiente de Gini e taxa de desemprego que os outros municípios. No estudo analítico, permaneceram no modelo múltiplo como associados à incidência de TB-DR: fatores individuais, fatores socioeconômicos municipais e das condições de saúde nos municípios. Pessoas entre 15 e 59 anos, os homens e as pessoas negras apresentaram risco acrescido de TB-DR. As variáveis de contexto que tiveram associação com a incidência de TB-DR no modelo multinível foram: percentual de retratamentos entre o total de casos de TB, taxa de detecção de aids, índice de desenvolvimento humano e coeficiente de Gini. Os resultados dão subsídio para o aprimoramento do acompanhamento dos

casos de TB sensível e resistente de acordo com o perfil dos grupos mais acometidos, e indicam a necessidade de ampliação do acesso ao diagnóstico da TB-DR suprimindo iniquidades. Por fim, é evidenciada a complexidade da incidência de TB-DR e a necessidade de ações integradas mais amplas, para além do setor saúde, em busca do fim da tuberculose no Brasil.

**Palavras-chave:** Epidemiologia; Tuberculose Resistente a Drogas; Equidade em Saúde; Saúde Pública; Fatores Socioeconômicos.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious and airborne disease caused by the alcohol-resistant bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. It affects more often the lungs, but it can also affect other organs. Although chemotherapy is available since the 1940s, tuberculosis is one of the most important infectious diseases nowadays. One of the challenges of controlling tuberculosis is the drug-resistant tuberculosis (DR-TB), which results from the inappropriate use of antituberculosis drugs. The treatment of DR-TB is more expensive, long and toxic, with worse prognosis when compared to the sensitive tuberculosis. This study describes the DR-TB cases in Brazil, its territorial distribution and analyses individual and contextual factors associated to the incidence of DR-TB. Three observational studies were conducted. The first being a case series study to characterize individuals with DR-TB reported in Brazil in 2014. The second characterized the cities. The last was an ecological study to find individual and contextual factors from the cities associated with the incidence of DR-TB in 2014. Brazil had 1574 DR-TB cases in 2014. Of the multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases estimated by the World Health Organization for Brazil that year, only 19.4% of the primary and 64.7% of the acquired were diagnosed, which suggests underdiagnosis in Brazil. Most part of the DR-TB cases were men, with black ethnicity, at young age and undereducated people. More than 20% of the cases were alcohol abusers, illicit drug or tobacco users. DR-TB was registered in 327 cities in the country. Compared to the other Brazilian cities, the ones with DR-TB cases had more inhabitants and better socioeconomic indicators, despite a higher Gini coefficient and unemployment rate. In the analytical study, the multiple model demonstrated that individual factors, the cities' socioeconomical factors, and those related to health in these cities were associated with DR-TB incidence. People between 15 and 59 years old, men and black people had increased risk of DR-TB. The contextual variables that had association with DR-TB incidence in the multilevel model were: the percentage of retreatment cases among the TB cases, AIDS detection rate, human development index and Gini coefficient. This study shows the most affected groups by DR-TB and it could support the improvement of the follow-up of sensitive TB and DR-TB cases according to their profile. More effort should be placed to increase the access to the DR-TB diagnosis. Finally, the results

demonstrate the complexity of DR-TB incidence and the need for broader integrated actions, beyond the health sector, aiming towards the end of tuberculosis in Brazil.

**Key words:** Epidemiology; Multidrug-resistant tuberculosis; Communicable diseases; Health Equity; Public Health.

## LISTA DE FIGURAS

### **Artigo 2: Caracterização dos municípios brasileiros segundo a presença de tuberculose e sua forma drogarresistente**

Figura 1 Municípios brasileiros de acordo com a presença de casos de TB e de TB-DR, Brasil, 2014.....	65
---	----



## LISTA DE TABELAS

### **Artigo 1. Perfil de casos de tuberculose drogarresistente no Brasil e sua distribuição no território nacional**

Tabela 1- Distribuição dos casos de TB-DR e dos municípios em que esses residem por Unidade Federada (UF), Brasil, 2014.....	46
Tabela 2- Perfil da TB-DR no Brasil, 2014.....	47
Tabela 3- Características individuais dos casos de TB-DR do Brasil, 2014.....	48

### **Artigo 2. Caracterização dos municípios brasileiros segundo a presença de tuberculose e sua forma drogarresistente**

Tabela 1- Indicadores sobre o controle da tuberculose em municípios brasileiros de acordo com a presença de TB-DR, Brasil, 2014.....	66
Tabela 2- Características demográficas e socioeconômicas de municípios de acordo com a presença de TB e TB-DR, Brasil, 2014.....	67

### **Artigo 3. Fatores associados à incidência de tuberculose drogarresistente nos municípios do Brasil**

Tabela 1- Análise descritiva e univariada da associação da incidência de TB-DR com variáveis individuais e contextuais dos municípios.....	83
Tabela 2- Modelo multinível com regressão binomial negativa de associação entre a incidência de tuberculose drogarresistente e variáveis independentes de nível individual e contextual dos municípios.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Desvio Padrão
DOTS	Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração ( <i>Directly Observed Treatment Short-Course</i> )
FJP	Fundação João Pinheiro
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo com 95% de confiança
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PIB	Produto Interno Bruto
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RIDE	Região Integrada de Desenvolvimento
RPa	Razão de Prevalências ajustada
RTI	Razão de Taxas de Incidência
Sinan	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SITETB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
TB	Tuberculose
TB-DR	Tuberculose Drogarresistente
TB-MDR	Tuberculose Multirresistente
TBWeb	Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo
TB-XDR	Tuberculose Extensivamente Resistente
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
UF	Unidade Federada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1	ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE	12
1.2	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	13
1.3	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL E NO MUNDO	14
1.4	FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE	15
1.5	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE NO BRASIL	15
1.6	TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE	16
1.5.1	<b>Diagnóstico e tratamento da tuberculose drogarresistente</b>	<b>17</b>
1.5.2	<b>A tuberculose drogarresistente no Brasil e no mundo</b>	<b>18</b>
1.5.3	<b>Fatores associados à tuberculose drogarresistente</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>28</b>
4.1	OBJETIVO ESPECÍFICO A) CARACTERIZAR OS CASOS DE TB-DR NO BRASIL	28
4.1.1	<b>Tipo de estudo</b>	<b>28</b>
4.1.2	<b>População e período do estudo</b>	<b>28</b>
4.1.3	<b>Fonte de informação</b>	<b>28</b>
4.1.4	<b>Variáveis do estudo</b>	<b>29</b>
4.1.5	<b>Análise</b>	<b>30</b>
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO B) DESCREVER OS MUNICÍPIOS BRASILEIROS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE TB-DR	30
4.2.1	<b>Tipo de estudo</b>	<b>30</b>
4.2.2	<b>População e período do estudo</b>	<b>30</b>
4.2.3	<b>Fonte de informação</b>	<b>30</b>
4.2.4	<b>Variáveis do estudo</b>	<b>31</b>
4.2.5	<b>Análise</b>	<b>35</b>

4.3 OBJETIVO ESPECÍFICO C) IDENTIFICAR FATORES INDIVIDUAIS, SOCIAIS E DEMOGRÁFICOS ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE TB-DR NO BRASIL.....	35
<b>4.3.1 Tipo de estudo</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3.2 População e período do estudo</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3.3 Fonte de informação</b> .....	<b>36</b>
<b>4.3.4 Variáveis do estudo</b> .....	<b>37</b>
<b>4.3.5 Análise</b> .....	<b>37</b>
4.4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....	38
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
5.1 ARTIGO 1: PERFIL DE CASOS DE TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO BRASIL E SUA DISTRIBUIÇÃO NO TERRITÓRIO NACIONAL .....	41
5.2 ARTIGO 2: CARACTERIZAÇÃO DOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS SEGUNDO A PRESENÇA DE TUBERCULOSE E SUA FORMA DROGARRESISTENTE .....	58
5.3 ARTIGO 3: FATORES ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NOS MUNICÍPIOS DO BRASIL .....	75
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>95</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Diversas culturas, desde a antiguidade, têm em seus registros descrições de enfermidades cujas características sugerem tuberculose (TB). Entretanto, a doença foi claramente identificada no século IV a.C., quando Hipócrates (460-370 a.C.) a nomeou “tisis” (FARGA; CAMINERO, 2011).

É com a urbanização que a TB ganha intensidade, uma vez que a concentração de pessoas em espaços reduzidos passou a favorecer a transmissão da doença. Além disso, o aumento da infecção foi facilitado pelas mais precárias condições nas cidades, propiciando o adoecimento (FARGA; CAMINERO, 2011).

A doença caracteriza hoje um grave problema de saúde pública de relevância mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Apesar de todo o conhecimento acumulado sobre a TB, ela mantém-se presente, sendo considerada a doença infecciosa mais importante dos nossos tempos (FARGA; CAMINERO, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

Desde a década de 50, após a descoberta de antimicrobianos para o tratamento, a TB tornou-se potencialmente curável, entretanto, com o uso dos fármacos emergiram as formas da doença resistentes a essas drogas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

A tuberculose drogarresistente (TB-DR) amplia o desafio do controle da doença, com diagnóstico e tratamento mais complexos e caros, assim como pior prognóstico (CAMINERO, 2013).

### 1.1 ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE

A TB é uma doença infecciosa de transmissão aérea causada pelo bacilo álcool-ácido resistente *Mycobacterium tuberculosis* (FARGA; CAMINERO, 2011) e é considerada um dos principais problemas de saúde pública enfrentados na atualidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

A etiologia da TB foi descoberta em 1882 por Robert Koch, que isolou o *Mycobacterium tuberculosis* e o associou à doença. Na década de 1940 começaram os tratamentos antibióticos e quimioterápicos e na década de 1950 a TB tornou-se uma doença potencialmente curável (CAMINERO, 2013; FARGA; CAMINERO, 2011).

Trata-se de uma doença infecciosa, de transmissão majoritariamente aérea que acomete mais frequentemente os pulmões, mas pode também afetar outros órgãos (BRASIL, 2011a; FARGA; CAMINERO, 2011).

Os sintomas clássicos da TB pulmonar são tosse persistente, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. Nas formas extrapulmonares os sinais e sintomas dependem do órgão acometido (BRASIL, 2011a).

A transmissão da doença acontece pessoa a pessoa por via aérea. A infecção depende do número de bacilos e tamanho das gotículas eliminadas, da duração e intensidade da exposição, da circulação do ar e da resposta imune do exposto. Das pessoas infectadas, cerca de 10% adoecem ao longo da vida, a infecção, portanto, não é o suficiente para o desenvolvimento da doença, o que depende de fatores ligados ao hospedeiro, nomeadamente sua resposta imune (FARGA; CAMINERO, 2011).

## 1.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

No Brasil estão disponíveis no Sistema Único de Saúde os seguintes métodos laboratoriais de diagnóstico da doença: baciloscopia direta de escarro, cultura de micobactéria com identificação de espécie e teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) (BRASIL, 2014).

Por meio da baciloscopia direta é possível detectar entre 60% e 80% dos casos de TB pulmonar, este exame deve ser realizado por todo laboratório público. Toda pessoa com suspeita de TB pulmonar e sem acesso ao TRM-TB deve ser submetida à baciloscopia (BRASIL, 2014).

O TRM-TB é um teste de execução laboratorial que detecta presença de DNA do complexo *M. tuberculosis* e indica sensibilidade ou resistência à rifampicina. Está

disponível em municípios de maior incidência de TB para a detecção da doença em casos nunca antes tratados (BRASIL, 2014).

A cultura para micobactéria com identificação de espécie, seja em meio líquido ou sólido, tem maior sensibilidade e deve ser realizada para diagnóstico em todos os sintomáticos submetidos apenas à baciloscopia, em pessoas previamente tratadas e populações mais vulneráveis, além dos casos positivos no TRM-TB. A cultura aumenta em até 30% o diagnóstico bacteriológico nos casos de TB com baciloscopia negativa. A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou técnicas moleculares (BRASIL, 2014).

Na impossibilidade de comprovação laboratorial, o diagnóstico clínico-epidemiológico também é possível e deve estar associado a exames complementares como de imagem e histológicos (BRASIL, 2014).

Para o tratamento, os fármacos usados nos esquemas padronizados para a TB sensível são isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses), e isoniazida e rifampicina na fase de manutenção (em geral, quatro últimos meses). Com foco na prevenção da drogarristência, desde 2009 essas drogas se apresentam no Brasil em comprimidos de doses fixas combinadas para pessoas maiores de 10 anos. Para crianças abaixo de 10 anos, o etambutol não está recomendado (BRASIL, 2014; 2011a).

O tratamento dura no mínimo seis meses, a medicação é de uso diário e deve ser administrada em uma única tomada. É recomendada a realização de tratamento diretamente observado (TDO), que consiste na observação diária por um profissional de saúde da tomada da medicação pelo paciente. Essa estratégia busca garantir a tomada adequada da medicação, aumentando o sucesso do tratamento e prevenindo casos de TB-DR (BRASIL, 2011a).

### 1.3 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL E NO MUNDO

No mundo, é estimado que 10,4 milhões de pessoas adoeceram por TB em 2015, ano em que houve 1,4 milhão de óbitos pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). No mesmo ano, o Brasil registrou 63.189 casos novos,

com coeficiente de incidência de 30,9/100 mil habitantes (BRASIL, 2016a); o coeficiente de mortalidade foi de 2,2/100 mil habitantes (BRASIL, 2016b).

#### 1.4 FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE

A distribuição da TB não se dá de forma homogênea na população. A doença é multifatorial, a suscetibilidade é resultado do risco de exposição, de infecção e de adoecimento, os quais dependem da interação entre fatores individuais e do meio (LIENHARDT, 2001).

Esses fatores vão desde os biológicos e próximos ao indivíduo, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o alcoolismo, até outros mais distantes e coletivos como índice de desenvolvimento humano (IDH) e saneamento básico em nível de país. Fatores demográficos como urbanização e densidade demográfica também já foram associados à doença. Da mesma forma que estiveram associados fatores socioeconômicos, tanto individuais quanto coletivos, como: baixa escolaridade, baixo rendimento monetário, carência alimentar, número de pessoas por cômodo, escolaridade, produto interno bruto *per capita*, acesso a serviços e bens públicos (LIENHARDT, 2001; LÖNNROTH *et al.*, 2010; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013).

#### 1.5 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE NO BRASIL

O objetivo da vigilância da TB no Brasil é “conhecer a magnitude da doença (dados de morbidade e mortalidade), sua distribuição e fatores de risco e tendência no tempo, dando subsídios para as ações de controle” (BRASIL, 2011a, p.187).

Fazem parte da vigilância da TB a identificação, a notificação e o acompanhamento do caso até o desfecho (BRASIL, 2011a). No Brasil, a TB é uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 2016c), e o serviço de saúde que identifica o caso é o responsável por sua notificação. Os dados coletados na Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose são inseridos no Sistema de



Informações de Agravos de Notificação (Sinan), os quais migram para as regionais de saúde, esferas estaduais e nacional, compondo a base de dados de TB (BRASIL, 2011a). Além da notificação no Sinan, casos com indicação de esquemas especiais, entre eles os com resistência a algum medicamento antituberculose, são notificados também no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) para acompanhamento até o encerramento (BRASIL, 2014).

## 1.6 TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE

Os bacilos sofrem mutações espontâneas que podem fazê-los resistentes aos fármacos que tradicionalmente são utilizados para o tratamento, assim, é esperado que em grandes populações bacilares surjam cepas resistentes. Dessa forma, mesmo em casos de TB sensível, espera-se que existam naturalmente bacilos mutantes resistentes. Essa presença, entretanto, apenas tem significado clínico ou bacteriológico quando a população de bacilos resistentes passa a ser a dominante da colônia, caracterizando um caso de TB-DR (FARGA; CAMINERO, 2011).

Monoterapias, tratamentos interrompidos ou intermitentes selecionam bacilos mutantes resistentes à droga utilizada, os quais podem se multiplicar mesmo na presença do antimicrobiano, tornando-se a população dominante (FARGA; CAMINERO, 2011).

Dá-se o nome de resistência adquirida à TB-DR em pacientes previamente tratados. Pessoas nunca antes tratadas podem ter TB-DR se forem infectadas por doente com a forma drogarresistente da TB, nomeando-se resistência primária (FARGA; CAMINERO, 2011).

Há distintos padrões de resistência definidos: monorresistência, polirresistência, multirresistência (TB-MDR) e a resistência extensiva (TB-XDR). A monorresistência é a resistência a apenas uma droga, a polirresistência é a resistência a mais de uma droga; a TB-MDR é uma forma de polirresistência e é caracterizada pela resistência a, ao menos, isoniazida e rifampicina; quando somada a esta última a resistência a uma fluoroquinolona e a ao menos uma droga injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina) tem-se a TB-XDR (BRASIL, 2011a; CAMINERO, 2013).

### 1.5.1 Diagnóstico e tratamento da tuberculose drogarresistente

O diagnóstico da TB-DR é realizado por meio do exame de cultura seguido de teste de sensibilidade aos antimicrobianos, que deve seguir toda cultura positiva. Os métodos de teste de sensibilidade disponíveis na rede pública brasileira são: o método das proporções que utiliza meio de cultura sólido e tem seu resultado após 42 dias; e os métodos que utilizam o meio líquido, com resultados disponíveis entre 5 e 13 dias. Em geral, são testadas: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Quando detectada resistência a alguma dessas drogas, é verificada a sensibilidade à canamicina, à amicacina, à capreomicina e à ofloxacina, que são drogas de segunda linha (BRASIL, 2014).

A implantação do Xpert MTB/RIF ou TRM-TB em 2014 no Brasil inaugurou mais um método de detecção de TB resistente à rifampicina no País (BRASIL, 2015c). Entretanto, esse novo método não cobre todo o território nacional, pois foi implantado, em geral, em municípios de maior incidência de TB, além disso, não substitui o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (BRASIL, 2014).

Para evitar novas seleções de cepas resistentes, deve ser cuidadosamente desenhada a associação de drogas adequada para o tratamento de casos já resistentes. Como há grandes diferenças entre os casos de TB-DR, o conhecimento de especialistas é a base para a formulação do tratamento (FARGA; CAMINERO, 2011)

No Brasil é preconizado pelo Ministério da Saúde que o tratamento dos casos de TB-DR seja realizado em serviços de referência terciários, onde se faz o uso do SITETB para registro, acompanhamento e encerramento dos casos (BRASIL, 2014).

O País adota a estratégia de tratamentos padronizados também para TB-DR, mas tratamentos individualizados podem ser utilizados em casos especiais. Os esquemas de tratamento podem incluir medicamentos orais de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), medicamentos orais de segunda linha (terizidona, cicloserina, etionamida, protionamida e ácido paraminossalisílico), medicamentos injetáveis de primeira e segunda linha (estreptomicina, amicacina, canamicina e capreomicina), fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina), e outros não recomendados para uso na rotina, mas disponíveis para casos especiais (clofazimina, linezolid, amoxicilina com clavulanato, tiacetazona,

imipenem, isoniazida em altas doses e claritromicina). Os tratamentos podem levar até 24 meses, de acordo com a curva de negatificação bacteriológica, com a evolução clínica e radiológica (BRASIL, 2011a).

As possibilidades de sucesso do tratamento diminuem conforme se amplifica o padrão de resistência do caso. Além da duração do tratamento ser prolongada, o que dificulta a adesão, é necessário o uso de fármacos menos eficazes e mais tóxicos (FARGA; CAMINERO, 2011).

### **1.5.2 A tuberculose drogarresistente no Brasil e no mundo**

A resistência às drogas antituberculose emergiu em regiões específicas a partir dos anos 60. Entre os anos 1970 e 1990, com o uso extensivo da rifampicina, descoberta em 1966, a ocorrência da multirresistência cresceu e atingiu proporções epidêmicas em alguns países (CAMINERO, 2010). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a), em 2015 3,9% dos casos novos e 21% dos casos com tratamento prévio tiveram TB-MDR ou resistência à rifampicina no mundo. Entretanto, dos 580 mil casos estimados para o ano, estima-se que apenas 340 mil foram diagnosticados e notificados. Quanto à TB-XDR, 117 países notificaram casos em 2015, com estimativa média de 9,5% de casos de TB-XDR entre os casos de TB-MDR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

Para o período de 2016 a 2020, a OMS definiu a classificação de países prioritários, segundo características epidemiológicas, em três listas contendo 30 países cada: 1) carga de tuberculose, 2) tuberculose multidrogarresistente e 3) coinfeção TB-HIV. Alguns países aparecem em mais de uma lista, somando assim, um total de 48 países prioritários que são responsáveis por 87% da carga global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). O Brasil está nas listas de carga da doença e de coinfeção TB/HIV, ocupando respectivamente a 20ª e a 19ª posição. No entanto não é classificado como um país de alta carga de TB-MDR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

Apesar disso, a carga da TB-DR no país é considerável. Estima-se que em 2015 ocorreram 84 mil [intervalo com 95% de confiança (IC95%) 72 mil–97 mil]

casos de TB no Brasil, dos quais 87% (IC95% 75%–100%) foram detectados; e, ainda, que 1,5% (IC95% 1,1%–1,9%) dos casos novos e 8% (IC95% 5,9%–10%) dos retratamentos tenham TB-MDR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Estimativas baseadas nos resultados preliminares do *II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB*, de 2006, apontaram que 1,4% (IC95% 1%–1,8%) dos casos novos e 7,5% (IC95% 5,7%–9,9%) dos retratamentos tinham TB-MDR (KRITSKI, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

No período de 1995 a 1997 foi realizado no Brasil o *Inquérito epidemiológico da resistência às drogas da tuberculose* quando foram encontrados que 10,6% dos casos de TB pulmonar bacilífera tinham TB-DR. Entre os casos nunca antes tratados 8,6% eram TB-DR e entre os retratamentos, 22,1% (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003). O percentual de TB-MDR foi de 2,2%, sendo 1,1% em casos novos e 7,9% em retratamentos (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003). Em 2001 foram diagnosticados 334 casos de TB-MDR e em 2010, 607 casos, resultando em um aumento anual médio de 8,1%, o que nesse período pareceu estar associado ao aumento de realização do exame de cultura, em especial nos casos de retratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Quanto ao perfil dos casos, em estudos brasileiros recentes restritos a capitais ou estados do País, homens representaram pelo menos 2/3 dos casos de TB-DR e TB-MDR, chegando a 84,8% (MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; PEDRO *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*, 2007). No que diz respeito à raça/cor predominante, não há homogeneidade entre os perfis encontrados dos estudos, assim como para a escolaridade (MICHELETTI *et al.*, 2014; VIEIRA *et al.*, 2007). Quanto ao HIV, a coinfeção com TB-DR variou nos estudos brasileiros entre 18,4% e 22,0% (MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; PEDRO, HSP *et al.*, 2015). Foi reportado 7,7% de casos de TB-DR com diabetes mellitus (MICHELETTI *et al.*, 2014). O uso abusivo de álcool já foi encontrado em 27,6% dos casos de TB-DR e 59,5% em TB-MDR, tabagismo em 20,4% de casos de TB-DR e 59,5% de TB-MDR, e a dependência de drogas ilícitas em 17% dos casos de TB-DR e 19% dos TB-MDR (VIEIRA *et al.*, 2007).

Em estudos internacionais tem-se um panorama similar. O perfil de TB-MDR na China foi de 62,0% homens e 67,9% entre 20-59 anos (ZHAO, Y. *et al.*, 2012); na Polônia, homens eram 86,9% dos casos, 60,8% tinham entre 40–64 anos, e 60,8% faziam uso abusivo de álcool (JAGIELSKI *et al.*, 2015). A presença de comorbidades

apresenta alta variabilidade na literatura nacional e internacional, chegando a 22% de coinfeção TB-HIV, 59,6% de tabagismo e 60,8% de abuso de álcool.

### **1.5.3 Fatores associados à tuberculose drogarresistente**

De acordo com Gandhi (GANDHI *et al.*, 2010), o panorama mundial atual no que diz respeito à resistência está relacionado ao desempenho pobre dos sistemas de saúde e Programas Nacionais de Tuberculose nos últimos vinte anos. A incorreta prescrição, dispensação e adesão ao tratamento, associada à necessidade de compra pelo doente do esquema para TB sensível, contribuíram para o cenário atual. Em muitos países houve insuficiência de profissionais ou treinamento, falta de regulação do fornecimento das drogas e permissão de sua venda sem prescrição.

O desenvolvimento de TB-DR e a geração de TB-MDR em comunidades no mundo estão associados, ainda, a: diretrizes inexistentes ou pobres, não monitoramento do tratamento; uso de tratamentos não padronizados; frequente escassez dos medicamentos ou sua baixa qualidade no país; erro em sua dose, combinação ou má absorção dos fármacos; surgimento de efeitos adversos; barreiras sociais; transtornos relacionados a substâncias químicas; predominância do setor privado na saúde; controle de infecção pobre em centros de saúde e hospitais; alta prevalência de cepas de TB-MDR com alta virulência; e, em algumas regiões, infecção por HIV (CAMINERO, 2010).

Caminero (2010) sugere que para prevenir que cepas drogarresistentes venham a ser o tipo dominante de TB no planeta, seria necessária a melhoria da capacidade laboratorial, do controle de infecção, da performance de Programas de Controle da Tuberculose, e disponibilidade de regimes de tratamento tanto para TB sensível como resistente, juntamente com a ampliação massiva do diagnóstico e tratamento da TB-MDR e TB-XDR.

Farga e Caminero (2011) apontam que têm muito alta probabilidade de desenvolver TB-MDR as pessoas com fracasso em dois tratamentos baseados em isoniazida e rifampicina. Indicam, ainda, que têm alta probabilidade as pessoas expostas a casos de TB-MDR ou com um fracasso em esquema primário. Por fim, têm probabilidade de intermediária a baixa os casos com fracassos de tratamento no

setor privado, os com baciloscopias positivas no segundo mês de tratamento, os retratamentos, as pessoas com contágio em instituições com surto ou alta prevalência de TB-MDR, os que vivem em áreas de alta prevalência de TB-MDR, os com histórico de uso de drogas de má qualidade, os casos de TB tratados em Programas Nacionais deficientes, casos com comorbidades associadas, e, em alguns países, com coinfeção TB-HIV.

Estão associados à resistência: regimes terapêuticos inapropriados como monoterapia (inclusive o uso de drogas associadas quando já há resistência a alguma delas) e uso de dose abaixo da recomendada; drogas de pouca qualidade; e baixa adesão ao tratamento (CAMINERO, 2013).

No Brasil, um estudo transversal em um município paulista, incluindo todas as culturas e testes de sensibilidade realizados entre 2009 e 2013, apontou que coinfeção TB-HIV (OR 3,36; IC95% 1,51-7,47) e tratamentos prévios para TB (OR 5,66; IC95% 2,57-12,47) estão associados à TB-DR (PEDRO *et al.*, 2015). Em Minas Gerais, um estudo do tipo caso-controle em um hospital de referência encontrou que um ou mais tratamentos anteriores estiveram associados à TB-MDR (OR 4,36; IC95%1,96-176,46) (SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006). Retratamentos também foram associados à TB-MDR (OR 4,10; IC95% 1,61-10,41) em estudo transversal em Porto Alegre (MICHELETTI *et al.*, 2014). Quanto à resistência primária, em estudo do tipo transversal realizado no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro, não foram encontrados fatores de risco associados (BASTOS *et al.*, 2012).

Em estudo ecológico que considerou os 144 países onde já havia registro de TB-DR, notou-se que esse perfil microbiano foi associado ao serviço de saúde ofertado e aos efeitos da estratégia *Directly Observed Treatment Short-Course* - DOTS (Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração) (LIU, Y. *et al.*, 2011). Já o clima (maior temperatura e umidade) e os gastos em saúde foram fatores com influência negativa sobre TB-DR (LIU, Y. *et al.*, 2011). Entre os 22 países de alta carga de TB no mundo foi estudada a alocação de recursos pelos Programas Nacionais de Tuberculose e desfechos a ela associados. Encontrou-se que o aumento do investimento em drogas de primeira linha, no cuidado à TB-MDR e melhora dos processos de gestão foram associados ao declínio de óbitos de pacientes bacilíferos (CHAPPLE; KATZ; LI, 2012).

Em estudo de coorte que incluiu 1292 casos em um Distrito de Lima no Peru

(VILLEGAS *et al.*, 2016), a análise múltipla indicou que a monorresistência à isoniazida estava associada ao uso de drogas ilícitas [odds ratio (OR) 2,10; IC95% 1,1–4,1], enquanto a monorresistência à rifampicina esteve associada à infecção por HIV (OR 9,43; IC95% 1,9–47,8).

Em inquérito nacional no México, entre 2008 e 2009 a prevalência de TB-MDR foi estimada em 2,8%. O único fator associado à TB-MDR foi tratamento prévio (OR 3,3, 95%CI 1,1-9,4), não foi encontrada associação com sexo, idade ou nível educacional (BOJORQUEZ-CHAPELA *et al.*, 2013). Ainda no México (GÓMEZ-GÓMEZ *et al.*, 2015), em um estudo caso-controle, tampouco foi encontrada associação sexo e idade, nem desnutrição, HIV, uso de drogas ou ser trabalhador de saúde. Já tratamento prévio e sua duração tiveram associação com TB-MDR.

Nos Estados Unidos da América, em estudo com dados de 38 jurisdições entre 1999 e 2009, a resistência à pirazinamida esteve presente em 2,7% dos casos. A monorresistência à pirazinamida esteve associada à idade entre 0 e 24 anos [razão de prevalências ajustada (RPa),1,50; IC95%, 1,31–1,71], origem hispânica (RPa, 3,52; IC95%, 2,96–4,18), infecção pelo HIV (RPa, 1,43; IC95%, 1,15–1,77), forma clínica extrapulmonar (RPa, 3,02; IC95%, 2,60–3,52), radiografia de tórax normal (RPa, 1,88; IC95%, 1,63–2,16) e inversamente associada a origem asiática (RPa, 0,9; IC95%, 0,47–0,73) e raça/cor negra (RPa, 0,37; IC95% 0,29–0,49). A resistência à pirazinamida em casos de TB-MDR esteve associada ao sexo feminino (RPa, 1,25; IC95%, 1,08–1,46) e diagnóstico anterior de TB (RPa, 1,37; IC95%, 1,16–1,62) (KURBATOVA *et al.*, 2013).

Nos Países Bálticos, um estudo multicêntrico caso-controle apontou como fortemente associado ao risco de TB-MDR primária ser contato de alguém com TB-MDR (OR 11,47; IC95% 5,47-24,07), ser jovem (OR 0,49; IC95% 0,28-0,83 para 40-49 comparados aos <30; OR 0,5; IC95% 0,29-0,90 para 50-59 comparados aos <30; OR 0,5; IC95% 0,26-0,96 para 60 ou mais comparados aos <30) e homem (OR 1,78; IC95% 1,16-2,73); já o histórico de tratamento anterior (OR 3,00; IC95% 1,75-5,15) e abuso de álcool (OR 3,46; IC95% 1,12-10,68) estiveram fortemente associados ao desenvolvimento de TB-MDR, ou seja, resistência adquirida (IGNATYEVA *et al.*, 2015).

Em um inquérito nacional na Bielorrússia realizado entre 2010 e 2011 45,5% dos casos eram TB-MDR, o maior percentual até então documentado. Naquele país, estiveram associadas à TB-MDR na análise múltipla: tratamento anterior para TB

(OR 6,1; IC95% 4,8–7,7), histórico de privação de liberdade (OR 1,5; IC95% 1,1–2,0), afastamento do trabalho por invalidez (OR 1,9; IC95% 1,2–3,0), tabagismo (OR 1,5; IC95% 1,1–2,0) e coinfeção TB-HIV (OR 2,2; IC95% 1,4–3,5). Nessa pesquisa não foi encontrada associação com sexo, país de nascimento, escolaridade, tamanho da casa ou condição de moradia (SKRAHINA *et al.*, 2013).

Na Tailândia, um estudo caso-controle conduzido no *Central Chest Institute of Thailand* de 2007 a 2013 com 290 casos adultos pulmonares, foram identificados como fatores de risco independentes para TB-MDR dois ou mais episódios anteriores de TB (OR 39,72; IC95% 7,86–200,66), duração da doença por mais de 60 dias (OR 3,08; IC95% 1,52–6,22), baciloscopia três cruces (OR 13,09; IC95% 4,64–36,91), presença de cavidades pulmonares (OR 3,82; IC95% 1,89–7,73), e presença de derrame pleural (OR 2,75; IC95% 1,06–7,16) (CHUCHOTTAWORN *et al.*, 2015).

Um estudo de coorte realizado em 14 distritos de Hanoi, no Vietnã, encontrou os seguintes fatores associados à resistência primária à isoniazida de forma independente: morar em antigas áreas urbanas (OR 2,23; IC95% 1,15–4,35), presença do genótipo Beijing (OR 1,91; IC95% 1,18–3,10) e aglomerados de cepas (OR 1,69; IC95% 1,06–2,69). Adicionalmente, o genótipo Beijing foi associado à resistência primária à estreptomicina (OR 2,10; IC95% 1,29–3,40); e a coinfeção com HIV foi associada à resistência primária à rifampicina e TB-MDR (OR 5,42; IC95% 2,07–14,14, OR 6,23; IC95% 2,34–16,58, respectivamente) (HANG *et al.*, 2013).

No Paquistão, em estudo transversal no Instituto de Saúde Pública de Lahore, a TB-MDR esteve negativamente associada à idade entre 10–25 anos (OR 0,61; IC95% 0,42–0,88) e ao tratamento prévio (OR 5,88; IC95% 4,33–8,0) (ULLAH *et al.*, 2016).

Em estudo caso-controle realizado com mil pessoas em Bangladesh, na análise univariada o tratamento prévio para TB foi o fator de maior contribuição para a ocorrência de TB-MDR (OR 716,63; IR95% 282,1–1820,8). Além deste fator, na análise multivariada, ter idade entre 18 e 25 anos (OR 1,77; IC95% 1,07–2,93) e 26 a 45 anos (OR 1,72; IC95% 1,12–2,66), trabalhar no setor de serviços e negócios (OR 2,88, IC95% 1,29–6,44; OR 3,71, IC95% 1,59–8,66, respectivamente), ter mais que o ensino secundário (OR 1,94; IC95% 1,32–2,85), e diabetes tipo dois (OR 2,56; IC95% 1,51–4,34) estiveram associados à TB-MDR (RIFAT *et al.*, 2014).



Em estudo de coorte realizado em 18 unidades subdistritais de programa de TB na Índia entre 2012 e 2013 (NAIR *et al.*, 2016), os seguintes fatores foram associados de forma independente à resistência à rifampicina, quando comparado às pessoas com TB sensível: tratamento prévio, tanto em Mumbai (analisada em separado por ter sabidamente alta incidência de resistência à rifampicina) (OR 2,85; IC95% 2,46-3,31) como no restante das localidades (OR 5,6; IC95% 4,99-6,3); idade superior a 65 anos em Mumbai (OR 0,65; IC95% 0,48-0,89) e outras localidades (OR 0,54; IC95% 0,44-0,65); e o sexo feminino em Mumbai (OR 1,5; IC95% 1,2-1,74). Por fim, casos de TB atendidos por provedores privados, faculdades de medicina e Organizações Não Governamentais apresentaram maior risco de ter resistência à rifampicina do que os atendidos pelo setor público em Mumbai (OR 1,44; IC95% 1,07-1,91, OR 1,82; IC95% 1,56-2,13 e OR 2,41 IC95% 1,4-4,13, respectivamente). Nas outras localidades os atendidos por provedores privados e faculdades de medicina apresentaram maior risco de ter resistência à rifampicina (OR 1,89; IC95% 1,36-2,58 e OR 2,26; IC95% 1,96-2,59, respectivamente)

Na China, país que tem o maior número de casos de TB-MDR anualmente, com cerca de um quarto do total de casos do mundo, um inquérito nacional realizado em 2007 encontrou resistência em um terço dos casos novos e em metade dos previamente tratados. Os fatores associados à TB-DR entre os casos novos foram o tratamento menor que um mês sem diagnóstico anterior de TB (OR 1,6; IC95% 1,1-2,1) entre os retratamentos, o sexo feminino (OR 1,7; IC95% 1,1-2,7) e dois ou mais tratamentos anteriores, sendo o último em hospital (OR 4,0; IC95% 1,2-14,0). O tratamento de qualquer duração sem diagnóstico anterior de TB esteve associado à TB-MDR em casos novos (OR 2,4; IC95% 1,5-3,8); à TB-MDR em retratamentos estiveram associados o sexo feminino (OR 2,2; IC95% 1,4-3,5), a residência em área com implantação da estratégia DOTS a partir do ano 2000 (OR 1,7; IC95% 1,2-2,6), e dois ou mais tratamentos anteriores, seja em hospital (OR 13,3; IC95% 3,9-46,0) ou não (OR 3,3; IC95% 2,1-5,2) (ZHAO, Y. *et al.*, 2012).

Ainda na China, em estudo caso-controle com 146 pares na província de Henan, a análise multivariada ajustada por idade e sexo, apontou que ser solteiro (OR 5,4; IC95% 1,4-20,7), ter baixa renda (OR 9,9; IC95% 2,0-48,1), estresse (OR 10,8; IC95% 2,8-41,5), não ter seguro médico (OR 50,1; IC95% 8,2-306,8), e ter diabetes, doença cardiovascular, outra doença respiratória ou câncer (OR 57,1; IC95% 8,6-424,2) foram potenciais fatores de risco associados à TB-MDR primária

(LI *et al.*, 2015). Também na China, em Beijing, em estudo de coorte em pacientes hospitalizados com TB, os fatores: ser solteiro (OR 1,65; IC95% 1,21–2,24), migrante vivendo em Beijing (OR 2,15; IC95% 1,54–3,00), migrante de outras áreas (OR 5,07; IC95% 3,49–7,37), ter tratamento prévio de TB (OR 2,84; IC95% 1,98–4,09), ter exposição prévia a fluorquinolonas (OR 2,73; IC95% 1,97–3,77), ter doença pulmonar obstrutiva crônica (OR 3,53; IC95% 2,12–5,88), TB-MDR (OR 1,67; IC95% 1,18–2,36) ou polirresistente (OR 2,34; IC95% 1,68–3,25) foram fatores de risco associados à resistência a fluorquinolona em um hospital de referência (LIU, C. H. *et al.*, 2011).

Em metanálise conduzida no mesmo país (ZHAO, P. *et al.*, 2012), com publicações entre 2004 e 2010, constatou-se que a resistência a qualquer droga anti-TB esteve associada à pouca qualidade do DOTS (OR 2,65; IC95% 1,22–5,79), duração do tratamento maior que um ano (OR 2,71; IC95% 1,34–5,48), adesão pobre ao tratamento (OR 2,00; IC95% 1,17–3,40), tratamento prévio (OR 4,54; IC95% 2,71–7,61) e idade entre 40 e 60 anos (OR 1,62; IC95% 1,10–2,38). Houve, ainda associação com significância estatística entre TB-MDR e pouca qualidade do DOTS (OR 1,84; IC95% 1,36–2,49), adesão pobre ao tratamento (OR 4,39; IC95% 2,97–6,50), tratamento prévio (OR 3,83; IC95% 2,12–6,89) e pobreza (OR 1,87; IC95% 1,38–2,52).

## 2 JUSTIFICATIVA

A incidência de TB-DR é um fenômeno crescente no mundo e um desafio para o controle da doença. Para seu enfrentamento em âmbito nacional, é necessário que se conheça o panorama epidemiológico no País. Estudos que buscam fatores associados à ocorrência de TB-DR aconteceram no Brasil com dados locais. Entretanto, não há pesquisas de abrangência nacional e que considerem fatores relacionados ao perfil da população, assim como à qualidade da assistência à saúde, e às condições socioeconômicas dos municípios. Oportunamente, o presente estudo busca identificar fatores associados à ocorrência de TB-DR no Brasil, com o fim de conhecer medidas epidemiológicas que possam subsidiar uma resposta qualificada para o controle da TB-DR.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar os fatores individuais e contextuais dos municípios de residência associados à incidência de TB-DR no Brasil.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Caracterizar os casos de TB-DR no Brasil;
- b) Descrever os municípios brasileiros de acordo com a presença de TB-DR;
- c) Identificar fatores individuais, sociais e demográficos associados à incidência de TB-DR no Brasil.

## **4 MÉTODO**

Foram realizados três estudos, um para cada objetivo específico.

### **4.1 OBJETIVO ESPECÍFICO A) CARACTERIZAR OS CASOS DE TB-DR NO BRASIL**

#### **4.1.1 Tipo de estudo**

Estudo descritivo de série de casos de TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014

#### **4.1.2 População e período do estudo**

A população de estudo foi constituída pelos casos de TB-DR diagnosticados no ano de 2014, notificados no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo (TBWeb) para o Estado de São Paulo e no SITETB para o restante do Brasil. Foram excluídos os casos de TB-DR notificados no SITETB e TBWeb com diagnóstico no ano de 2014 que tiveram como encerramento “mudança de diagnóstico”.

#### **4.1.3 Fonte de informação**

Foram utilizados os dados do SITETB e do TBWeb. Nesses sistemas são registrados e acompanhados os casos de TB em esquemas especiais de

tratamento, inclusive tratamento da TB-DR, e estão disponíveis as características do indivíduo e da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso.

A base de dados desse estudo incluiu os casos de TB-DR do Brasil a partir das notificações do TBWeb para o Estado de São Paulo e do SITETB para restante do País. Uma vez que o Estado de São Paulo, diferentemente das outras Unidades Federadas (UF) do Brasil, registra seus casos de monorresistência apenas no TBWeb, fez-se necessária a junção dessas duas bases de dados para uma melhor aproximação da incidência de TB-DR.

Para os casos do SITETB, a data de início do tratamento foi usada como *proxy* de data de diagnóstico.

Quanto aos casos privados de liberdade do Estado de São Paulo, foi utilizado como município de residência o município de notificação, pois o sistema registra *detento em município de residência* nesses casos. Quanto à variável raça/cor: *negros e pardos* do SITETB, e *pretos e pardos* do TBWeb foram considerados negros.

No que se refere à resistência primária ou adquirida, utilizou-se para os casos do Estado de São Paulo a variável *tipo de caso*, em que *casos novos* foram considerados resistência primária, e *casos previamente tratados*, como resistência adquirida. No que tange aos casos do restante do País, foi utilizada a variável *tipo de resistência*, a qual já tem como preenchimento *adquirida e primária*.

#### **4.1.4 Variáveis do estudo**

As variáveis utilizadas foram: sexo, raça/cor, faixa etária, escolaridade, alcoolismo, diabetes mellitus, aids, uso de drogas ilícitas, transtornos mentais, tabagismo, forma da TB, padrão e tipo de resistência.

#### **4.1.5 Análise**

O descritivo das características dos casos de TB-DR foi realizado pelo cálculo de proporção. A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits) e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO B) DESCREVER OS MUNICÍPIOS BRASILEIROS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE TB-DR**

#### **4.2.1 Tipo de estudo**

Estudo ecológico descrevendo características demográficas e socioeconômicas dos municípios brasileiros de acordo com a presença de TB-DR no ano de 2014.

#### **4.2.2 População e período do estudo**

Foram incluídos todos os municípios existentes no Brasil em 2014 com informações disponíveis no Censo de 2010.

#### **4.2.3 Fonte de informação**

Para classificar os municípios quanto à presença de casos de TB-DR, foram utilizadas as mesmas fontes de dados descritas no item 4.1.3, assim como adotada a mesma especificidade da variável do TBWeb população privada de liberdade.

Quanto aos municípios com registro de casos de TB, foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). No Sinan são registrados os casos de TB confirmados e notificados compulsoriamente, e também estão disponíveis as características do indivíduo, da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso.

Quanto às características dos municípios de residência dos casos, foram utilizadas as informações do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) no que se refere à assistência em saúde ano de 2014. Os indicadores de controle da TB foram calculados com dados do Sinan, também para o ano de 2014. Por fim, para as variáveis demográficas e socioeconômicas, utilizou-se as informações do Censo de 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e do Atlas do Desenvolvimento Humano, 2010, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Fundação João Pinheiro (FJP).

#### 4.2.4 Variáveis do estudo

As variáveis analisadas estão descritas no Quadro 1:

Quadro 1- Variáveis utilizadas no estudo, sua fonte, ano e definição

Variável	Fonte, ano	Definição
Renda média domiciliar <i>per capita</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Soma dos rendimentos mensais dos moradores do domicílio, dividida pelo número de seus moradores em Reais
Produto Interno Bruto <i>per capita</i>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Soma de todos os bens do município pelo total da população do município em Reais
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal - IDHM	PNUD, IPEA e FJP. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil, 2010	Média geométrica dos índices das dimensões renda, educação e longevidade, com pesos iguais
Coeficiente de Gini	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Grau de desigualdade na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar <i>per capita</i> . Varia de 0, total igualdade, a 1, total desigualdade



Continua

<b>Variável</b>	<b>Fonte, ano</b>	<b>Definição</b>
Proporção de extremamente pobres	PNUD, IPEA e FJP. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil, 2010	Proporção dos indivíduos com renda domiciliar <i>per capita</i> igual ou inferior a R\$ 70,00 mensais, em reais de agosto de 2010
Taxa de analfabetismo na população de 15 anos ou mais	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Percentagem pessoas analfabetas (que não sabe ler nem escrever um bilhete simples) entre pessoas de 15 anos ou mais, em relação ao total de pessoas com 15 anos ou mais
Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório	PNUD, IPEA e FJP. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil, 2010	Divisão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com densidade superior a 2 (razão entre o total de moradores do domicílio e o número total de cômodos usados como dormitório) e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicada por 100
Percentual da população que vive em área urbana	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Divisão do número de habitantes do município vivendo em área urbana pela população do município multiplicada por 100
Município compõe região metropolitana ou Região integrada de desenvolvimento (RIDE)	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Compor alguma região metropolitana ou Região integrada de desenvolvimento (RIDE)
Densidade demográfica	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2014	Razão entre a população de um determinado município e sua área em quilômetros quadrados (km <sup>2</sup> )
Taxa de desemprego	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010	Divisão entre o número de pessoas desocupadas (procurando trabalho) e o número de pessoas economicamente ativas em determinado período de referência
Cultura em casos novos	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos com realização de cultura e número de casos de novos multiplicada por 100

## Continuação

<b>Variável</b>	<b>Fonte, ano</b>	<b>Definição</b>
Mortalidade infantil	Ministério da Saúde - Sistema de Informação sobre Mortalidade e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 2014	Número de crianças que não sobrevivem ao primeiro ano de vida em cada 1.000 crianças nascidas vivas
Esperança de vida ao nascer	PNUD, IPEA e FJP. Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil, 2010	Número médio de anos que as pessoas deverão viver a partir do nascimento, se permanecerem constantes ao longo da vida o nível e o padrão de mortalidade por idade prevalentes em 2010
Cobertura de Atenção Básica	Ministério da Saúde, 2014	Divisão entre a capacidade de cobertura da atenção básica no município e sua população multiplicada por 100
Coefficiente de incidência de aids por 100.000 habitantes	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos de aids de um município e sua população multiplicada por 100.000
Coefficiente de incidência de TB por 100.000 habitantes	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre o número de casos novos de TB em um município e a sua população multiplicada por 100.000
Retratamentos entre os casos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos de retratamento por número de casos de TB multiplicada por 100
Realização de cultura de retratamento	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos de retratamento com realização de cultura e número de casos de retratamento multiplicada por 100
Testagem de HIV entre casos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB com realização de testagem de HIV e número de casos novos multiplicada por 100

## Continuação

<b>Variável</b>	<b>Fonte, ano</b>	<b>Definição</b>
Coinfecção TB-HIV	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB com HIV e número de casos novos multiplicada por 100
Cura entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB curados e número de casos novos multiplicada por 100
Abandono entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB encerrados como abandono e número de casos novos multiplicada por 100
Falência entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB encerrados como falência e número de casos novos multiplicada por 100
Óbito entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB encerrados como óbito e número de casos novos multiplicada por 100
Transferência e ignorados entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB encerrados como transferência ou com desfecho ignorado e número de casos novos multiplicada por 100
Realização de TDO	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos de TB com TDO realizado por número de casos multiplicada por 100
Casos pulmonares com confirmação laboratorial	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos com confirmação laboratorial e número de casos multiplicada por 100

#### **4.2.5 Análise**

Os municípios foram descritos por meio de cálculos de proporção, média, mediana e valores máximo e mínimo das variáveis analisadas.

Foi realizada a comparação entre os indicadores de TB dos municípios a) com TB-DR e b) sem TB-DR (mas com TB) pelo teste de Mann–Whitney; e adicionalmente, municípios a) com TB-DR, b) sem TB-DR (mas com TB) e c) sem TB tiveram os fatores demográficos e socioeconômicos comparados pelo teste de Kruskal–Wallis seguido pelo método de Dunn nas variáveis em que a hipótese de igualdade foi rejeitada. Optou-se por testes não paramétricos, pois as variáveis analisadas nesse estudo não apresentaram distribuição normal (ROSNER, 2011), avaliada por meio do teste de Skewness e Kurtosis.

A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits), o mapa foi feito no software TabWin (DATASUS) versão 3.6b, e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

### **4.3 OBJETIVO ESPECÍFICO C) IDENTIFICAR FATORES INDIVIDUAIS, SOCIAIS E DEMOGRÁFICOS ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE TB-DR NO BRASIL.**

#### **4.3.1 Tipo de estudo**

Estudo ecológico para identificar fatores individuais e contextuais dos municípios associados à incidência de TB-DR.

#### **4.3.2 População e período do estudo**

A população de estudo foi constituída pelos municípios com casos de TB-DR

no ano de 2014. Sendo que cada município teve a população estratificada em 12 subgrupos de acordo com as variáveis: raça/cor (negro e não negro), faixa etária (menor que 15 anos, entre 15 e 59 anos e 60 anos ou mais) e sexo (feminino e masculino), compondo os seguintes subgrupos:

- pessoas negras do sexo masculino menores de 15 anos;
- pessoas negras do sexo masculino entre 15 e 59 anos;
- pessoas negras do sexo masculino com 60 anos ou mais;
- pessoas não negras do sexo masculino menores de 15 anos;
- pessoas não negras do sexo masculino entre 15 e 59 anos;
- pessoas não negras do sexo masculino com 60 anos ou mais;
- pessoas negras do sexo feminino menores de 15 anos;
- pessoas negras do sexo feminino entre 15 e 59 anos;
- pessoas negras do sexo feminino com 60 anos ou mais;
- pessoas não negras do sexo feminino menores de 15 anos;
- pessoas não negras do sexo feminino entre 15 e 59 anos;
- pessoas não negras do sexo feminino com 60 anos ou mais.

Foram incluídos os municípios com informações disponíveis no Censo de 2010. Foram excluídos os casos que tiveram como encerramento “mudança de diagnóstico”, ou que não tinham preenchidas as variáveis: município de residência, faixa etária, sexo e raça/cor.

#### **4.3.3 Fonte de informação**

Os casos de TB-DR foram extraídos das mesmas fontes descritas no item 4.1.3, assim como foram adotados os mesmos procedimentos quanto às variáveis população privada de liberdade e raça/cor. Adicionalmente, foram utilizadas as fontes de dados descritas no item 4.2.3 no que se refere às características relacionadas à assistência em saúde, aos indicadores sobre o controle da TB nos municípios e às suas variáveis demográficas e socioeconômicas.

#### 4.3.4 Variáveis do estudo

No nível individual, foram analisadas as variáveis: sexo, raça/cor, faixa etária. Quanto nível contextual, foram analisadas as variáveis municipais descritas no Quadro 1, exceto taxa de incidência de TB, por ser composta pela incidência de TB-DR, desfecho estudado. Foram acrescentadas as variáveis analisadas descritas no Quadro 2:

Quadro 2- Variáveis utilizadas no estudo, sua fonte, ano e definição

Variável	Fonte, ano	Definição
Tabagismo entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB com tabagismo como agravo associado e número de casos novos multiplicada por 100
Abuso de álcool entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB com alcoolismo como agravo associado e número de casos novos multiplicada por 100
Diabetes entre casos novos de TB	Ministério da Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2014	Divisão entre número de casos novos de TB com diabetes como agravo associado e número de casos novos multiplicada por 100

#### 4.3.5 Análise

Média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo foram calculados para cada variável independente. As variáveis quantitativas foram padronizadas em uma escala de média e desvio padrão  $[(X-\text{média})/\text{desvio padrão}]$  para gerar razões de taxas de incidência comparáveis.

Foi feita uma análise multinível em que as variáveis são organizadas de forma hierárquica partindo da concepção de que características individuais e de contexto interagem e são fundamentais para se entender o processo saúde e doença (DIEZ-

ROUX, 2000). As variáveis referentes às características individuais dos casos de TB-DR (sexo, raça/cor e faixa etária) compuseram o nível 1 da análise e as variáveis contextuais dos municípios de residência dos casos o nível 2. Utilizou-se regressão binomial negativa para o cálculo das razões de taxas de incidência, valor de  $p$  e intervalos de confiança (95%), por constatar a superdispersão dos dados.

Inicialmente, cada variável foi analisada de forma individual com o desfecho. As variáveis com  $p < 0,20$  foram testadas na matriz de correlação para avaliação de colinearidade. Aquelas com correlação menor do que 0,5 seguiram para o modelo multinível, e quanto às correlacionadas, foi mantida a de maior associação com a incidência de TB-DR.

No modelo multinível foram inseridas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com o desfecho ou que alteraram em pelo menos 10% a medida de associação das variáveis já inseridas.

A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits) e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto de pesquisa intitulado "Fatores associados à tuberculose resistente nos municípios brasileiros" foi submetido eletronicamente na Plataforma Brasil (CAAE: 52141115.2.0000.0030). Para avaliação ética, o projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo qual foi aprovado (Parecer nº: 1.431.237) (ANEXO A).

O projeto foi desenvolvido a partir de fontes de dados secundários e sem informações identificáveis, não implicando em risco direto para os sujeitos da pesquisa, tampouco necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informações das bases de dados identificáveis do paciente não foram acessadas para a análise dos dados, resguardando o sigilo dos nomes ou quaisquer tipos de caracterização pessoal na divulgação dos resultados.

As bases de dados analisadas foram solicitadas ao Ministério da Saúde e à

Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011) e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012.



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados em forma de artigos, os quais visam responder aos objetivos desta dissertação. O primeiro artigo *Perfil de casos de tuberculose drogarresistente no Brasil e sua distribuição no território nacional* foi submetido ao periódico *Epidemiology and Infection*. O segundo e o terceiro artigos serão submetidos após as contribuições e ponderações feitas pelos professores membros da banca.

## 5.1 ARTIGO 1: PERFIL DE CASOS DE TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO BRASIL E SUA DISTRIBUIÇÃO NO TERRITÓRIO NACIONAL

M.G. JACOBS; V.L. PINTO JUNIOR

Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Departamento de Epidemiologia e Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz Brasília, DF, Brasil.

Autora responsável por correspondências sobre o manuscrito:

Marina Gasino Jacobs

Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Saúde Coletiva. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Campus Universitário Darcy Ribeiro. Asa Norte. CEP 70901-900. Brasília – DF. Brasil.

E-mail: [marina.gjacobs@gmail.com](mailto:marina.gjacobs@gmail.com)

## **Resumo**

A tuberculose é considerada um dos principais problemas de saúde pública enfrentados na atualidade e a seleção de cepas resistentes amplia o desafio do controle da doença. O presente estudo apresenta o perfil dos casos de tuberculose drogarresistente e sua distribuição no território brasileiro. Trata-se de um estudo descritivo de série de casos do Brasil, diagnosticados em 2014 e registrados nos sistemas de registro e acompanhamento dos casos de tuberculose em esquemas especiais de tratamento. Foram notificados 1574 casos de tuberculose drogarresistente, sendo que 27,6% tinham de resistência primária. O estado com maior carga foi São Paulo, com 29,2% dos casos, seguido do Rio de Janeiro, com 21,3%. Quanto ao perfil, 70,6% homens, 70,3% tinham entre 20 e 49 anos, 60,9% eram negros e 61,7% tinham entre 1 e 7 anos de estudo. Faziam uso de drogas ilícitas 21%, 22,2% usavam tabaco e 25,9% álcool. Quanto aos aspectos clínicos, eram predominantemente da forma clínica pulmonar (94,8%), 13,1% tinham aids e 11,3% diabetes. Os casos encontrados de tuberculose pulmonar multirresistente primária e adquirida representaram respectivamente 19,4% e 64,7% do estimado pela Organização Mundial da Saúde para o Brasil naquele ano. Tais achados apontam para um provável subdiagnóstico de tuberculose drogarresistente no Brasil e trazem a hipóteses de iniquidade de acesso. O perfil das pessoas com tuberculose drogarresistente indica a necessidade de estratégias de acompanhamento de tratamento que contemplem necessidades específicas desses grupos.

**Palavras-chave:** Epidemiologia; Tuberculose Resistente a Drogas; Equidade em Saúde; Saúde Pública.

## Introdução

Desde a descoberta de antimicrobianos para o tratamento da tuberculose (TB), a partir da década de 1940, a doença torna-se potencialmente curável. No entanto, com o uso dos fármacos emergem as formas da doença resistentes a essas drogas, ampliando o desafio do controle da TB. A seleção de cepas resistentes se dá por regimes inapropriados de tratamento, dosagens menores que o recomendado, drogas de baixa qualidade, tratamentos intermitentes ou interrompidos (CAMINERO, 2013; FARGA; CAMINERO, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2015 ocorreram no mundo 580 mil casos de tuberculose resistente à rifampicina ou multirresistente (TB-MDR) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a), ou seja, resistente a isoniazida e rifampicina (FARGA; CAMINERO, 2011). Estima-se ainda que tenham tuberculose drogarresistente (TB-DR) 3,9% dos casos novos de TB (resistência primária) e 21% dos casos com tratamento prévio (resistência adquirida) no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Este cenário impõe grande impacto social e econômico, pois o tratamento da TB-DR é mais longo, tóxico e cerca de 20 vezes mais caro quando comparado ao da TB sensível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

No Brasil, entre 1995 e 1997, 10,6% dos casos de TB pulmonar bacilífera eram drogarresistentes. Dos casos nunca antes tratados 8,6% eram TB-DR e entre os casos previamente tratados 22,1%. O percentual de TB-MDR foi de 2,2%, sendo 1,1% em casos novos e 7,9% em retratamentos (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003). Dados preliminares do *II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB*, de 2006, sugerem prevalência de 1,4% e 7,5% TB-MDR primária e adquirida, respectivamente (KRITSKI, 2010).

Nesse contexto, a descrição epidemiológica do perfil dos casos de TB com qualquer padrão de resistência é uma estratégia para subsidiar a resposta qualificada à TB-DR enquanto questão de saúde pública. Em estudos brasileiros recentes restritos a capitais ou estados, homens eram maioria dos casos, chegando a 84,8% (MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; PEDRO *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*, 2007). No que diz respeito à raça/cor predominante e à escolaridade, os perfis encontrados nos estudos são heterogêneos (MICHELETTI *et al.*, 2014; VIEIRA *et al.*, 2007). Quanto a comorbidades, a coinfeção HIV e TB-DR

variou entre 8,7% e 22,0% (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014; MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; PEDRO *et al.*, 2015), e diabetes mellitus foi reportado em 7,7% de casos de TB-DR (MICHELETTI *et al.*, 2014). Há registro de uso abusivo de álcool 27,6% dos casos de TB-DR e 59,5% em TB-MDR, tabagismo em 20,4% de casos de TB-DR e 59,5% de TB-MDR, e a dependência de drogas ilícitas em 17% dos casos de TB-DR e 19% dos TB-MDR (VIEIRA *et al.*, 2007). Em estudos internacionais tem-se um panorama similar. O perfil de TB-MDR na China foi de 62,0% homens e 67,9% entre 20-59 anos (ZHAO, Y. *et al.*, 2012); na Polônia, homens eram 86,9% dos casos, 60,8% tinham entre 40–64 anos, e 60,8% faziam uso abusivo de álcool (JAGIELSKI *et al.*, 2015).

Nesse contexto, e considerando a ausência de estudos de abrangência nacional, este trabalho teve o objetivo de descrever o perfil dos casos de TB-DR diagnosticados em 2014 no Brasil quanto às características da doença, forma e padrão de resistência, características individuais dos casos e distribuição no território brasileiro.

## **Método**

Esse é um estudo descritivo de série de casos de TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014. Foram utilizados dados dos seguintes sistemas: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) e Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo (TBWeb). Nesses sistemas são registrados e acompanhados os casos de TB em esquemas especiais de tratamento, inclusive tratamento da TB-DR, e estão disponíveis as características do indivíduo e da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso.

A população de estudo foi constituída pelos casos de TB-DR diagnosticados no ano de 2014, notificados no SITETB e TBWeb. Foram excluídos aqueles encerrados como “mudança de diagnóstico”.

A base de dados desse estudo incluiu os casos de TB-DR do Brasil a partir das notificações do TBWeb para o Estado de São Paulo e do SITETB para restante o Brasil. Uma vez que o Estado de São Paulo, diferentemente das outras Unidades Federadas do Brasil, registra seus casos de monorresistência apenas em sistema próprio, o TBWeb, fez-se necessária a junção dessas duas bases de dados para uma melhor aproximação da incidência de TB-DR.

Para os casos do SITETB, a data de início do tratamento foi usada como *proxy* de data de diagnóstico.

Quanto aos casos privados de liberdade do Estado de São Paulo, foi utilizado como município de residência o município de notificação, já que como município de residência o sistema registra apenas *detento*. Quanto à variável *raça/cor*: *negros* e *pardos* do SITETB, e *pretos* e *pardos* do TBWeb foram considerados negros.

No que se refere à resistência primária ou adquirida, utilizou-se para os casos do Estado de São Paulo a variável *tipo de caso*, em que *casos novos* foram considerados resistência primária, e *casos previamente tratados*, como resistência adquirida. No que tange aos casos do restante do país, foi utilizada a variável *tipo de resistência*, a qual já tem como preenchimento *adquirida* e *primária*.

As variáveis analisadas foram sexo, *raça/cor*, faixa etária, escolaridade, alcoolismo, diabetes mellitus, aids, uso de drogas ilícitas, transtornos mentais, tabagismo, forma da TB, padrão e tipo de resistência.

O descritivo dos casos de TB-DR foi realizado pelo de cálculo de proporção. A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits) e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo qual foi aprovado (Parecer nº: 1.431.237). As bases de dados analisadas foram solicitadas ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011) e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012.

## **Resultados**

Em 2014 foram diagnosticados e notificados 1574 casos de TB-DR, dos quais 1562 estavam distribuídos em 327 municípios do país (0,8% não tinham informação sobre município de residência) (Tabela 1). Desses municípios, 55% registraram apenas um caso, e outros 38% registraram entre 2 e 10 casos, ou seja, 93% dos municípios com casos de TB-DR tinham até 10 casos. Apenas oito municípios tiveram mais de 30 casos, sendo todos capitais de estado. Dois municípios registraram mais de 100 casos.

Tabela 1- Distribuição dos casos de TB-DR e dos municípios em que esses residem por Unidade Federada (UF), Brasil, 2014

UF	Municípios n (%)	Casos n (%)
Rondônia	1 (0,3)	6 (0,4)
Acre	1 (0,3)	3 (0,2)
Amazonas	3 (0,9)	55 (3,5)
Pará	10 (3,1)	50 (3,2)
Amapá	1 (0,3)	2 (0,1)
Tocantins	2 (0,6)	2 (0,1)
Maranhão	8 (2,4)	23 (1,5)
Piauí	2 (0,6)	3 (0,2)
Ceará	19 (5,8)	95 (6,1)
Rio Grande do Norte	9 (2,8)	11 (0,7)
Paraíba	9 (2,8)	16 (1)
Pernambuco	16 (4,9)	71 (4,6)
Alagoas	2 (0,6)	9 (0,6)
Sergipe	6 (1,8)	10 (0,6)
Bahia	24 (7,3)	114 (7,3)
Minas Gerais	16 (4,9)	38 (2,4)
Espírito Santo	6 (1,8)	9 (0,6)
Rio de Janeiro	29 (8,9)	333 (21,3)
São Paulo	95 (29,1)	454 (29,1)
Paraná	15 (4,6)	45 (2,9)
Santa Catarina	15 (4,6)	42 (2,7)
Rio Grande do Sul	24 (7,3)	137 (8,8)
Mato Grosso do Sul	4 (1,2)	17 (1,1)
Mato Grosso	6 (1,8)	7 (0,5)
Goiás	3 (0,9)	9 (0,6)
Distrito Federal	1 (0,3)	1 (0,1)
<b>BRASIL</b>	<b>327 (100)</b>	<b>1562 (100)</b>

O único estado sem qualquer caso de TB-DR foi Roraima (Tabela 1). Os estados de São Paulo e Rio de Janeiro somam juntos mais da metade dos casos, com 29,2% e 21,3% pelo estado do Rio de Janeiro, respectivamente (Tabela 1).

Quanto ao padrão de resistência, 50,9% eram de TB-MDR, outras polirresistências totalizaram 9,5%, e entre as monorresistências, a resistência à isoniazida foi a mais presente, sendo 21,7% do total dos casos de TB-DR (Tabela 2). Destaca-se que 27,6% dos casos nunca haviam tratado TB (resistência primária) (Tabela 2).

Tabela 2- Perfil da TB-DR no Brasil, 2014

Variável	Frequência
	n (%)
<b>Tipo de resistência</b>	
Primária	434 (27,6)
Adquirida	1102 (70)
Ignorado	38 (2,4)
<b>Padrão de resistência</b>	
MDR	801 (50,9)
Polirresistência não MDR	149 (9,5)
Monorresistência a isoniazida	342 (21,7)
Monorresistência a rifampicina	141 (9)
Monorresistência a estreptomicina	71 (4,5)
Monorresistência a etionamida	0 (0)
Monorresistência a etambutol	5 (0,3)
Monorresistência a pirazinamida	3 (0,2)
Ignorado	44 (2,8)
Não classificado	18 (1,1)

A forma pulmonar foi predominante, com 94,8% dos casos. Quanto às características individuais, 70,6% eram homens, 70,3% tinham entre 20 e 49 anos, 60,9% eram negros e 61,7% tinham entre 1 e 7 anos de estudo. No que se refere às comorbidades, 13,1% dos casos tinham aids e 11,3% diabetes. Destaca-se o uso de substâncias que causam dependência, com 21% dos casos referindo uso de drogas ilícitas, 25,9% de álcool e 22,2% de tabaco (Tabela 3).



Tabela 3- Características individuais dos casos de TB-DR do Brasil, 2014

Variável	Frequência
	n (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	463 (29,4)
Masculino	1111 (70,6)
<b>Faixa Etária</b>	
Menor que 1 ano	2 (0,1)
10 a 14 anos	3 (0,2)
15 a 19 anos	78 (5)
20 a 29 anos	336 (21,4)
30 a 39 anos	422 (26,8)
40 a 49 anos	348 (22,1)
50 a 59 anos	264 (16,8)
60 a 69 anos	84 (5,3)
70 a 79 anos	35 (2,2)
Maior de 80 anos	2 (0,1)
<b>Forma clínica</b>	
Pulmonar	1492 (94,8)
Extrapulmonar	30 (1,9)
Pulmonar e extrapulmonar	52 (3,3)
<b>Raça/cor</b>	
Branco	546 (34,7)
Negro	959 (60,9)
Amarelo	6 (0,4)
Indígena	10 (0,6)
Ignorado	53 (3,4)
<b>Escolaridade</b>	
Nenhuma	99 (6,3)
1 a 3 anos	507 (32,2)
4 a 7 anos	464 (29,5)
8 a 11 anos	255 (16,2)
12 anos ou mais	104 (6,6)
Ignorado	145 (9,2)
<b>Comorbidades</b>	
Uso de drogas ilícitas	330 (21)
Alcoolismo	406 (25,8)
Transtornos mentais	27 (1,7)
Aids	206 (13,1)
Diabetes mellitus	178 (11,3)
Tabagismo	350 (22,2)

## Discussão

O presente estudo descreveu os casos de TB-DR do Brasil e identificou características individuais e clínicas que podem ser consideradas no planejamento de ações para o controle da TB-DR.

O padrão de resistência mais presente foi TB-MDR, com 801 registros, 774 deles pulmonares, sendo 159 primárias e 615 adquiridas. Esses valores seriam respectivamente 19,4% e 64,7% dos casos de TB-MDR pulmonar primária e adquirida estimados pela OMS em 2014 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b). O baixo percentual de detecção de acordo com as estimativas da OMS somado à ainda presente fragilidade da rede laboratorial brasileira (KRITSKI, 2010; MELO, 2010) podem indicar uma endemia oculta de TB-MDR. Suposição já trazida na literatura, que sugere o aumento de casos de TB-MDR a partir do aumento do acesso ao diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2013; MELO, 2010).

A maioria dos casos de TB-DR no Brasil encontravam-se em duas Unidades Federadas e em capitais de estado. A incidência de doenças é uma relação do risco e da capacidade de detecção do sistema de saúde. Dessa forma, a localização de casos pode estar relacionada com as condições sociais das grandes cidades que aumentam o risco de TB (LIENHARDT, 2001; LÖNNROTH *et al.*, 2010; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013) e podem também ter influência sobre a TB-DR. A ausência de casos em outras áreas pode, ainda, sugerir limitação de acesso a exame de cultura de micobactéria e teste de sensibilidade nessas localidades (MELO, 2010). A hipótese também fundamenta-se na grande variação entre os estados do percentual realização de cultura de escarro nos casos com tratamento prévio de TB pulmonar. Em Tocantins, por exemplo, o percentual de realização do exame foi de 7,1%, já em São Paulo foi de 56,3% e no Espírito Santo 57,4%, sendo 30,1% o percentual do País (BRASIL, 2015a).

O percentual de resistência primária encontrado no estudo foi de 27,6%, muito superior ao que foi descrito em 2010, entre 6% e 8% (MELO, 2010). O aumento aparente pode ser resultado da disseminação da forma drogarresistente da doença, assim como do aumento da oferta de diagnóstico da TB-DR primária.

Quanto à monorresistência, os resultados desse estudo apontam que a monorresistência à rifampicina é menos frequente do que à isoniazida (9% e 21,7% das TB-DR, respectivamente). Esses resultados são semelhantes a de estudos realizados em capitais brasileiras (MICHELETTI *et al.*, 2014; NOGUEIRA *et al.*,

2008). No entanto, a predominância de monorresistência à estreptomicina já foi relatada em município do estado de São Paulo (PEDRO *et al.*, 2015), o mesmo perfil encontrado em inquéritos na China (ZHAO, Y. *et al.*, 2012) e no México (BOJORQUEZ-CHAPELA *et al.*, 2013), o que não reflete-se, entretanto, em estudos nacionais (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003; KRITSKI, 2010).

O perfil individual dos casos de TB-DR descrito no presente estudo aponta predominância de homens, negros, jovens e de baixa escolaridade. A proporção encontrada de comorbidades e uso de substâncias que causam dependência chama a atenção e são fatores que podem contribuir para o aumento da incidência, piores quadros clínicos, e desfechos (DEISS; RODWELL; GARFEIN, 2009; REHM *et al.*, 2009; SLAMA *et al.*, 2007).

Em estudo nacional com foco em TB-MDR, 65,7% eram homens (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014). Em outros estudos brasileiros, homens também eram a maioria dos casos, tratando-se de todas as TB-DR ou apenas TB-MDR (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014; FERREIRA *et al.*, 2011; MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; NOGUEIRA *et al.*, 2008; PEDRO *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*, 2007), de forma semelhante à China (ZHAO, Y. *et al.*, 2012) e à Polônia (JAGIELSKI *et al.*, 2015). Quanto à associação entre TB-DR e o sexo, as evidências encontradas em estudos internacionais têm resultados pouco homogêneos, apontam associação entre sexo masculino e TB-MDR primária (IGNATYEVA *et al.*, 2015); entre sexo feminino e resistência à rifampicina (NAIR *et al.*, 2016); sexo feminino associado a TB-DR e TB-MDR adquiridas (ZHAO, Y. *et al.*, 2012); assim como nenhuma associação entre TB-MDR e sexo (SKRAHINA *et al.*, 2013).

A faixa etária predominante nesse estudo havia sido relatada em estudo no Espírito Santo, em que a maioria dos casos de TB-MDR tinham entre 20 e 50 anos (VIEIRA *et al.*, 2007). Faixas etárias similares foram descritas em São Paulo (entre 18 e 55 anos) (FERREIRA *et al.*, 2011) e em João Pessoa (entre 36 e 55 anos) (NOGUEIRA *et al.*, 2008). De forma semelhante, na China 67,9% dos casos tinham entre 20 e 59 anos (ZHAO, Y. *et al.*, 2012), já na Polônia 60,8% tinham entre 40 e 64 anos (JAGIELSKI *et al.*, 2015). A TB-MDR já foi associada a idade entre 18 e 45 anos (RIFAT *et al.*, 2014) em Bangladesh e TB-MDR primária associada a menores de 30 anos nos Países Bálticos (IGNATYEVA *et al.*, 2015). Também já foi reportada monorresistência à pirazinamida associada a idade menor de 24 anos nos Estados

Unidos da América (KURBATOVA *et al.*, 2013). Por outro lado, associação negativa com idade entre 10 e 25 (ULLAH *et al.*, 2016), assim como associação positiva a idade superior a 65 anos (NAIR *et al.*, 2016) também já foram documentadas no Paquistão e na Índia, respectivamente.

A predominância de TB-DR em pessoas com até sete anos de estudo está de acordo com o encontrado em Porto Alegre (MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016), João Pessoa (NOGUEIRA *et al.*, 2008), entre os casos de TB-MDR no estado de São Paulo (FERREIRA *et al.*, 2011) e no Brasil (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014). Estudos analíticos apontam associação entre menos anos de estudo e a incidência de TB, potencialmente refletindo acesso desigual a informação e a benefícios oriundos da escolaridade (LIENHARDT, 2001; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013), associação ainda a ser investigada quanto à incidência de TB-DR.

No que diz respeito ao quesito raça/cor, foi encontrada predominância de TB-DR em pessoas negras. Há variação de resultados entre estudos brasileiros, no Espírito Santo a maioria dos casos de TB-MDR foi em não brancos (VIEIRA *et al.*, 2007) e em Porto Alegre a maioria dos casos de TB-DR foi em brancos (MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016). Destaca-se que não pode ser descartada a variação devido a características regionais na composição étnica da população. Quanto à associação entre o quesito raça/cor e a incidência de TB-DR, na Inglaterra e em Gales não-brancos tiveram maior risco de resistência à isoniazida (CONATY *et al.*, 2004). Já nos Estados Unidos, monorresistência à pirazinamida teve associação negativa com a raça/cor negra (KURBATOVA *et al.*, 2013).

Quanto às comorbidades, a coinfeção HIV e TB-DR de diferentes padrões de resistência variou nos estudos brasileiros entre 8,7% e 26,2% (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2014; MICHELETTI *et al.*, 2014; MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016; PEDRO *et al.*, 2015), essa variação também pode dever-se a diferenças regionais, considerando que a taxa de detecção de aids no Brasil foi de 19,4/100 mil habitantes em 2014, mas chega a mais de 90/100 mil habitantes em Porto Alegre, por exemplo (BRASIL, 2015b). A infecção por HIV vem sendo apontada como associada à monorresistência à rifampicina (VILLEGAS *et al.*, 2016), à resistência primária à rifampicina (HANG *et al.*, 2013), TB-MDR (HANG *et al.*, 2013; SKRAHINA *et al.*, 2013) e TB-DR como um todo (PEDRO *et al.*, 2015).

Os presentes achados revelam prevalência 11,3% de diabetes entre os casos de TB-DR. No entanto, em estudo realizado em Porto Alegre, 7,7% de casos de TB-

DR tinham diabetes (MICHELETTI; KRITSKI; BRAGA, 2016). Uma vez que a literatura reporta associação entre diabetes e TB-MDR (RIFAT *et al.*, 2014), o baixo percentual encontrado de pessoas com diabetes entre os casos de TB-DR sugere pouca investigação da comorbidade entre esta população.

No que se refere aos elevados percentuais encontrados nesse estudo sobre o uso de substâncias, valores semelhantes já foram descritos na literatura. Em estudos nacionais, o uso abusivo de álcool esteve presente em 27,6% dos casos de TB-DR em um município paulista (PEDRO *et al.*, 2015), 22,9% em TB-MDR no estado de São Paulo (FERREIRA *et al.*, 2011) e 59,5% em TB-MDR no Espírito Santo (VIEIRA *et al.*, 2007). Em comparação, na Polônia, 60,8% dos casos de TB-MDR faziam uso abusivo do álcool (JAGIELSKI *et al.*, 2015). Quanto ao tabagismo, esse estava presente em 20,4% dos casos de TB-DR (PEDRO *et al.*, 2015) e, entre os casos de TB-MDR, 28,2% em São Paulo (FERREIRA *et al.*, 2011) e 59,5% no Espírito Santo (VIEIRA *et al.*, 2007); a dependência de drogas ilícitas em 17% dos casos de TB-DR (PEDRO *et al.*, 2015) e 19% dos TB-MDR (VIEIRA *et al.*, 2007). Adicionalmente, estudos analíticos fora do Brasil já reportaram a associação entre diferentes padrões de resistência e histórico de abuso de álcool (IGNATYEVA *et al.*, 2015); tabagismo (SKRAHINA *et al.*, 2013); e uso de drogas ilícitas (VILLEGAS *et al.*, 2016).

As características associadas à TB-DR também estão presentes na literatura como associadas à perda de seguimento de tratamento de casos de TB sensível (OROFINO *et al.*, 2012; SANCHEZ *et al.*, 2012; SILVA; MOURA; CALDAS, 2014), o que sugere a necessidade de aprimoramento do sistema de saúde reforçando-se o cuidado a esses grupos. No Brasil, o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento da TB estão disponíveis a todos na rede pública de saúde, entretanto, o percentual de perda de seguimento em casos novos em 2014 foi de 10,9% (BRASIL, 2015a).

Como limitações desse estudo, destaca-se a utilização de dados secundários de dois sistemas distintos de informação, que podem apresentar diferenças na uniformidade de coleta e registro de informação. Além disso, a subnotificação de casos de TB-DR pode gerar prevalências de características descritas nesse estudo que não representam a realidade do total de pessoas com TB-DR no País. Por fim, prejudicando a comparabilidade com outros estudos, não foi possível avaliar a prevalência de resistência entre o total de casos de TB, uma vez que a notificação

da TB sensível é realizada no Brasil no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

### **Conclusão**

O presente estudo identificou o perfil dos casos de TB-DR e características individuais já associadas ao risco de TB-DR em estudos prévios. Esses resultados podem ser utilizados para aprimorar o acompanhamento dos casos de acordo com suas particularidades, dado o tratamento prolongado e os desafios em sua adesão. Além disso, a distribuição de casos no território nacional sugere que seja avaliada a necessidade de que avance na ampliação de acessibilidade a cultura e a teste de sensibilidade em todas as Unidades da Federação e para além das capitais.

### **Agradecimento**

Agradecemos ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Brasil pelo apoio e a Daniele Pelissari pela revisão e contribuições.

### **Suporte Financeiro**

Essa pesquisa não recebeu qualquer financiamento.

### **Conflito de interesse**

Nenhum.

### **Padrões éticos**

Os autores declaram que todos os procedimentos adotados nesse trabalho estão de acordo com padrões éticos nacionais sobre experimentação humana, assim como com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008.

### **Referências**

ALMEIDA, M. G. DE; BARBOSA, D. R. M.; ALMEIDA, D. F. DA S. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 3, n. 4, 2014.

BOJORQUEZ-CHAPELA, I. *et al.* Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 17, n. 4, p. 514–519, 2013.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*, v.11, n.1, p. 76–81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Boletim Epidemiológico*, v. 46, n. 9, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ano IV - nº 1 - da 27ª à 53ª semana epidemiológica - julho a dezembro de 2014 Ano IV - nº 1 - da 01ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015. *Boletim Epidemiológico HIV-aids*, 2015b.

CAMINERO, J. A. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

CONATY, S. J. *et al.* Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiology and Infection*, v. 132, n. 6, p. 1099–1108, 2004.

DEISS, R. G.; RODWELL, T. C.; GARFEIN, R. S. Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 1, p. 72–82, 2009.

FARGA, V; CAMINERO, J. A. *Tuberculosis*. Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, 2011.

FERREIRA, K. R. *et al.* Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, p. 1685–1689, 2011.

HANG, N. T. L. *et al.* Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e71867, 2013.

IGNATYEVA, O. *et al.* Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, v. 95, n. 5, p. 581–588, 2015.

JAGIELSKI, T. *et al.* A close-up on the epidemiology and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 34, n. 1, p. 41–53, 2015.

KRITSKI, A. L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 157–158, 2010.

KURBATOVA, E. V. *et al.* Epidemiology of Pyrazinamide-Resistant Tuberculosis in the United States, 1999–2009. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 8, p. 1081–1093, 2013.

LIENHARDT, C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis. *Epidemiologic Reviews*, v. 23, n. 2, p. 288–301, 2001.

LÖNNROTH, K. *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *The Lancet*, v. 375, n. 9728, p. 1814–1829, 2010.

MELO, F. A. F. DE. A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)*, v. 7, p. 16–23, 2010.

MICHELETTI, V. C. D. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, p. 155–163, 2014.

MICHELETTI, V. C. D.; KRITSKI, A. L.; BRAGA, J. U. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant and Drug-Sensitive Tuberculosis: A Historical Cohort Study in Porto Alegre, Brazil. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, p. e0160109, 2016.

NAIR, S. A. *et al.* Factors Associated with Tuberculosis and Rifampicin-Resistant Tuberculosis amongst Symptomatic Patients in India: A Retrospective Analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, p. e0150054, 2016.



NOGUEIRA, J. DE A. *et al.* Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. *Rev. Eletr. Enf*, v. 10, n. 4, p. 979–89, 2008.

OLIVEIRA, G. P. DE *et al.* Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 2, p. 218–233, 2013.

OROFINO, R. DE L. *et al.* Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, p. 88–97, 2012.

PEDRO, H. S. P. *et al.* Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 110(2), p. 235–241, 2015.

REHM, J. *et al.* The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*, v. 9, p. 450, 2009.

RIFAT, M. *et al.* Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 9, n. 8, p. 1–7, 2014.

SANCHEZ, M. *et al.* Outcomes of TB Treatment by HIV Status in National Recording Systems in Brazil, 2003–2008. *PLoS ONE*, v. 7, n. 3, p. e33129, 2012.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 33, p. 294–301, 2013.

SILVA, P. DA F.; MOURA, G. S.; CALDAS, A. DE J. M. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. 1745–1754, 2014.

SKRAHINA, A. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*, v. 91, n. 1, 2013.

SLAMA, K. *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 11, n. 10, p. 1049–1061, 2007.

ULLAH, I. *et al.* Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis in Pakistan. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, p. e0147529, 2016.

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

VILLEGAS, L. *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, p. e0152933, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Perfil de tuberculosis: Brasil*. Disponível em: <[www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)>. Acesso em 20 de setembro de 2016b.

ZHAO, Y. *et al.* National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *The New England journal of medicine*, v. 366, n. 23, p. 2161–2170, 2012.

## 5.2 ARTIGO 2: CARACTERIZAÇÃO DOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS SEGUNDO A PRESENÇA DE TUBERCULOSE E SUA FORMA DROGARRESISTENTE

M.G. JACOBS; V.L. PINTO JUNIOR

Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Departamento de Epidemiologia e Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz Brasília, DF, Brasil.

Autora responsável por correspondências sobre o manuscrito:

Marina Gasino Jacobs

Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Saúde Coletiva. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Campus Universitário Darcy Ribeiro. Asa Norte. CEP 70901-900. Brasília – DF. Brasil.

E-mail: [marina.gjacobs@gmail.com](mailto:marina.gjacobs@gmail.com)

## **Resumo**

A tuberculose tem estreita relação com as condições de vida das pessoas. O presente estudo classifica os municípios de acordo com a presença de casos de tuberculose drogarresistente (TB-DR), casos de tuberculose sensível (TB), ou ausência casos de TB em 2014, e os descreve quanto às condições de saúde da população, os indicadores de controle da tuberculose, perfil demográfico e socioeconômico. A TB-DR esteve presente em residentes de 327 municípios, regiões integradas de desenvolvimento ou regiões metropolitanas concentraram 80,1% dos casos de TB-DR do País. Os municípios com TB-DR tiveram piores indicadores de desfecho da TB, por outro lado, maiores percentuais de realização de cultura. Esses municípios tinham mais habitantes e melhores indicadores socioeconômicos, apesar de maior coeficiente de Gini e taxa de desemprego. Os municípios com casos de TB, mas sem casos de TB-DR tiveram os piores indicadores socioeconômicos entre os três grupos. Os municípios sem casos de TB tiveram o menor coeficiente de Gini, taxa de desemprego e de detecção de aids, assim como maior cobertura de atenção básica. Sugere-se que o maior número de casos de TB-DR pode ter relação com a menor capacidade de manejo dos casos de TB nos municípios, seja por características da rede de saúde ou pela complexidade da dinâmica social. Fica indicado, ainda, que essa distribuição de casos pode estar associada também ao subdiagnóstico das formas resistentes da doença em municípios com TB.

**Palavras-chave:** Tuberculose Resistente a Drogas; Fatores Socioeconômicos; Municípios; Equidade em Saúde; Saúde Pública.

## Introdução

Diversas culturas, desde a antiguidade, têm em seus registros descrições de enfermidades cujas características sugerem tuberculose (TB), mas essa toma maiores dimensões com a urbanização e sua concentração de pessoas em espaços reduzidos, o que facilita a transmissão e consequente infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (FARGA; CAMINERO, 2011). Por sua vez, as frequentemente mais precárias condições de vida nas cidades favorecem o adoecimento (FARGA; CAMINERO, 2011; LÖNNROTH *et al.*, 2009, 2010).

A distribuição da TB não se dá de forma homogênea na população, está relacionada a diversos fatores individuais e sociais como alcoolismo, coinfeção com HIV, baixa escolaridade, estado civil, baixo rendimento monetário, condições de moradia e carência alimentar. Acrescentam-se, ainda, os de ordem contextual como produto interno bruto (PIB) *per capita*, índice de desenvolvimento humano e acesso a serviços e bens públicos (LIENHARDT, 2001; LÖNNROTH *et al.*, 2010; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013).

A redução da incidência da doença passa pela detecção precoce dos casos e seu tratamento adequado até a cura. Nesse âmbito, a proporção de casos de tuberculose drogarresistente (TB-DR) reduz o percentual de sucessos do tratamento, os torna mais longos, caros e tóxicos (FARGA; CAMINERO, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou *The End TB Strategy*, estratégia com metas até 2035 que visa reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e reduzir em 95% o número de óbitos por TB. A estratégia sustenta-se em três pilares: prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação de pesquisa e inovação. O diagnóstico da TB-DR, com teste de sensibilidade para todos os casos, assim como seu tratamento, constam no primeiro pilar; no segundo pilar são tratados a proteção social, o alívio da pobreza e as ações sobre outros determinantes da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

A partir da compreensão da determinação social da TB e do desafio que a TB-DR soma ao controle da doença, o presente trabalho classifica os municípios de acordo com a presença de casos de TB-DR, casos de TB sensível, ou ausência casos de TB em 2014, e os descreve quanto a suas características demográficas e

socioeconômicas, assim como quanto às condições de saúde da população e especificamente de controle da TB.

## **Método**

Estudo ecológico acerca das características socioeconômicas dos municípios brasileiros de acordo com a presença de casos de TB e TB-DR no ano de 2014.

O estudo incluiu todos os municípios brasileiros existentes em 2014 com informações do Censo de 2010, ou seja, 5.565 municípios dos 5.570 existentes em 2014.

Para classificar os municípios quanto à presença de casos de TB-DR, foram utilizados dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) e do Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo (TBWeb). Nesses sistemas são registrados e acompanhados os casos de TB em esquemas especiais de tratamento, inclusive tratamento da TB-DR, e estão disponíveis as características do indivíduo e da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso. Foram utilizados os dados do TBWeb para o Estado de São Paulo e do SITETB para restante do Brasil. Uma vez que o Estado de São Paulo, diferentemente das outras Unidades Federadas do Brasil, registra seus casos de monorresistência apenas em sistema próprio, o TBWeb, fez-se necessária a junção dessas duas bases de dados para uma melhor aproximação da incidência de TB-DR. Para os casos do SITETB, a data de início do tratamento foi usada como *proxy* de data de diagnóstico. Quanto aos casos privados de liberdade do Estado de São Paulo, foi utilizado como município de residência o município de notificação, já que como município de residência o sistema registra apenas *detento*.

Para classificação quanto à presença de outros casos de TB, foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), em que são registrados os casos confirmados e notificados compulsoriamente e também estão disponíveis as características do indivíduo, da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso.

Quanto às características dos municípios de residência dos casos, no que se refere às relacionadas à assistência em saúde, foram utilizadas as informações do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), ano de 2014. Os indicadores de controle da TB foram calculados a partir dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), também para o ano de 2014. Por fim, para as

variáveis demográficas e socioeconômicas, utilizou-se as informações do Censo de 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e do Atlas do Desenvolvimento Humano, 2010, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Fundação João Pinheiro (FJP).

As variáveis analisadas foram:

- coeficiente de incidência de TB (/100 mil habitantes),
- retratamentos entre o total de casos de TB (%),
- realização de cultura entre os casos de retratamento de TB (%),
- realização de cultura entre os casos novos de TB (%),
- casos pulmonares com confirmação por critério laboratorial (%),
- realização de testagem para HIV nos casos de TB (%),
- coinfeção TB-HIV entre os casos novos (%),
- casos novos de TB segundo o tipo de encerramento (cura, abandono, falência, transferência e ignorado) (%),
- realização de tratamento diretamente observado (TDO) (%),
- população coberta pela atenção básica (%),
- taxa de detecção de aids (/100 mil habitantes),
- renda média domiciliar *per capita* (R\$),
- índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM),
- coeficiente de Gini,
- população em situação de extrema pobreza (%),
- densidade demográfica (pessoas/km<sup>2</sup>),
- esperança de vida ao nascer (anos), população urbana (%),
- número de habitantes,
- mortalidade infantil (/1000),
- produto interno bruto (PIB) *per capita* (R\$),
- desemprego na população de 16 anos ou mais (%),
- população que divide dormitório com duas pessoas ou mais (%),
- analfabetismo da população com 15 anos ou mais (%),
- ser região metropolitana ou região integrada de desenvolvimento.

Os municípios foram descritos por meio de cálculos de proporção, média,

mediana e valores máximo e mínimo das variáveis analisadas.

Foi feita a comparação entre os indicadores de TB dos municípios a) com TB-DR e b) sem TB-DR (mas com TB) pelo teste de Mann–Whitney; e adicionalmente, municípios a) com TB-DR, b) sem TB-DR (mas com TB) e c) sem TB tiveram os fatores demográficos e socioeconômicos comparados pelo teste de Kruskal–Wallis, seguido pelo método de Dunn nas variáveis em que a hipótese de igualdade foi rejeitada. Optou-se por testes não paramétricos, pois as variáveis analisadas nesse estudo não apresentaram distribuição normal (ROSNER, 2011), avaliada por meio do teste de Skewness e Kurtosis.

A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits), o mapa foi feito no TabWin (DATASUS) versão 3.6b, e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo qual foi aprovado (Parecer nº: 1.431.237). As bases de dados analisadas foram solicitadas ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011) e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012.

## **Resultados**

Em 2014, dos 5.565 municípios brasileiros, 3971 registraram o total de 69.150 casos novos de TB e 13.300 retratamentos. Quanto à TB-DR, foram 1.574 casos distribuídos em 327 municípios de residência. Municípios com casos de TB, mas sem TB-DR foram 3644. Os restantes 1.594 municípios não registraram casos de TB (Figura 1).

Em comparação com os outros 3.644 municípios com casos de TB, mas sem TB-DR, os municípios com casos de TB-DR tinham estatisticamente maiores ( $p=0,00$ ): coeficiente de incidência de TB, percentual de realização de cultura de escarro tanto em casos novos quanto de retratamento, percentual de casos de retratamentos e de coinfeccção TB-HIV. Por outro lado, apresentaram estatisticamente menores ( $p=0,00$ ): percentual de casos com confirmação laboratorial e proporção de realização de TDO. Quanto aos desfechos de tratamento, os municípios com casos de TB-DR tiveram menor percentual de cura



( $p < 0,01$ ), e maior percentual de abandono ( $p = 0,00$ ), de falência ( $p = 0,00$ ) e de casos encerrados como transferidos ou ignorados ( $p = 0,00$ ) (Tabela 1).

Os municípios que registraram casos de TB-DR apresentaram significativamente maior taxa de detecção de aids que os outros municípios com TB e que os sem casos de TB (Tabela 2).

Quanto aos indicadores demográficos e socioeconômicos, os municípios com casos de TB-DR, em relação aos outros dois grupos, tinham estatisticamente maiores ( $p < 0,01$ ): renda média domiciliar *per capita*, IDHM, PIB *per capita*, esperança de vida ao nascer; e menor ( $p < 0,01$ ): percentual de analfabetismo entre os maiores de 15 anos, mortalidade infantil, percentual de da população em situação de extrema pobreza. Em contrapartida, tinham estatisticamente maiores ( $p < 0,01$ ): coeficiente de Gini, taxa de desemprego, assim como percentual de população em área urbana, e densidade demográfica (Tabela 2). Foram significativamente menores ( $p < 0,01$ ) o percentual da população coberta pela atenção básica e o percentual da população que dividia dormitório com duas pessoas ou mais.

Os municípios com TB, mas sem casos se TB-DR, tinham significativamente ( $p < 0,01$ ): a menor renda domiciliar *per capita* dos três grupos, assim como menor IDHM, esperança de vida ao nascer, e PIB *per capita*. Esse grupo apresentou, ainda, maior percentual de população em situação de extrema pobreza e de analfabetismo entre maiores de 15 anos (Tabela 2).

Entre os três grupos, os municípios sem casos de TB apresentaram significativamente menor ( $p < 0,01$ ): taxa de desemprego, coeficiente de Gini, taxa de detecção de aids, percentual da população que divide dormitório com duas pessoas ou mais e densidade demográfica. Esses municípios tinham, ainda, maior proporção da população coberta pela atenção básica ( $p < 0,01$ ), no entanto, maior mortalidade infantil ( $p < 0,01$ ) (Tabela 2).

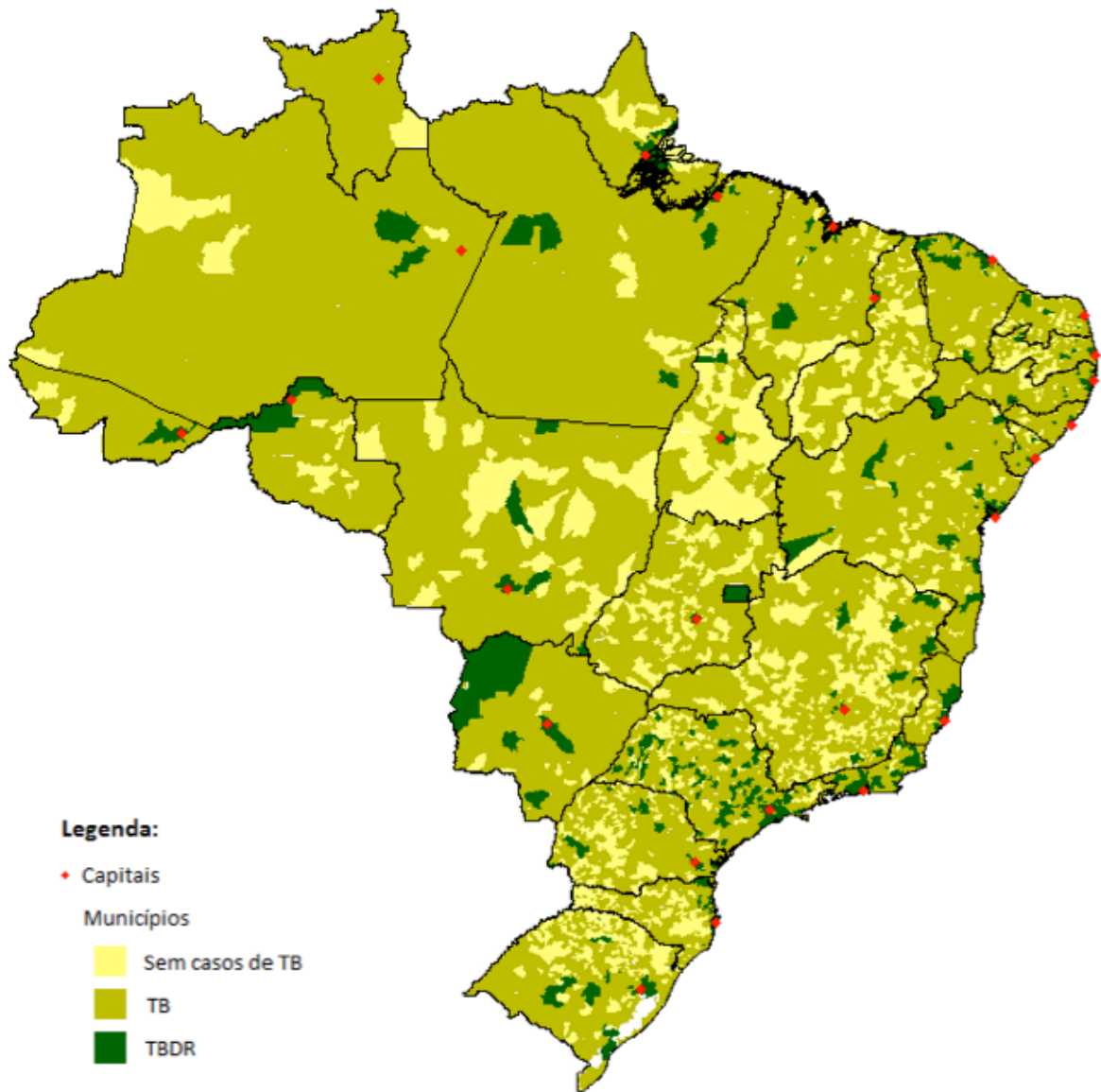


Figura 1 Municípios brasileiros de acordo com a presença de casos de TB e de TB-DR, Brasil, 2014.

Tabela 1- Indicadores sobre ao controle da tuberculose em municípios brasileiros de acordo com a presença de TB-DR, Brasil, 2014

Variáveis	Mediana (Q1-Q3*)		p
	Municípios com casos de TB-DR	Municípios sem caso de TB-DR, com caso de TB	
Coeficiente de incidência de TB (/100.000)	34,17 (22,3 – 53,5)	19,71 (11,9 – 31)	0,00
Realização de cultura entre os casos novos (%)	20,29 (7,1 – 50,3)	0 (0 – 33,3)	0,00
Casos novos de TB pulmonar que tiveram confirmação laboratorial (%)	91,82 (85,7 – 98,4)	100 (80,3 - 100)	0,00
Casos novos de TB com testagem de HIV realizada (%)	85,71 (66,7 – 95,7)	80 (46,7 - 100)	0,62
Casos novos de TB com HIV (%)	7,14 (2,4 – 12,5)	0 (0 – 3,8)	0,00
Cura em casos novos de TB (%)	73,27 (61,8 - 85)	77,78 (50 - 100)	<0,01
Abandono em casos novos de TB (%)	6,53 (0 - 12)	0 (0 - 0)	0,00
Óbitos em casos novos de TB (%)	0 (0-2,9)	1 (0-0)	0,00
Transferências e desfechos ignorados casos novos de TB (%)	6,01 (0 – 15,7)	0 (0 - 20)	0,00
Falência de casos novos de TB (%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,00
Retratamentos entre total de casos (%)	15,43 (9,8 - 20)	0 (0 – 14,3)	0,00
Realização de cultura entre os casos de retratamento (%)	50 (14,6 – 77,8)	0 (0 – 66,7)	0,00
TDO realizado entre os casos de TB	49,05 (20 - 75)	60 (14,3 - 100)	0,00

\*Quartis

Tabela 2- Características demográficas e socioeconômicas de municípios de acordo com a presença de TB e TB-DR, Brasil, 2014

Variáveis	Mediana (Q1-Q3*)			p
	Municípios com casos de TB-DR	Municípios sem caso de TB-DR, com caso de TB	Municípios sem caso de TB	
Taxa de detecção de aids	6,99 (3,5 – 11,4)	0 (0 – 6,2)	0 (0 – 0)	<0,01
Mortalidade infantil	12,2 (9,7 – 14,8)	14,2 (9,9 – 20)	19,96 (13,2 – 29,4)	<0,01
Esperança de vida ao nascer	74,82 (73,2 – 76,1)	73,11 (70,8 – 75)	73,81 (71,7 – 75,2)	<0,01
Cobertura de atenção básica	77,64 (59,3 – 98,3)	100 (87,3 - 100)	100 (100 - 100)	<0,01
Percentual da população que divide dormitório com duas pessoas ou mais	27,16 (19,7 – 35,1)	24,98 (17,2 – 34,3)	17,61 (11,6 – 26,8)	<0,01
Renda média domiciliar <i>per capita</i>	656,07 (442 – 861,7)	424,8 (262,9 – 623,8)	471,42 (289,5 – 623,8)	<0,01
Percentual de população em situação de extrema pobreza	2,15 (0,1 - 7)	8,44 (1,9 – 21,1)	5,39 (1,8 - 17)	<0,01
Taxa de desemprego	7,6 (5,9 – 10,1)	6,18 (4,3- 8,4)	4,52 (2,5 – 6,8)	<0,01
Percentual de analfabetos entre os maiores de 15 anos	6,56 (4,1 – 12)	14,41 (8,4- 25,5)	12,78 (8,6- 22)	<0,01
PIB <i>per capita</i>	15107,63 (9506 – 25396)	8743,45 (4898 – 14580)	9481,21 (5592 – 14915)	<0,01
IDHM	0,73 (0,7 – 0,8)	0,66 (0,6 – 0,7)	0,67 (0,6 – 0,7)	<0,01
Coeficiente de Gini	0,52 (0,5 - 0,6)	0,51 (0,5- 0,6)	0,48 (0,4 - 0,5)	<0,01
Densidade demográfica (pessoas/km <sup>2</sup> )	164,91 (57 – 633,7)	26,01 (12,1- 57,2)	17,32 (8,4 – 29,1)	<0,01
Percentual da população vivendo em área urbana	93,93 (79,9 – 98,6)	66,91 (48,7 – 83,1)	56,19 (40,3 – 72,2)	<0,01
Número de habitantes	112032 (30830- 274838)	15379 (8165- 28791,5)	4850 (3202- 7774)	<0,01

\*Quartis

## Discussão

O Brasil é um país de dimensão continental e apresenta elevada heterogeneidade. Seus 8.515.767 km<sup>2</sup> estão divididos em 27 Unidades Federadas (UF) e 5570 municípios em 2014. Os municípios tinham naquele ano entre 822 habitantes até 11.895.893, sendo que 90% tinham até 56613 habitantes (IBGE, 2014). O país tem 36 regiões metropolitanas e 3 regiões integradas de desenvolvimento (RIDEs). As primeiras consistem em grandes centros populacionais com um ou mais grandes municípios e outros de sua zona de influência, e RIDEs são as regiões metropolitanas que se situam em mais de uma UF (BRASIL, 2011b). Em 2014, 53% da população concentrava-se em regiões metropolitanas ou RIDEs (IBGE, 2014). Quanto à TB, em 2014 todas as UF tiveram registro de casos, perfazendo um total de 3971 municípios. A TB-DR esteve presente em residentes de 327 municípios, sendo que 146 deles compunham RIDEs ou regiões metropolitanas, concentrando 80,1% dos casos de TB-DR do País.

O número de casos nas capitais de estados pode estar relacionada à maior densidade demográfica e às condições socioeconômicas (MELO, 2010), o que demandaria estudos analíticos. Essa distribuição, entretanto, pode indicar estrutura de diagnóstico mais sofisticada e disponível em determinadas localidades, tendo como consequência o acesso facilitado a exame de cultura de micobactéria e teste de sensibilidade (MELO, 2010). Hipótese que também demandaria outros desenhos de estudo para ser testada.

Os municípios maiores tinham a maioria dos casos de TB-DR, um fenômeno evidenciado pelas características demográficas e socioeconômicas dos municípios com TB-DR, os quais apresentaram maior população, renda média domiciliar *per capita*, PIB *per capita* e IDHM. Melhores indicadores sociais em municípios com casos de TB-DR do que nos sem TB-DR, poderia apontar para um padrão de distribuição de casos de TB-DR diferente dos casos de TB como um todo (FARGA; CAMINERO, 2011; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013), ou indicar um perfil de municípios brasileiros com condições de realizar diagnóstico de TB-DR.

A maior incidência de casos de TB em centros urbanos é descrita na literatura como causada pela maior concentração de pessoas e condições de vida muitas vezes mais precarizadas (FARGA; CAMINERO, 2011; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013). Isso condiz com o encontrado no presente estudo, em que municípios sem

casos de TB apresentaram melhores indicadores sociais que os municípios com casos de TB, e sem casos de TB-DR.

No que se refere especificamente aos indicadores de controle da TB, os municípios com casos de TB-DR tiveram menor percentual de cura, maior percentual de abandono e de casos encerrados como *transferência* e *ignorado*. Esses indicadores podem apontar melhor qualidade do acompanhamento das pessoas com TB no grupo de municípios sem TB-DR. Os municípios sem casos de TB-DR apresentaram maior cobertura de atenção básica e percentual de realização de TDO, o que corroboraria com a hipótese de um melhor acompanhamento de casos nesses municípios (BARTHOLOMAY, 2016). O TDO é tido como uma estratégia fundamental na prevenção de seleção de cepas resistentes por promover a tomada adequada dos fármacos (BRASIL, 2011a; FARGA; CAMINERO, 2011). A baixa qualidade desse acompanhamento é apontada como associada, no nível individual, à TB-MDR (ZHAO, P. *et al.*, 2012).

O percentual de casos com confirmação laboratorial foi estatisticamente maior em municípios sem casos de TB-DR e a testagem para HIV não teve diferença significativa entre grupos ( $p=0,6247$ ). Por outro lado, foi maior a realização de cultura tanto em casos novos quanto em retratamentos. A cultura é um exame laboratorial base para a realização do diagnóstico da TB-DR, o que pode indicar maior acesso e, portanto, maior capacidade de diagnóstico de caso de TB-DR nesses municípios. De acordo com estimativas da OMS, o Brasil detectou em 2014 apenas 45% de seus casos de TB-MDR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), dessa forma, supõe-se que o aumento da oferta de cultura e teste de sensibilidade aos casos de TB poderia aumentar o número de casos diagnosticados (OLIVEIRA *et al.*, 2013; MELO, 2010).

Os municípios com TB-DR tiveram significativamente maior percentual de retratamentos, o que no nível individual é apontado na literatura como o maior preditor de TB-DR (FARGA; CAMINERO, 2011) e associado a esses casos tanto dentro do Brasil (MICHELETTI *et al.*, 2014; PEDRO, HSP *et al.*, 2015; SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006) quanto fora (CHUCHOTTAWORN *et al.*, 2015; IGNATYEVA *et al.*, 2015; NAIR *et al.*, 2016; RIFAT *et al.*, 2014; ULLAH *et al.*, 2016; ZHAO, P. *et al.*, 2012). Da mesma forma, o percentual de coinfeção TB-HIV e a taxa de detecção de aids, que foram maiores em municípios com TB-DR, são apontados na literatura como associados à TB-DR no nível individual (HANG *et al.*,

2013; PEDRO, HSP *et al.*, 2015; VILLEGAS *et al.*, 2016) e coletivo (CAMINERO, 2010; WELLS *et al.*, 2007).

O uso de dados secundários figura como uma limitação deste estudo, com implicações na uniformidade de coleta e registro nos sistemas de informação, assim como subregistros e problemas no diagnóstico. Acrescenta-se às limitações do presente estudo, o uso de fontes de informação diversas com datas de referência também distintas como os sistemas de informação em saúde, o Censo Demográfico-2010 e o Atlas do Desenvolvimento Humano-2010. Outra limitação decorre do delineamento do estudo que pode levar às falácias ecológicas.

## **Conclusão**

Para prevenir que cepas resistentes venham a ser o tipo dominante de TB seria necessária a melhoria da capacidade laboratorial, juntamente com a ampliação massiva do diagnóstico e tratamento da TB-DR (CAMINERO, 2013; KRITSKI, 2010). Estão associados à resistência regimes terapêuticos inapropriados como monoterapia, inclusive o uso de drogas combinadas quando já há resistência a alguma delas (CAMINERO, 2013). Dessa forma, fica marcada a necessidade de ampliação do acesso ao diagnóstico de drogaresistência no Brasil, realizado por meio do exame de cultura seguido de teste de sensibilidade aos antimicrobianos, que deve suceder toda cultura positiva (BRASIL, 2014). Quanto à resistência à rifampicina, a implantação do Xpert MTB/RIF ou TRM-TB em 2014 no Brasil inaugurou mais um método de detecção de TB resistente à rifampicina no País (BRASIL, 2015c). Entretanto, esse novo método não cobre todo o território nacional, pois foi implantado, em geral, em municípios de maior incidência de TB, além disso, não substitui o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (BRASIL, 2014).

A cultura já é recomendada para todos os casos pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (BRASIL, 2014) e sua expansão é fundamental para oportunizar o tratamento adequado e prevenir que cepas resistentes venham a ampliar sua participação nos adoecimentos por TB no País.

## **Agradecimento**

Agradecemos ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Brasil pelo apoio.

### **Suporte Financeiro**

Essa pesquisa não recebeu qualquer financiamento.

### **Conflito de interesse**

Nenhum.

### **Padrões éticos**

Os autores declaram que todos os procedimentos adotados nesse trabalho estão de acordo com padrões éticos nacionais sobre experimentação humana, assim como com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008.

### **Referências**

BARTHOLOMAY, P. et al . Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica*, v. 39, n. 1, p. 3-11, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Integração Nacional. *Regiões Integradas de Desenvolvimento - RIDEs*, 2011b. Disponível em: <[http://www.mi.gov.br/regioes\\_integradas\\_rides](http://www.mi.gov.br/regioes_integradas_rides)>, Acesso em 10 de dezembro de 2016.

CAMINERO, J. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 14, n. 4, p. 382–390, 2010.



CAMINERO, J. A. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

CHUCHOTTAWORN, C. *et al.* Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PLoS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139986, 2015.

FARGA, V; CAMINERO, J. A. *Tuberculosis*. Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, 2011.

HANG, N.T.L. *et al.* Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e71867, 2013.

IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Estimativas de população residente nos municípios brasileiros, com data de referência em 1º de julho de 2014*, 2014. Disponível em: <[ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2014/estimativa\\_dou\\_2014.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativa_dou_2014.pdf)>. Acesso em 10 de setembro de 2016.

IGNATYEVA, O. *et al.* Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, v. 95, n. 5, p. 581–588, 2015.

KRITSKI, A.L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 157–158, 2010.

LIENHARDT, C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis. *Epidemiologic Reviews*, v. 23, n. 2, p. 288–301, 2001.

LÖNNROTH, K. *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, v. 68, n. 12, p. 2240–2246, 2009.

LÖNNROTH, K. *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *The Lancet*, v. 375, n. 9728, p. 1814–1829, 2010.

MELO, F. A. F. DE. A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)*, v. 7, p. 16–23, 2010.

MICHELETTI, V. C. D. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, p. 155–163, 2014.

NAIR, S. A. *et al.* Factors Associated with Tuberculosis and Rifampicin-Resistant Tuberculosis amongst Symptomatic Patients in India: A Retrospective Analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, p. e0150054, 2016.

OLIVEIRA, G. P. DE *et al.* Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 2, p. 218–233, 2013.

PEDRO, H.S.P *et al.* Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 110(2), p. 235–241, 2015.

RIFAT, M. *et al.* Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 9, n. 8, p. 1–7, 2014.

ROSNER, B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7. ed. USA: Brooks/Cole, 2011.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 33, p. 294–301, 2013.

SOUZA, M. B. DE; ANTUNES, C. M. DE F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, p. 430–437, 2006.

ULLAH, I. *et al.* Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Pakistan. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, p. e0147529, 2016.

VILLEGAS, L. *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, p. e0152933, 2016.

WELLS, C. D. *et al.* HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm. *Journal of Infectious Diseases*, v. 196, n. Supplement 1, p. S86–S107, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*. Geneva: World Health Organization, 2014

ZHAO, P. *et al.* Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*, v. 40, n. 2, p. 436–445, 2012.

### 5.3 ARTIGO 3: FATORES ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NOS MUNICÍPIOS DO BRASIL

M.G. JACOBS; D.M. PELISSARI; V.L. PINTO JUNIOR

Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle de Tuberculose, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil e Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Departamento de Epidemiologia e Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz Brasília, DF, Brasil.

Autora responsável por correspondências sobre o manuscrito:

Marina Gasino Jacobs

Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Saúde Coletiva. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Campus Universitário Darcy Ribeiro. Asa Norte. CEP 70901-900. Brasília – DF. Brasil.

E-mail: [marina.gjacobs@gmail.com](mailto:marina.gjacobs@gmail.com)

## Resumo

A tuberculose continua sendo um grande problema de saúde pública no mundo e a seleção e transmissão de cepas drogarresistentes de tuberculose vêm aumentando o desafio do controle da doença. O objetivo desse estudo foi identificar condições de saúde, fatores demográficos e socioeconômicos dos municípios, assim como fatores individuais associados à ocorrência de tuberculose drogarresistente no Brasil em 2014. Foi realizado um estudo ecológico com os municípios que notificaram casos de tuberculose drogarresistente em 2014. As associações foram avaliadas por uma análise multinível utilizando regressão binomial negativa. As variáveis individuais que apresentaram associação positiva com a incidência foram: sexo masculino [razão de taxas de incidência (RTI), 2,6; intervalo com 95% de confiança (IC95%), 2,3-2,93], raça/cor negra (RTI, 1,82; IC95%, 1,61-2,05) e idade entre 15 e 59 anos quando comparado a 60 anos ou mais (RTI, 1,72; IC95%, 1,40–2,11). As variáveis de contexto que tiveram associação com a incidência de tuberculose drogarresistente foram: percentual de retratamentos entre o total de casos (RTI, 1,27; IC95%, 1,1–1,5), taxa de detecção de aids (RTI, 1,13; IC95%, 1,02–1,25), índice de desenvolvimento humano municipal (RTI, 0,72; IC95%, 0,64–0,81) e coeficiente de Gini (RTI, 0,86; IC95%, 0,78–0,95). Em conclusão, a associação do risco da tuberculose drogarresistente com fatores individuais, contextuais relacionados à saúde nos municípios e ainda socioeconômicos evidenciam a necessidade de definir estratégias articuladas e intersetoriais para o controle da tuberculose drogarresistente no Brasil.

**Palavras-chave:** Tuberculose Resistente a Drogas; Fatores Socioeconômicos; Multinível; Determinantes Sociais da Saúde; Saúde Pública.

## Introdução

Apesar dos esforços das últimas décadas, a tuberculose (TB) continua sendo um grande problema de saúde pública no mundo. A seleção e transmissão de cepas drogarresistentes vêm aumentando o desafio do controle da doença (FARGA; CAMINERO, 2011; GANDHI *et al.*, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a), com mais complexos e caros diagnóstico e tratamento, assim como pior prognóstico (CAMINERO, 2013).

A resistência aos tuberculostáticos emergiu em regiões específicas a partir dos anos 60 com o uso inadequado desses medicamentos. Monoterapias, tratamentos interrompidos ou intermitentes selecionam bacilos mutantes resistentes às drogas utilizadas, os quais se multiplicam e tornam-se a população dominante, caracterizando um caso de tuberculose drogarresistente (TB-DR) (FARGA; CAMINERO, 2011). Entre os anos 1970 e 1990, com o uso extensivo da rifampicina, descoberta em 1966, a ocorrência da multiresistência cresceu e atingiu proporções epidêmicas em alguns países (CAMINERO, 2010).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015 3,9% dos casos novos e 21% dos casos com tratamento prévio tiveram TB-MDR ou resistência à rifampicina no mundo. Entretanto, dos 580 mil casos estimados para o ano, estima-se que apenas 340 mil foram diagnosticados e notificados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

No Brasil, o *Inquérito epidemiológico da resistência às drogas da tuberculose*, realizado no Brasil entre 1995 e 1997 apontou 10,6% de casos de TB-DR entre os pacientes com TB pulmonar bacilífera. Entre os casos nunca antes tratados 8,6% eram TB-DR e entre os retratamento, 22,1%. O percentual de TB-MDR foi de 2,2%, sendo 1,1% em casos novos e 7,9% em retratamentos (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003).

Estima-se que em 2015 ocorreram 84 mil (IC95% 72 mil–97 mil) casos de TB no Brasil, e que desses seriam TB-MDR 2,3% (IC95% 1,9%–2,8%) dos casos novos e 8% (IC95% 5,9%–10%) dos retratamentos no país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Essas estimativas são baseadas nos resultados preliminares do *II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB*, de 2006, que apontaram que 1,4% (IC95% 1%–1,8%) dos casos novos e 7,5% (IC95% 5,7%–

9,9%) dos retratamentos tinham TB-MDR (KRITSKI, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

O desenvolvimento de TB-DR em comunidades no mundo está relacionado a: pouca organização ou recursos dos Programas Nacionais de Tuberculose, diretrizes inexistentes ou pobres, falta de treinamento; não monitoramento do tratamento; uso de tratamentos não padronizados; frequente escassez de tuberculostáticos ou sua baixa qualidade no país; erro de dosagem, combinação ou má absorção dos fármacos; inadequada adesão ao tratamento; surgimento de efeitos adversos; barreiras sociais; transtornos relacionados a substâncias químicas; predominância do setor privado na saúde; controle de infecção pobre em centros de saúde e hospitais; alta prevalência de cepas de TB-MDR com alta virulência; e, em algumas regiões, infecção por HIV (CAMINERO, 2010; GANDHI *et al.*, 2010).

No Brasil, um estudo transversal em um município paulista, apontou a que coinfeção TB-HIV (OR 3,36; IC95% 1,51-7,47) e tratamentos prévios para TB (OR 5,66; IC95% 2,57-12,47) estão associados à TB-DR (PEDRO, HSP *et al.*, 2015). Em Minas Gerais, um estudo caso-controle em um hospital de referência encontrou que um ou mais tratamentos anteriores estiveram associados à TB-MDR (OR 4,36; IC95%1,96-176,46) (SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006). Retratamentos também foram associados à TB-MDR (OR 4,10; IC95% 1,61-10,41) em estudo transversal em Porto Alegre (MICHELETTI *et al.*, 2014). Quanto à resistência primária, em estudo transversal realizado no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro, não foram encontrados fatores de risco associados (BASTOS *et al.*, 2012).

Estudos que buscam fatores associados à ocorrência de TB-DR foram realizados no Brasil com dados locais (BASTOS *et al.*, 2012; MICHELETTI *et al.*, 2014; PEDRO, HSP *et al.*, 2015; SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006). Entretanto, não há pesquisa de abrangência nacional e que considere fatores relacionados ao perfil da população, assim como à qualidade da assistência à saúde, e às condições socioeconômicas e demográficas dos municípios.

Nesse contexto, o presente estudo busca identificar fatores associados à ocorrência de TB-DR no Brasil, com o fim de conhecer as medidas epidemiológicas que possam subsidiar uma resposta qualificada para o controle da TB-DR.

## **Método**

Estudo ecológico para identificar fatores individuais e contextuais dos municípios associados à incidência de TB-DR.

### *População e período de estudo*

A população de estudo foi constituída pelos municípios com casos de TB-DR no ano de 2014. Sendo que cada município teve a população estratificada em 12 subgrupos de acordo com as variáveis: raça/cor (negro e não negro), faixa etária (menor que 15 anos, entre 15 e 59 anos e 60 anos ou mais) e sexo (feminino e masculino), compondo os seguintes subgrupos:

- pessoas negras do sexo masculino menores de 15 anos;
- pessoas negras do sexo masculino entre 15 e 59 anos;
- pessoas negras do sexo masculino com 60 anos ou mais;
- pessoas não negras do sexo masculino menores de 15 anos;
- pessoas não negras do sexo masculino entre 15 e 59 anos;
- pessoas não negras do sexo masculino com 60 anos ou mais;
- pessoas negras do sexo feminino menores de 15 anos;
- pessoas negras do sexo feminino entre 15 e 59 anos;
- pessoas negras do sexo feminino com 60 anos ou mais;
- pessoas não negras do sexo feminino menores de 15 anos;
- pessoas não negras do sexo feminino entre 15 e 59 anos;
- pessoas não negras do sexo feminino com 60 anos ou mais.

Foram incluídos os municípios com informações disponíveis no Censo de 2010. Foram excluídos os casos que tiveram como encerramento “mudança de diagnóstico”, ou que não tinham preenchidas as variáveis: município de residência, faixa etária, sexo e raça/cor.

### *Fonte de informação*

Os casos de TB-DR foram extraídos do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) e Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo (TBWeb). Nesses sistemas são registrados e acompanhados os casos de TB em esquemas especiais de



tratamento, inclusive tratamento da TB-DR. Para os casos do SITETB, a data de início do tratamento foi usada como *proxy* de data de diagnóstico. O TBWeb foi utilizado para o Estado de São Paulo e o SITETB para restante do Brasil. Uma vez que o Estado de São Paulo, diferentemente das outras Unidades Federadas do Brasil, registra seus casos de monorresistência apenas em sistema próprio, o TBWeb, fez-se necessária a junção dessas duas bases de dados para uma melhor aproximação da incidência de TB-DR. Quanto aos casos privados de liberdade do Estado de São Paulo, foi utilizado como município de residência o município de notificação, já que como município de residência o sistema registra apenas *detento*. Quanto à variável *raça/cor*: *negros* e *pardos* do SITETB, e *pretos* e *pardos* do TBWeb foram considerados negros.

Quanto às características dos municípios de residência dos casos, no que se refere às relacionadas à assistência em saúde, foram utilizadas as informações do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), ano de 2014. Os indicadores de controle da TB foram calculados a partir dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), também para o ano de 2014. Por fim, para as variáveis demográficas e socioeconômicas, utilizaram-se as informações do Censo de 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Atlas do Desenvolvimento Humano, 2010, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Fundação João Pinheiro (FJP).

No nível individual, foram analisadas as variáveis: sexo, *raça/cor*, faixa etária. Quanto nível contextual, foram analisadas seguintes variáveis municipais:

- retratamentos entre o total de casos de TB (%),
- realização de cultura entre os casos de retratamento de TB (%),
- realização de cultura entre os casos novos de TB (%),
- casos pulmonares com confirmação por critério laboratorial (%),
- realização de testagem para HIV nos casos de TB (%),
- coinfeção TB-HIV entre os casos novos (%),
- alcoolismo entre os casos novos (%),
- diabetes entre os casos novos (%),
- tabagismo entre os casos novos (%),

- casos novos de TB segundo o tipo de encerramento (cura, abandono, falência, transferência e ignorado) (%),
- realização de tratamento diretamente observado (TDO) (%),
- população coberta pela atenção básica (%),
- taxa de detecção de aids (/100 mil habitantes),
- renda média domiciliar *per capita* (R\$),
- índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM),
- coeficiente de Gini, população em situação de extrema pobreza (%),
- densidade demográfica (pessoas/km<sup>2</sup>),
- esperança de vida ao nascer (anos), população urbana (%),
- número de habitantes, mortalidade infantil (/1000),
- produto interno bruto (PIB) *per capita* (R\$),
- desemprego na população de 16 anos ou mais (%),
- população que divide dormitório com ao menos duas pessoas (%),
- analfabetismo da população com mais de 15 anos (%),
- ser região metropolitana ou região integrada de desenvolvimento (RIDE).

### *Análise*

Média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo foram calculados para cada variável independente. As variáveis quantitativas foram padronizadas em uma escala de média e desvio padrão  $[(X - \text{média}) / \text{desvio padrão}]$  para gerar razões de taxas de incidência comparáveis.

Foi feita uma análise multinível em que as variáveis são organizadas de forma hierárquica partindo da concepção de que características individuais e de contexto interagem e são fundamentais para se entender o processo saúde e doença (DIEZ-ROUX, 2000). As variáveis referentes às características individuais dos casos de TB-DR (sexo, raça/cor e faixa etária) compuseram o nível 1 da análise e as variáveis contextuais dos municípios de residência dos casos, o nível 2. Utilizou-se regressão binomial negativa para o cálculo das razões de taxas de incidência, valor de p e intervalos de confiança (95%), por constatar superdispersão dos dados.

Inicialmente, cada variável foi analisada de forma individual com o desfecho. As variáveis com  $p < 0,20$  foram testadas na matriz de correlação para avaliação de

colinearidade. Aquelas com correlação menor do que 0,5 seguiram para o modelo multinível, e quanto às correlacionadas, foi mantida a de maior associação com a incidência de TB-DR.

No modelo multinível foram inseridas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com o desfecho ou que alteraram em pelo menos 10% a medida de associação das variáveis já inseridas.

A base de dados foi estruturada no Microsoft Excel versão 14.0.7143.5000 (32bits) e as análises foram realizadas no software Stata/MP 13.0 para Windows (64-bit x86-64) da StataCorp LP.

### *Questões éticas*

O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo qual foi aprovado (Parecer nº: 1.431.237). As bases de dados analisadas foram solicitadas ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011) e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012.

### **Resultados**

Em 2014 o Brasil registrou 1574 casos de TB-DR. Desses casos, 96% tinham registro de município de residência, sexo, raça/cor e idade e foram incluídos no estudo, representando 327 municípios.

O elevado desvio padrão (DP) de grande parte das variáveis sugere elevada variabilidade entre os municípios (Tabela 1). Na análise univariada as variáveis associadas estatisticamente à incidência de TB-DR foram: idade, sexo, raça/cor, retratamentos entre o total de casos, casos novos de TB com diabetes, casos novos de TB encerrados como abandono, transferência ou ignorado, e como óbito, realização de TDO, população coberta pela atenção básica, renda média domiciliar *per capita*, IDHM, coeficiente de Gini, esperança de vida ao nascer, população em situação de extrema pobreza, PIB *per capita*, população urbana, número de habitantes, mortalidade infantil e analfabetismo da população com mais de 15 anos, ser região metropolitana ou RIDE (Tabela 1).

Tabela 1- Análise descritiva e univariada da associação da incidência de TB-DR com variáveis individuais e contextuais dos municípios

Variáveis	Média (Desvio Padrão)	RTI	IC 95%	p
<b>Nível individual</b>				
Idade				
60 anos ou mais		Referência		
15-59 anos		1,77	1,43 - 2,2	0,00
< 15 anos		0,02	0,01 - 0,06	0,00
Sexo				
Feminino		Referência		
Masculino		2,54	2,2 - 2,94	0,00
Raça/cor				
Não negros		Referência		
Negros		1,71	1,48 - 1,98	0,00
<b>Nível municipal</b>				
Percentual de realização de cultura entre os casos novos	30,67 (28,7)	1,07	0,94 - 1,21	0,31
Percentual de casos novos de tuberculose pulmonar que tiveram confirmação laboratorial	89,18 (13,1)	1,11	0,96 - 1,28	0,17
Percentual de casos novos de TB com testagem de HIV realizada	77,76 (24)	0,94	0,83 - 1,06	0,33
Percentual de casos novos de TB com HIV	9,33 (11,9)	0,84	0,69 - 1,01	0,06
Percentual de cura em casos novos de TB	71,72 (19,1)	0,99	0,86 - 1,14	0,87
Percentual de abandono em casos novos de TB	8,02 (9,2)	0,8	0,68 - 0,94	0,01
Percentual de transferências e desfechos ignorados casos novos de TB	12,24 (17,1)	1,15	1,02 - 1,31	0,03
Percentual de falência de casos novos de TB	0,08 (0,6)	1,01	0,9 - 1,13	0,85
Percentual de óbito por TB em casos novos	3,43 (11,6)	0,78	0,65 - 0,94	0,01
Percentual de casos novos de TB com alcoolismo	14,75 (13,5)	0,89	0,74 - 1,06	0,20

Continua

<b>Variáveis</b>	<b>Média (Desvio Padrão)</b>	<b>RTI</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Percentual de casos novos de TB com diabetes	6,31 (7,9)	0,74	0,6 - 0,91	0,01
Percentual de casos novos de TB com tabagismo	2,43 (6,9)	1,08	0,94 - 1,24	0,26
Percentual de retratamentos entre o total de casos	16,31 (12,4)	1,25	1,08 - 1,44	0,00
Percentual de realização de cultura entre os casos de retratamento	48,02 (35)	1,02	0,91 - 1,16	0,70
Percentual de TDO realizado entre os casos de TB	47,69 (31,8)	1,15	1,02 - 1,3	0,02
Taxa de detecção de aids	8,33 (7,3)	0,92	0,82 - 1,03	0,16
Mortalidade infantil	12,92 (5,4)	1,24	1,08 - 1,43	0,00
Esperança de vida ao nascer	74,41 (2,2)	0,64	0,57 - 0,72	0,00
Cobertura de atenção básica	75,05 (22,2)	1,59	1,4 - 1,79	0,00
Percentual da população que divide dormitório com mais ao menos duas pessoas	28,21 (10,9)	1,05	0,94 - 1,17	0,40
Renda média domiciliar <i>per capita</i> (R\$)	688,12 (336,2)	0,63	0,57 - 0,7	0,00
Percentual de população em situação de extrema pobreza	5,88 (8,5)	1,5	1,35 - 1,67	0,00
Taxa de desemprego	8,26 (3,4)	0,98	0,87 - 1,11	0,79
Percentual de analfabetos entre os maiores de 15 anos	9,69 (8,3)	1,66	1,49 - 1,86	0,00
PIB <i>per capita</i> (R\$)	20038,2 (18014)	0,75	0,66 - 0,85	0,00
IDHM	0,72 (0,1)	0,58	0,52 - 0,64	0,00
Coeficiente de Gini	0,52 (0,1)	0,64	0,57 - 0,71	0,00

## Conclusão

Variáveis	Média (Desvio Padrão)	RTI	IC 95%	p
Densidade demográfica (pessoas/km <sup>2</sup> )	960,68 (2004,7)	1,05	0,94 - 1,17	0,40
Percentual da população vivendo em área urbana	85,98 (17,6)	0,57	0,51 - 0,64	0,00
Ser região metropolitana ou RIDE		0,54	0,43 - 0,67	0,00

As variáveis IDHM, renda domiciliar *per capita*, percentual de extremamente pobres, esperança de vida ao nascer e analfabetismo entre os maiores de 15 anos apresentaram correlação maior do que 0,5. Optou-se por testar o IDHM no modelo múltiplo por ser uma medida resumo de renda, educação e saúde, o que representaria as demais variáveis correlacionadas.

No modelo multinível as variáveis individuais se apresentaram fortemente associadas à incidência de TB-DR. Em comparação aos casos com 60 anos ou mais, aqueles de 15 a 59 anos apresentaram maior risco (RTI, 1,72; IC95%, 1,40–2,11); em contrapartida, os menores de 15 anos apresentaram menor risco (RTI, 0,02; IC95%, 0,008–0,05). Homens (RTI, 2,6; IC95%, 2,3–2,93) e pessoas negras (RTI, 1,82; IC95%, 1,61–2,05) também tiveram risco aumentado para TB-DR (Tabela 2).

As variáveis de contexto que tiveram associação positiva com a incidência de TB-DR no modelo multinível foram: percentual de retratamentos entre o total de casos de TB e taxa de detecção de aids. Cada aumento de um desvio padrão (DP: 12,4) do percentual de retratamento representou um aumento de 27% no risco de TB-DR (RTI, 1,27; IC95%, 1,1–1,5) e para a taxa de detecção de aids, cada aumento de 7,3, um acréscimo de 13% na razão de taxas de incidência (RTI, 1,13; IC95%, 1,02–1,25). Adicionalmente, a incidência de TB-DR esteve inversamente associada ao IDHM (DP: 0,100) e coeficiente de Gini (DP: 0,1) representando uma redução de 28% (RTI, 0,72; IC95%, 0,64–0,81) e 14% (RTI, 0,86; IC95%, 0,78–0,95), respectivamente, na razão de taxas de incidência (Tabela 2).

Tabela 2- Modelo multinível com regressão binomial negativa de associação entre a incidência de tuberculose drogarr resistente e variáveis independentes de nível individual e contextual dos municípios

Variáveis	RTI	IC 95%	p
<b>Nível individual</b>			
Idade			
60 anos ou mais	Referência		
15-59 anos	1,72	1,40 - 2,11	0,00
< 15 anos	0,02	0,008 - 0,05	0,00
Sexo			
Feminino	Referência		
Masculino	2,6	2,3 - 2,93	0,00
Raça/cor			
Não negros	Referência		
Negros	1,82	1,61 - 2,05	0,00
<b>Nível municipal</b>			
Percentual de retratamentos entre o total de casos de TB	1,27	1,1 - 1,5	0,00
Taxa de detecção de aids	1,13	1,02 - 1,25	0,02
IDHM	0,72	0,64 - 0,81	0,00
Coefficiente de Gini	0,86	0,78 - 0,95	0,00

## Discussão

### *Achados gerais*

Esse estudo, que analisou dados de sistemas de informação de abrangência nacional, com uma elevada variabilidade de contextos, identificou a importância de fatores contextuais e individuais associados à incidência da TB-DR.

O modelo final aponta que cada desvio padrão (DP 12,4%) de casos de retratamento entre o total de casos de TB aumenta em 27% o risco de incidência de TB-DR. Em consonância com o presente achado, outros estudos brasileiros de abrangência municipal ou estadual (MICHELETTI *et al.*, 2014; PEDRO, HSP *et al.*, 2015; SOUZA; ANTUNES; GARCIA, 2006), assim como estudos internacionais (CHUCHOTTAWORN *et al.*, 2015; EL SAHLY *et al.*, 2005; IGNATYEVA *et al.*, 2015; KURBATOVA *et al.*, 2013; NAIR *et al.*, 2016; RIFAT *et al.*, 2014; ULLAH *et al.*, 2016; ZHAO, P. *et al.*, 2012) já reportaram essa associação no nível individual, uma vez que o uso inadequado dos fármacos anti-TB favorece a seleção de bacilos

espontaneamente resistentes (CAMINERO, 2010; CAMINERO, 2013; FARGA; CAMINERO, 2011).

Pessoas com aids têm risco aumentado de infecção e adoecimento por TB, independentemente se TB-DR ou sensível (WELLS *et al.*, 2007). O tratamento da coinfeção TB-HIV já é dificultado pelo número de fármacos necessários e seus efeitos adversos, nesse contexto, a drogaresistência da TB, aumenta o desafio da adesão ao tratamento (WELLS *et al.*, 2007). A convergência entre TB-DR e o HIV é relatada na literatura no nível individual (CHUCHOTTAWORN *et al.*, 2015; EL SAHLY *et al.*, 2005; KURBATOVA *et al.*, 2013; PEDRO, HSP *et al.*, 2015; VILLEGAS *et al.*, 2016) e coletivo (CAMINERO, 2010; WELLS *et al.*, 2007). No presente estudo, taxa de detecção de aids/100 mil habitantes esteve associada à incidência de TB-DR, sendo que a cada 7,3% (DP) de casos de aids por 100 mil habitantes o risco de incidência de TB-DR aumentou em 13%.

Ao contrário do encontrado na literatura em relação à incidência de TB (LANIADO-LABORIN; J. PALMERO; A. CAMINERO-LUNA, 2012; PLOUBIDIS *et al.*, 2012) ou à resistência antimicrobiana (KIRBY; HERBERT, 2013), o coeficiente de Gini apresentou associação negativa com a incidência de TB-DR. No modelo multinível do estudo foi apontado que a cada 0,1 (DP) de aumento no coeficiente espera-se 14% de redução do risco de TB-DR. O aumento do risco com a diminuição da concentração de renda não foi encontrado na literatura e merece aprofundamento em próximos estudos.

O IDHM é um índice que busca refletir as oportunidades de escolha das pessoas, partindo do princípio que para sua ampliação são essenciais: vida longa e saudável, o acesso a conhecimento e padrão de vida digno (PNUD; IPEA; FJP, 2013). No presente estudo a cada 0,100 (DP) de aumento no IDHM houve 28% menos incidência de TB-DR. A associação entre esse índice e a TB-DR não foi encontrada na literatura, apesar da associação documentada entre IDH e a incidência de TB independentemente da drogaresistência (CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ; TOBÓN-GARCÍA; RODRÍGUEZ-MORALES, 2013). A restrição de oportunidades (indicada pelo IDHM) limita escolhas saudáveis de vida sobre moradia, trabalho, uso de serviços, nutrição e hábitos, afetando a exposição a fatores de risco para TB (LÖNNROTH *et al.*, 2009), e possivelmente para TB-DR.

Quanto aos fatores individuais, o sexo masculino apresentou risco acrescido de TB-DR no modelo multinível. Estudos realizados em diversos países têm



resultados heterogêneos quanto a essa associação. Nos Países Bálticos TB-MDR primária esteve associada ao sexo masculino (IGNATYEVA *et al.*, 2015). No entanto, na Índia (NAIR *et al.*, 2016), na China (ZHAO, Y. *et al.*, 2012) e nos Estados Unidos (KURBATOVA *et al.*, 2013) o sexo feminino esteve associado a diferentes padrões de resistência, e na Bielorrússia (SKRAHINA *et al.*, 2013) e no México (BOJORQUEZ-CHAPELA *et al.*, 2013; GÓMEZ-GÓMEZ *et al.*, 2015) nenhuma associação entre TB-MDR e sexo foi encontrada. Uma hipótese para esses diferentes achados são as disparidades culturais quanto aos papéis de gênero nas diferentes culturas. Essas diferenças poderiam influenciar a presença de fatores de risco em determinado grupo, assim como o acesso ao diagnóstico.

No que tange à idade, TB-MDR teve associação positiva entre 15 e 59 anos e negativa em menores de 15 anos, tendo como referência os maiores de 60 anos. Com faixas de idade diferentes, estudos internacionais também trazem esse intervalo como tendo maior risco de TB-DR (RIFAT *et al.*, 2014; ZHAO, Y. *et al.*, 2012); TB-MDR primária também é relatada como associada aos menores de 30 anos (IGNATYEVA *et al.*, 2015) e monorresistência à pirazinamida aos menores de 24 anos (KURBATOVA *et al.*, 2013). Por outro lado, associação negativa com idade entre 10 e 25 anos (ULLAH *et al.*, 2016), assim como associação positiva a idade superior a 65 anos (NAIR *et al.*, 2016) também já foram documentadas.

No presente estudo, negros apresentaram 82% maior risco de TB-DR quando comparados aos não negros. Da mesma forma, na Inglaterra e em Gales não-brancos tiveram maior risco de resistência à isoniazida (CONATY *et al.*, 2004). Nos Estados Unidos, entretanto, monorresistência à pirazinamida esteve associada à origem hispânica, com associação negativa com asiáticos e negros (KURBATOVA *et al.*, 2013). Também nos Estados Unidos, TB-DR esteve associada às origens hispânica e asiática (EL SAHLY *et al.*, 2005).

Não há homogeneidade nos resultados dos estudos publicados quanto às associações entre sexo, raça/cor e idade com a TB-DR. Além de hipóteses biológicas e das diferenças entre os perfis da população, é necessário que seja considerado que as características individuais também são todas atravessadas pelas relações sociais e construções de cada cultura (FARMER, 1996), o que pode estar refletido nesses diferentes resultados.

### *Limitações*

Dados agregados, como os municipais utilizados no presente estudo, caracterizam grupos e podem não ser condizentes com os encontrados no nível individual, tratando-se de uma limitação do presente estudo. O uso de dados secundários também se apresenta como uma limitação devido à pouca segurança quanto à uniformidade de coleta e registro nos sistemas de informação, assim como possíveis subregistros e problemas no diagnóstico, além de restrição das variáveis disponíveis. Acrescenta-se às limitações do presente estudo, o uso de fontes de informação diversas com datas de referência também distintas como os sistemas de informação em saúde, o Censo Demográfico-2010 e o Atlas do Desenvolvimento Humano-2010.

Apesar dessas limitações, nosso modelo baseou-se em dados populacionais, com abrangência nacional em um país continental permitindo a avaliação de fatores individuais e contextuais simultaneamente.

### *Implicações para a saúde pública*

As condições de vida influenciam nas formas de adoecer e morrer de populações, o que, dessa forma são fruto e produtoras de desigualdade (CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ; TOBÓN-GARCÍA; RODRÍGUEZ-MORALES, 2013). Os fatores socioeconômicos que demonstraram associação com a TB-DR no modelo multinível, em especial o IDHM, indicam a relação entre TB-DR e as condições de vida. A já conhecida afinidade entre a tuberculose e o pouco acesso a bens e serviços (LIENHARDT, 2001; LÖNNROTH *et al.*, 2010; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013) é apontada agora em referência específica à TB-DR, ampliando o desafio a ser enfrentado e sugerindo que mais esforços devem ser realizados para mitigar os efeitos das disparidades sociais dos municípios brasileiros na incidência da TB-DR.

O estudo ainda identificou populações que apresentam maior risco de TB-DR, as quais podem ser alvo de intervenção para a prevenção da forma resistente da doença. Adicionalmente, a associação com o percentual de retratamentos pode refletir a ineficiência dos serviços no acompanhamento adequado dos pacientes.

Em conclusão, esse estudo estimou associações entre variáveis contextuais e a incidência de TB-DR. Trouxe características socioeconômicas e de saúde no município como fatores importantes a serem considerados para o controle também

das formas resistentes de TB no País, evidenciando a necessidade de formulação de estratégias articuladas e intersetoriais.

### **Agradecimento**

Agradecemos ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Brasil pelo apoio.

### **Suporte Financeiro**

Essa pesquisa não recebeu qualquer financiamento.

### **Conflito de interesse**

Nenhum.

### **Padrões éticos**

Os autores declaram que todos os procedimentos adotados nesse trabalho estão de acordo com padrões éticos nacionais sobre experimentação humana, assim como com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008.

### **Referências**

BARTHOLOMAY, P. et al . Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. *Rev Panam Salud Publica*, v. 39, n. 1, p. 3-11, 2016.

BASTOS, G. M. *et al.* Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, p. 733–739, 2012.

BOJORQUEZ-CHAPELA, I. *et al.* Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 17, n. 4, p. 514–519, 2013.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*, v.11, n.1, p. 76–81, 2003.

CAMINERO, J. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 14, n. 4, p. 382–390, 2010.

CAMINERO, J. A. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, D. M.; TOBÓN-GARCÍA, D.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Asociación entre incidencia de tuberculosis e Índice de Desarrollo Humano en 165 países del mundo. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 30, p. 560–568, 2013.

CHUCHOTTAWORN, C. *et al.* Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PloS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139986, 2015.

CONATY, S. J. *et al.* Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiology and Infection*, v. 132, n. 6, p. 1099–1108, 2004.

DIEZ-ROUX, A.V. Multilevel Analysis in Public Health Research. *Annual Review of Public Health*, v. 21, n. 1, p. 171–192, 2000.

EL SAHLY, H. M. *et al.* Drug-resistant tuberculosis: A disease of target populations in Houston, Texas. *Journal of Infection*, v. 53, n. 1, p. 5–11, 2005.

FARGA, V; CAMINERO, J.A. *Tuberculosis*. Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, 2011.

FARMER, F. Social Inequalities and Emerging Infectious Diseases. *Emerging Infectious Disease journal*, v. 2, n. 4, p. 259, 1996.

GANDHI, N.R. *et al.* Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet*, v. 375, n. 9728, p. 1830–1843, 2010.

GÓMEZ-GÓMEZ, A. *et al.* Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. *Archives of Medical Research*, v. 46, n. 2, p. 142–148, 2015.

IGNATYEVA, O. *et al.* Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, v. 95, n. 5, p. 581–588, 2015.

KIRBY, A.; HERBERT, A. Correlations between Income Inequality and Antimicrobial Resistance. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e73115, 2013.

KRITSKI, A.L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 157–158, 2010.

KURBATOVA, E.V. *et al.* Epidemiology of Pyrazinamide-Resistant Tuberculosis in the United States, 1999–2009. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 8, p. 1081–1093, 2013.

LANIADO-LABORIN, R.; J. PALMERO, D.; A. CAMINERO-LUNA, J. Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Developed and Developing Countries: Finally Towards Equality? *Current Respiratory Medicine Reviews*, v. 8, n. 6, p. 464–474, 2012.

LIENHARDT, C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis. *Epidemiologic Reviews*, v. 23, n. 2, p. 288–301, 2001.

LÖNNROTH, K. *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, v. 68, n. 12, p. 2240–2246, 2009.

MICHELETTI, V.C.D. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, p. 155–163, 2014.

NAIR, S.A. *et al.* Factors Associated with Tuberculosis and Rifampicin-Resistant Tuberculosis amongst Symptomatic Patients in India: A Retrospective Analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, p. e0150054, 2016.

PEDRO, H. S. P. *et al.* Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 110(2), p. 235–241, 2015.

PLOUBIDIS, G. B. *et al.* Social determinants of tuberculosis in Europe: a prospective ecological study. *European Respiratory Journal*, v. 40, n. 4, p. 925, 2012.

PNUD; IPEA; FJP. *Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro*. Brasília: PNUD, 2013.

RIFAT, M. *et al.* Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 9, n. 8, p. 1–7, 2014.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 33, p. 294–301, 2013.

SKRAHINA, A. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*, v. 91, n. 1, 2013.

SOUZA, M. B. DE; ANTUNES, C. M. DE F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, p. 430–437, 2006.

ULLAH, I. *et al.* Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Pakistan. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, p. e0147529, 2016.

VILLEGAS, L. *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, p. e0152933, 2016.

WELLS, C. D. *et al.* HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm. *Journal of Infectious Diseases*, v. 196, n. Supplement 1, p. S86–S107, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization, 2016.

ZHAO, P. *et al.* Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*, v. 40, n. 2, p. 436–445, 2012.

ZHAO, Y. *et al.* National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *The New England journal of medicine*, v. 366, n. 23, p. 2161–2170, 2012.

## 6 CONCLUSÃO

A TB continua sendo uma das mais importantes doenças infecciosas da atualidade. Um dos desafios para o seu controle é a TB-DR, a qual é resultado do uso inadequado das drogas antituberculose, torna o tratamento mais caro, longo, tóxico e com piores prognósticos quando comparada à TB sensível.

Essa dissertação foi composta por três estudos, em que foram apresentados: o descritivo de casos de TB-DR no Brasil, a caracterização dos municípios conforme presença de TB e TB-DR, e a análise de fatores individuais e dos municípios de residência associados à ocorrência de TB-DR no Brasil.

Dos 1574 casos de TB-DR registrados em 2014, 29,2% foram no estado de São Paulo e 21,3% no estado do Rio de Janeiro. Os casos encontrados TB-MDR pulmonar primária e adquirida representaram respectivamente 19,4% e 64,7% do estimado pela Organização Mundial da Saúde para o Brasil naquele ano, sugerindo provável subdiagnóstico no Brasil.

O percentual de resistência primária encontrado no estudo (27,6%) foi muito superior ao anteriormente descrito, o que pode refletir a disseminação da forma drogarresistente da doença, assim como do aumento da oferta de diagnóstico da TB-DR primária. De qualquer forma, é um alerta para que se avance no controle de infecções nos serviços de saúde, assim como no acompanhamento dos contatos de casos de TB e no acesso universal ao teste de sensibilidade.

Homens representaram 70,6% dos casos, 70,3% tinham entre 20 e 49 anos, 60,9% eram negros e 61,7% tinham entre 1 e 7 anos de estudo. Quanto a comorbidades: 13,1% tinham aids e 11,3% diabetes, 21% faziam uso de drogas ilícitas, 25,9% de álcool e 22,2% de tabaco. A adesão ao tratamento da TB sensível e TB-DR é um desafio que tem implicações sobre a seleção de cepas resistentes, desencadeando formas drogarresistentes da doença, e sobre sua cadeia de transmissão. Dessa forma, a partir do perfil das pessoas com TB-DR podem ser elaboradas estratégias de acompanhamento de tratamento que contemplem necessidades específicas desses grupos.

A TB-DR esteve presente em residentes de 327 municípios, os quais tinham mais habitantes e melhores indicadores socioeconômicos, apesar de maior coeficiente de Gini e taxa de desemprego. Os 3644 municípios com casos de TB e



sem casos de TB-DR tiveram os piores indicadores socioeconômicos entre os três grupos. Os municípios sem casos de TB tiveram o menor coeficiente de Gini, taxa de desemprego e de detecção de aids, assim como maior cobertura de atenção básica.

O número de casos de TB-DR pode ter relação com o a menor capacidade de manejo dos casos de TB nos municípios, seja por características da rede de saúde ou pela complexidade de sua dinâmica social. Essa distribuição pode estar associada também ao subdiagnóstico das formas resistentes da doença em municípios com TB. A fim oportunizar o tratamento adequado e prevenir que cepas resistentes venham a ampliar sua participação nos adoecimentos por TB no país, é necessário aumentar o acesso à cultura e teste de sensibilidade em todas as Unidades da Federação e para além das capitais.

Foram encontrados fatores socioeconômicos municipais, fatores relacionados à saúde nos municípios e fatores individuais associados à incidência de TB-DR no Brasil em 2014. Pessoas entre 15 e 59 anos, homens e pessoas negras apresentaram risco acrescido de TB-DR. As variáveis de contexto que tiveram associação com a incidência de TB-DR no modelo multinível foram: percentual de retratamentos entre o total de os casos de TB, taxa de detecção de aids, índice de desenvolvimento humano e coeficiente de Gini.

Os resultados refletem a complexidade da incidência de TB-DR no País. Assim como a TB sensível, a TB-DR não se dá de forma homogênea na população e mostrou-se multifatorial, com interação entre fatores individuais e do contexto. A associação da incidência de TB-DR com o percentual de retratamentos evidencia a necessidade de que se avance no acompanhamento de todos os casos de TB, com foco na adesão ao tratamento. Já a associação com a taxa de detecção de aids reitera a sinergia entre as duas doenças e a urgência de ações colaborativas TB-HIV. Por outro lado, a associação entre a TB-DR e as condições de vida ampliam o desafio a ser enfrentado e sugere a necessidade de novos esforços intersetoriais para mitigar os efeitos das disparidades sociais dos municípios brasileiros na incidência da TB-DR.

Os resultados, por fim, apontam que em busca do fim da TB no Brasil serão necessárias ações integradas amplas, para além do setor saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. G. DE; BARBOSA, D. R. M.; ALMEIDA, D. F. DA S. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 3, n. 4, 2014.

BASTOS, G. M. *et al.* Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, p. 733–739, 2012.

BOJORQUEZ-CHAPELA, I. *et al.* Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 17, n. 4, p. 514–519, 2013.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*, v.11, n.1, p. 76–81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Portaria MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Boletim Epidemiológico*, v. 46, n. 9, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Série Histórica do Coeficiente de Mortalidade de Tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano de diagnóstico (1990 a 2015)*. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/>>. Acesso em 24 novembro de 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ano IV - nº 1 - da 27<sup>a</sup> à 53<sup>a</sup> semana epidemiológica - julho a dezembro de 2014, Ano IV - nº 1 - da 01<sup>a</sup> à 26<sup>a</sup> semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015. *Boletim Epidemiológico HIV-aids*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Integração Nacional. *Regiões Integradas de Desenvolvimento - RIDEs*, 2011b. Disponível em: <[http://www.mi.gov.br/regioes\\_integradas\\_rides](http://www.mi.gov.br/regioes_integradas_rides)>, Acesso em 10 de dezembro de 2016.

CAMINERO, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 14, n. 4, p. 382–390, 2010.

CAMINERO, J. A. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, D. M.; TOBÓN-GARCÍA, D.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Asociación entre incidencia de tuberculosis e Índice de Desarrollo Humano en 165 países del mundo. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 30, p. 560–568, 2013.

CHAPPLE, W.; KATZ, A. R.; LI, D. Associations between national tuberculosis program budgets and tuberculosis outcomes: an ecological study. *The Pan African medical journal*, v. 12, 2012.

CHUCHOTTAWORN, C. *et al.* Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PloS ONE*, v. 10, n. 10, p. e0139986, 2015.

CONATY, S. J. *et al.* Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiology and Infection*, v. 132, n. 6, p. 1099–1108, 2004.

DEISS, R. G.; RODWELL, T. C.; GARFEIN, R. S. Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, n. 1, p. 72–82, 2009.

DIEZ-ROUX, A. V. Multilevel Analysis in Public Health Research. *Annual Review of Public Health*, v. 21, n. 1, p. 171–192, 2000.

EL SAHLY, H. M. *et al.* Drug-resistant tuberculosis: A disease of target populations in Houston, Texas. *Journal of Infection*, v. 53, n. 1, p. 5–11, 2005.

FARGA, V; CAMINERO, J. A. *Tuberculosis*. Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, 2011.

FARMER, P. Social Inequalities and Emerging Infectious Diseases. *Emerging Infectious Disease journal*, v. 2, n. 4, p. 259, 1996.

FERREIRA, K. R. *et al.* Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 45, p. 1685–1689, 2011.

GANDHI, N. R. *et al.* Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet*, v. 375, n. 9728, p. 1830–1843, 2010.

GÓMEZ-GÓMEZ, A. *et al.* Diabetes and Other Risk Factors for Multi-drug Resistant Tuberculosis in a Mexican Population with Pulmonary Tuberculosis: Case Control Study. *Archives of Medical Research*, v. 46, n. 2, p. 142–148, 2015.

HANG, N. T. L. *et al.* Primary Drug-Resistant Tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present Status and Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e71867, 2013.

IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Estimativas de população residente nos municípios brasileiros, com data de referência em 1º de julho de 2014*, 2014. Disponível em: <[ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2014/estimativa\\_dou\\_2014.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativa_dou_2014.pdf)>. Acesso em 10 de setembro de 2016.

IGNATYEVA, O. *et al.* Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, v. 95, n. 5, p. 581–588, 2015.

JAGIELSKI, T. *et al.* A close-up on the epidemiology and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 34, n. 1, p. 41–53, 2015.

KIRBY, A.; HERBERT, A. Correlations between Income Inequality and Antimicrobial Resistance. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e73115, 2013.

KRITSKI, A. L. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 157–158, 2010.

KURBATOVA, E. V. *et al.* Epidemiology of Pyrazinamide-Resistant Tuberculosis in the United States, 1999–2009. *Clinical Infectious Diseases*, v. 57, n. 8, p. 1081–1093, 2013.

LANIADO-LABORIN, R.; J. PALMERO, D.; A. CAMINERO-LUNA, J. Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Developed and Developing Countries: Finally Towards Equality? *Current Respiratory Medicine Reviews*, v. 8, n. 6, p. 464–474, 2012.

LIENHARDT, C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis. *Epidemiologic Reviews*, v. 23, n. 2, p. 288–301, 2001.

LIU, C. H. *et al.* Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant tuberculosis in a Beijing tuberculosis referral hospital. *Respirology*, v. 16, n. 6, p. 918–925, 2011.

LIU, Y. *et al.* Spatial epidemiology and spatial ecology study of worldwide drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Health Geographics*, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2011.

LI, W.-B. *et al.* Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 4, p. 14, 2015.

LÖNNROTH, K. *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, v. 68, n. 12, p. 2240–2246, 2009.

LÖNNROTH, K. *et al.* Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *The Lancet*, v. 375, n. 9728, p. 1814–1829, 2010.

MELO, F. A. F. DE. A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)*, v. 7, p. 16–23, 2010.

MICHELETTI, V. C. D. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in subjects included in the Second National Survey on Antituberculosis Drug Resistance in Porto Alegre, Brazil,. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, p. 155–163, 2014.

MICHELETTI, V. C. D.; KRITSKI, A. L.; BRAGA, J. U. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant and Drug-Sensitive Tuberculosis: A Historical Cohort Study in Porto Alegre, Brazil. *PLoS ONE*, v. 11, n. 8, p. e0160109, 2016.

NAIR, S. A. *et al.* Factors Associated with Tuberculosis and Rifampicin-Resistant Tuberculosis amongst Symptomatic Patients in India: A Retrospective Analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, p. e0150054, 2016.

NOGUEIRA, J. DE A. *et al.* Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João Pessoa, PB. *Rev. Eletr. Enf*, v. 10, n. 4, p. 979–89, 2008.

OLIVEIRA, G. P. DE *et al.* Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 2, p. 218–233, 2013.

OROFINO, R. DE L. *et al.* Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, p. 88–97, 2012.

PEDRO, H. S. P. *et al.* Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 110(2), p. 235–241, 2015.

PLOUBIDIS, G. B. *et al.* Social determinants of tuberculosis in Europe: a prospective ecological study. *European Respiratory Journal*, v. 40, n. 4, p. 925, 2012.

PNUD; IPEA; FJP. *Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro*. Brasília: PNUD, 2013.

REHM, J. *et al.* The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*, v. 9, p. 450–450, 2009.

RIFAT, M. *et al.* Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *PLoS ONE*, v. 9, n. 8, p. 1–7, 2014.

ROSNER, B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7. ed. USA: Brooks/Cole, 2011.

SANCHEZ, M. *et al.* Outcomes of TB Treatment by HIV Status in National Recording Systems in Brazil, 2003–2008. *PLoS ONE*, v. 7, n. 3, p. e33129, 2012.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 33, p. 294–301, 2013.

SILVA, P. DA F.; MOURA, G. S.; CALDAS, A. DE J. M. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. 1745–1754, 2014.

SKRAHINA, A. *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*, v. 91, n. 1, 2013.

SLAMA, K. *et al.* Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 11, n. 10, p. 1049–1061, 2007.

SOUZA, M. B. DE; ANTUNES, C. M. DE F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, p. 430–437, 2006.

ULLAH, I. *et al.* Pattern of Drug Resistance and Risk Factors Associated with Development of Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Pakistan. *PLoS ONE*, v. 11, n. 1, p. e0147529, 2016.

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

VILLEGAS, L. *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, p. e0152933, 2016.

WELLS, C. D. *et al.* HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm. *Journal of Infectious Diseases*, v. 196, n. Supplement 1, p. S86–S107, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Perfil de tuberculosis: Brasil*. Disponível em: <[www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)>. Acesso em 20 de setembro de 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*. Geneva: World Health Organization, 2014

ZHAO, P. *et al.* Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland China: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*, v. 40, n. 2, p. 436–445, 2012.

ZHAO, Y. *et al.* National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *The New England journal of medicine*, v. 366, n. 23, p. 2161–2170, 2012.



## ANEXO A- APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES ASSOCIADOS À TUBERCULOSE RESISTENTE NOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS

**Pesquisador:** Marina Gasino Jacobs

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52141115.2.0000.0030

**Instituição Proponente:** Departamento de Saúde Coletiva

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.431.237

#### Apresentação do Projeto:

Resumo:

A tuberculose é uma doença infecciosa, de transmissão aérea e causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Acomete mais frequentemente os pulmões, mas pode também afetar outros órgãos. Apesar do advento da quimioterapia nos anos 40, a tuberculose continua sendo uma das mais importantes doenças infecciosas da atualidade. O uso inadequado da medicação fez surgir pessoas doentes portadoras de cepas resistentes a drogas antituberculosas, as quais são mais difíceis de curar, com piores prognósticos e tratamento mais longos, caros e tóxicos. Pretende-se com o presente projeto identificar fatores individuais e dos municípios de residência associados à ocorrência de tuberculose resistente (TB-DR) nos municípios brasileiros, com o fim de conhecer as medidas de importância epidemiológica que possam subsidiar uma resposta qualificada do país no que diz respeito ao controle da tuberculose resistente. Serão realizados dois estudos observacionais, sendo um estudo de série de casos para caracterizar os casos de TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014; e um ecológico para descrever a incidência de tuberculose resistente em 2014 nos municípios brasileiros e encontrar fatores relacionados à incidência de TB-DR a partir de variáveis individuais e dos municípios de residência.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 1.431.237

A pesquisadora definiu: TIPO DE ESTUDO - "Serão realizados dois estudos quantitativos, sendo um estudo de série de casos para caracterizar os casos de TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014; e um ecológico para descrever a incidência de tuberculose resistente nos municípios brasileiros e encontrar fatores relacionados à incidência de TB-DR a partir de variáveis individuais e dos municípios de residência."

Sua FONTE DE INFORMAÇÃO:" Serão utilizados exclusivamente dados secundários. Em relação aos casos de TB-DR, serão utilizados dados do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB), aba "gerenciamento", e Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo – TBWeb, neles são registrados e acompanhados os casos de tuberculose em esquemas especiais de tratamento, inclusive tratamento da TB-DR, e estão disponíveis as características do indivíduo e da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso.

Quanto às características dos municípios de residência dos casos, para as características relacionadas à assistência em saúde serão utilizadas as informações do Departamento de Informática do SUS (Datasus), e quanto às específicas do controle da tuberculose serão calculados os indicadores utilizando os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em que são registrados os casos de TB confirmados e notificados compulsoriamente e também estão disponíveis as características do indivíduo, da doença, do acompanhamento e do desfecho do caso. Para as características sociodemográficas será utilizado como fonte de informações o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – Censos 2000 e 2010, quanto a essas variáveis, serão extraídas as informações dos últimos censos, 2000 e 2010, e o valor de 2014 será estimado por meio de extrapolação linear.

As variáveis a serem analisadas são as seguintes:

- Individuais- sexo, raça, tipo de entrada, alcoolismo, diabetes, HIV;
- De atenção à saúde no município- numero de leitos para cada 1.000 hab., cobertura da estratégia saúde da família (ESF) (%), cobertura da atenção básica (%), taxa prevalência de HIV(100mil hab.), taxa de incidência de TB (100mil hab.), contatos examinados entre os casos novos de TB (%), casos novos de TB encerrados como transferência ou ignorado (%), abandono de tratamento de casos novos de TB (%), cura entre os casos novos de TB (%), falência dos casos novos de TB (%), retratamentos entre os casos de TB (%), coinfeccao TB-HIV entre os casos novos (%), realização de cultura entre os casos de retratamento de TB (%), realização de testagem para HIV (%), realização de TDO (%);

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.431.237

• Sócio-demográficas: desemprego da população de 16 anos ou mais (%), população com rendimento per capita até 14 de salário mínimo (%), renda média domiciliar per capita, analfabetismo da população geral (%), número de habitantes, ser região metropolitana, densidade demográfica, população urbana (%), índice de desenvolvimento humano (IDH), produto interno bruto (PIB) per capita, coeficiente de Gini."

#### Objetivo da Pesquisa:

Esta pesquisa está fundamentada no seguinte Objetivo Principal é: "Identificar os fatores individuais e dos municípios de residência associados à ocorrência de tuberculose resistente (TB-DR) a partir de casos notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB) e Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose do Estado de São Paulo – TBWeb no ano de 2014."

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- "a) Caracterizar os casos de TB-DR notificados no SITETB e TBWeb no ano de 2014;
- b) Descrever a incidência de tuberculose resistente nos municípios brasileiros;
- c) Encontrar fatores individuais, demográficos e sociais associados à incidência de TB-DR no Brasil."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos Riscos, a pesquisadora, ao atender à pendência, assevera que: "O projeto será desenvolvido a partir de fontes de dados secundários e sem informações identificáveis, não implicando em risco direto para os sujeitos da pesquisa, tampouco necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informações das bases de dados identificáveis do paciente não serão acessadas para a análise dos dados, resguardando o sigilo dos nomes ou quaisquer tipos de caracterização pessoal na divulgação dos resultados.

As bases de dados a serem analisadas serão solicitadas ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011) e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012.

A pesquisa é de interesse público por sua contribuição como subsídio para estratégias de saúde pública, nele pretende-se conhecer as medidas de importância epidemiológica que possam

<b>Endereço:</b> Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
<b>Bairro:</b> Asa Norte <b>CEP:</b> 70.910-900
<b>UF:</b> DF <b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)3107-1947 <b>E-mail:</b> cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.431.237

subsidiar uma resposta qualificada do país no que diz respeito ao controle da tuberculose resistente."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este projeto da Linha de pesquisa, da Grande Área 4 de Ciências da Saúde com Propósito Principal do Estudo (OMS) - Saúde Coletiva / Saúde Pública.

Serão realizados dois estudos, ambos observacionais, sendo um estudo de série de casos para caracterizar os casos de TB-DR notificados no Brasil no ano de 2014; e um ecológico para descrever a incidência de tuberculose resistente nos municípios brasileiros e encontrar fatores relacionados à incidência de TB-DR a partir de variáveis individuais e dos municípios de residência."

No que se refere as pendências listadas:

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Para analisar a segunda versão deste projeto que responde às pendências ou listas de inadequações foram consultados os seguintes documentos:

- 1) Carta\_resposta.pdf postado em 13/02/2016;
- 2) Projeto Detalhado - no documento projetoCEP2.docx postado em 13/02/2016.
- 3) Outros - declaracao\_bases.jpg postado em 13/02/2016 22:40:46 por Marina Gasino Jacobs, Pesquisador Principal.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer No.1.396.548.

- 1) Solicita-se adequar o cronograma na plataforma e no projeto.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.431.237

RESPOSTA: Cronograma adequado no projeto detalhado e na plataforma.

ANÁLISE: A adequação encontra-se no documento "projetoCEP2.docx" postado em 13/02/2016.  
PENDÊNCIA ATENDIDA

2) Solicita-se a pesquisadora inclua no Projeto - Deve conter obrigatoriamente: RESULTADOS DO ESTUDO/ DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS - conforme(item 3.4.1, Norma Operacional CNS 001/2013).

RESPOSTA: "3 RESULTADOS DO ESTUDO/ DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS Os resultados do estudo serão apresentados ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo por meio do envio da dissertação bem como convite para a sua defesa. Os resultados serão divulgados, ainda, por meio de publicações científicas."

ANÁLISE: A adequação encontra-se no documento "projetoCEP2.docx" e na Carta\_resposta.pdf ambos postado em 13/02/2016. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3) Solicita-se apresentar declaração da pesquisadora responsável contendo a informação de que quando a autorização solicitada junto ao Ministério da Saúde e à Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo (conforme a Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011 e o Decreto do Governo do Estado de São Paulo nº 58.052/2012) para acesso a base de dados secundários for obtida, esta será apresentada ao CEP/FS.

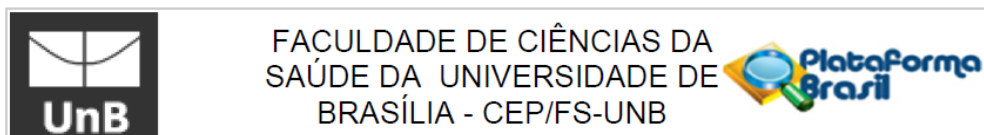
RESPOSTA: Anexados à plataforma o documento assinado "declaracao\_bases.JPG" e sua versão editável "declaracao\_bases.doc".

ANALISE. Declarações de acordo, apresentadas em Outros - declaracao\_bases.jpg postado em 13/02/2016 22:40:46 por Marina Gasino Jacobs, Pesquisador Principal. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendencias Atendidas.

Não existem óbices éticos no que tange ao projeto apresentado.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.431.237

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_640397.pdf	22/02/2016 11:45:54		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	13/02/2016 22:57:48	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	Carta_resposta.doc	13/02/2016 22:57:13	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP2.docx	13/02/2016 22:45:34	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	declaracao_bases.jpg	13/02/2016 22:40:46	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	declaracao_bases.doc	13/02/2016 22:37:05	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	CurriculoMarinaGasinoJacobs.pdf	15/12/2015 01:18:25	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	CurriculoVitorLaertePintoJunior.pdf	15/12/2015 01:17:06	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	responsabilidade.doc	15/12/2015 01:06:02	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	responsabilidadeassinado.pdf	15/12/2015 01:04:25	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	cartaassinada.pdf	15/12/2015 01:02:43	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Outros	carta.doc	15/12/2015 01:01:15	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia.doc	15/12/2015 01:00:02	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordanciaassinado.pdf	15/12/2015 00:56:33	Marina Gasino Jacobs	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	15/12/2015 00:43:11	Marina Gasino Jacobs	Aceito

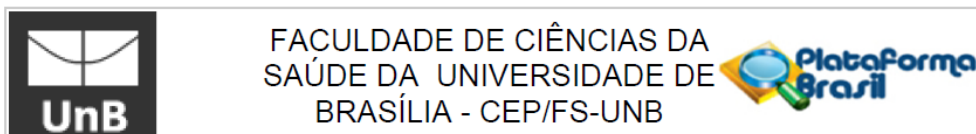
**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE  
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

Continuação do Parecer: 1.431.237

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEassinado.pdf	15/12/2015 00:40:51	Marina Gasino Jacobs	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	15/12/2015 00:39:22	Marina Gasino Jacobs	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 01 de Março de 2016

---

**Assinado por:**  
**Keila Elizabeth Fontana**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com