

<http://www.rsp.fsp.usp.br/>

Revista de Saúde Pública

Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil

Geisa Fregona^I, Lorraine Belique Cosme^{II}, Cláudia Maria Marques Moreira^{III}, José Luis Bussular^{III}, Valdério do Valle Dettoni^{IV}, Margareth Pretti Dalcolmo^V, Eliana Zandonade^{VI}, Ethel Leonor Noia Maciel^{VII}

^I Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

^{III} Laboratório de Micobacteriologia da Prefeitura Municipal de Vila Velha. Vila Velha, ES, Brasil

^{IV} Departamento de Clínica Médica. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

^V Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{VI} Departamento de Estatística. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

^{VII} Departamento de Enfermagem. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a prevalência e fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo.

MÉTODOS: Estudo transversal dos casos de tuberculose testados para fármacos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomomicina) no Espírito Santo entre 2002 e 2012. Foram utilizados dados laboratoriais e de registro de casos de tuberculose – Sistema Nacional de Agravos de Notificação e Sistema para Tratamentos Especiais de Tuberculose. Os indivíduos foram classificados em resistentes e não resistentes, e comparados para variáveis sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas. Algumas variáveis foram inclusas em um modelo de regressão logística para estabelecimento de fatores associados à resistência.

RESULTADOS: No período do estudo, 1.669 indivíduos tiveram o teste de sensibilidade aos fármacos antituberculose realizado. Destes, 10,6% apresentaram resistência a qualquer droga antituberculose. A taxa de multiresistência observada, isto é, à rifampicina e isoniazida, foi de 5%. Após a análise múltipla, foram identificados como fatores associados independentes para tuberculose resistente: história de tratamento prévio para tuberculose [Recidiva (OR = 7,72; IC95% 4,24–14,05) e reingresso após abandono (OR = 3,91; IC95% 1,81–8,43)], tabagismo (OR = 3,93; IC95% 1,98–7,79) e cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* no momento da notificação do caso (OR = 3,22; IC95% 1,15–8,99).

CONCLUSÕES: É necessário o fortalecimento da parceria entre os programas de controle de tuberculose e as equipes de saúde que atuam na rede de Atenção Primária à Saúde. Isso possibilitaria identificar e acompanhar indivíduos com história de tratamento prévio para tuberculose e tabagismo. Além disso, a ampliação da oferta de cultura e Teste de Sensibilidade a fármacos antituberculose proporcionaria maior capacidade diagnóstica para as formas resistentes no Espírito Santo.

DESCRIPTORIOS: Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos, epidemiologia. Farmacorresistência Bacteriana Múltipla. Recidiva. Fatores de Risco. Fatores Socioeconômicos.

Correspondência:

Geisa Fregona
Av. Francisco Generoso da
Fonseca, 252
29060-140 Vitória, ES, Brasil
E-mail: gfregona@gmail.com

Recebido: 14 set 2015

Aprovado: 14 jan 2016

Como citar: Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, Bussular JL, Dettoni VV, Dalcolmo MP, et al. Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito Santo, Brasil. Rev Saude Publica. 2017;51:41.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

A emergência de cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) mostra-se um grande desafio para a eliminação da tuberculose (TB) em todo mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 3,5% de casos novos e 20,5% dos casos tratados previamente para TB tem tuberculose multirresistente (TBMDR). Esta é definida como resistência *in vitro* a pelo menos dois dos fármacos mais potentes utilizados no tratamento convencional da doença, rifampicina (R) e isoniazida (I)²⁴.

A mortalidade e a incidência de casos de TB decresceram no Brasil ao longo da última década. Contudo, o País permanece entre os 22 de alta carga da doença no mundo e enfrenta grandes dificuldades relacionadas aos sistemas públicos de saúde em promover um controle efetivo dos novos casos de TB¹⁶. Foram notificados 4.064 casos de TBMDR no País entre 2000 e 2008. Em 2014, foram notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) 260 casos novos de monorresistência (resistência a um fármaco antituberculose), 81 casos de polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto R e I), 374 casos de TBMDR e 56 casos de TBXDR (casos em que, além da resistência à R e I, apresentam resistência adicional a uma fluorquinolona e um fármaco injetável de segunda linha¹⁶). Ainda que um número subestimado comparado a outros países²⁴, o problema da resistência no Brasil concentra-se mais em seu potencial de disseminação do que em sua magnitude⁶.

O estado do Espírito Santo apresentou redução das taxas de incidência de casos de TB em 13% nos últimos 10 anos. A taxa de incidência era de 40,6/100 mil habitantes em 2003 e de 35,2/100 mil habitantes em 2012. As taxas de cura e de abandono de tratamento no mesmo período foram, em média, 78% e 8%, respectivamente¹⁶. A maior parte dos casos (60%) está concentrada na Região Metropolitana da Grande Vitória (RMGV), formada pela capital, Vitória, e outros seis municípios de grande importância político-econômica. Desde 2002, os dados laboratoriais de realização de Teste de Sensibilidade a fármacos (TS) antituberculose estão interligados e disponibilizados para os serviços públicos de saúde. Além disso, em quatro municípios da Grande Vitória, há disponibilidade de cultura universal para amostras pulmonares, o que permitiu incremento do diagnóstico da TB em 23,0% na região¹⁹. No entanto, dados sobre resistência do Mtb são pouco explorados²².

Assim, o presente estudo teve como objetivo descrever casos de TB resistentes aos fármacos de primeira linha e identificar fatores associados à presença de resistência no Espírito Santo.

MÉTODOS

Estudo transversal dos casos de tuberculose testados para fármacos de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina) no Espírito Santo entre 2002 e 2012.

O Espírito Santo é o segundo menor estado da região Sudeste, com 46.095.583 km². Possui população aproximada de 3.885.049 habitantes distribuídos em 78 municípios, dos quais nove são classificados como prioritários para o controle da TB pelo Ministério da Saúde¹⁶.

Os casos incluídos no presente estudo foram bacteriologicamente confirmados, com cultura positiva para o Mtb, e realização de TS obedecendo aos critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT/MS/Brasil). A recomendação para a realização de TS inclui: casos de retratamento (recidiva e reingresso após abandono), falência durante o tratamento, indivíduos infectados pelo HIV, privados de liberdade ou institucionalizados e contatos conhecidos de casos resistentes^a.

Os esfregaços das amostras e as culturas para Mtb foram, respectivamente, corados pelo método de Ziehl-Neelsen e cultivados em meio sólido Löwenstein-Jensen (LJ) ou Ogawa-Kudoh. Após período máximo de 60 dias, foi utilizado um método bioquímico convencional para

^aMinistério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília (DF); 2008 [citado 2016 set 20]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf

identificação da espécie. Os TS foram realizados pelo método das proporções ou por método automatizado (BACTEC MGIT 960/BD; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) no Laboratório Central de Saúde Pública do Espírito Santo (LACEN-ES), para fármacos de primeira-linha^a.

Foram classificados como “resistentes” indivíduos que tiveram cepas isoladas de Mtb com resistência *in vitro* a pelo menos um dos fármacos de primeira linha e como “não resistentes” indivíduos que não apresentaram resistência a qualquer dos fármacos testados. Foram excluídos casos com diagnóstico de micobacteriose não tuberculosa e indivíduos não residentes no Espírito Santo.

Os dados de realização de TS foram capturados por meio de um *software* que abriga dados laboratoriais, denominado TB Notes. Este *software* está implantado nos dois laboratórios de referência do Estado para realização de cultura e TS, o laboratório de micobacteriologia do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (NDI-UFES) e o LACEN-ES. Ambos são certificados para realização desses procedimentos. O LACEN-ES está sob a supervisão do Centro de Referência Professor Hélio Fraga do Rio de Janeiro (CRPHF-RJ), referência nacional para a realização de TS para fármacos antituberculose de primeira e segunda linhas.

Para descrição das características sociodemográficas, clínicas/epidemiológicas e para a análise dos fatores de risco para resistência, os dados foram buscados nos principais sistemas de informação (SI) que registram de casos de TB: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e SITETB.

As variáveis sociodemográficas utilizadas foram: sexo (masculino; feminino); cor da pele (branco; não branco); anos de estudo (analfabeto, um a quatro anos; cinco a oito anos; nove a 12 anos; 12 anos e mais); idade (em anos: < 20; 20 a 39; 40 a 59; 60 e mais) e institucionalização (sim; não). Quanto ao histórico de saúde, foram analisadas a presença/ausência de infecção pelo HIV, alcoolismo, diabetes mellitus, doença mental, tabagismo e uso de drogas ilícitas.

Foram selecionadas para análise das características da doença e seu tratamento as variáveis: tipo de entrada (caso novo; recidiva; reingresso após abandono; transferência); número de tratamentos prévios para TB (nenhum; 1; 2; 3 ou mais); exame radiológico do tórax (suspeito; normal); teste tuberculínico (não reator; reator fraco; reator forte); forma clínica (pulmonar; extrapulmonar; pulmonar + extrapulmonar); baciloscopia de escarro no diagnóstico (positiva; negativa); cultura de escarro no diagnóstico (positiva; negativa); cultura de outro material no diagnóstico (positiva; negativo) e encerramento (cura; abandono; óbito por TB; óbito por outras causas; transferência; TBMDR). Verificou-se a existência de mais de um registro de tratamento do mesmo indivíduo no período de estudo para assegurar a confiabilidade da informação sobre história de tratamento prévio para TB e número de tratamentos realizados.

As taxas de resistência (a qualquer fármaco e TBMDR) foram expressas como a proporção dos indivíduos resistentes dentre os testados. Foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e o teste t para as variáveis numéricas para observar diferenças estatísticas entre os grupos de casos de TB resistentes e não resistentes. A análise de regressão logística múltipla foi utilizada para o cálculo dos *odds ratios* ajustados. Considerou-se significância de 5% para entrada das variáveis no modelo e o método *ENTER* para escolha das variáveis (considera todas as variáveis incluídas no modelo). O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5%.

Um banco de dados foi criado na forma de uma planilha eletrônica no *software* Microsoft Office Excel®, e a sumarização dos dados realizada no programa estatístico SPSS, versão 18 (Chicago, IL, USA).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (Processo 201.111/2013).

RESULTADOS

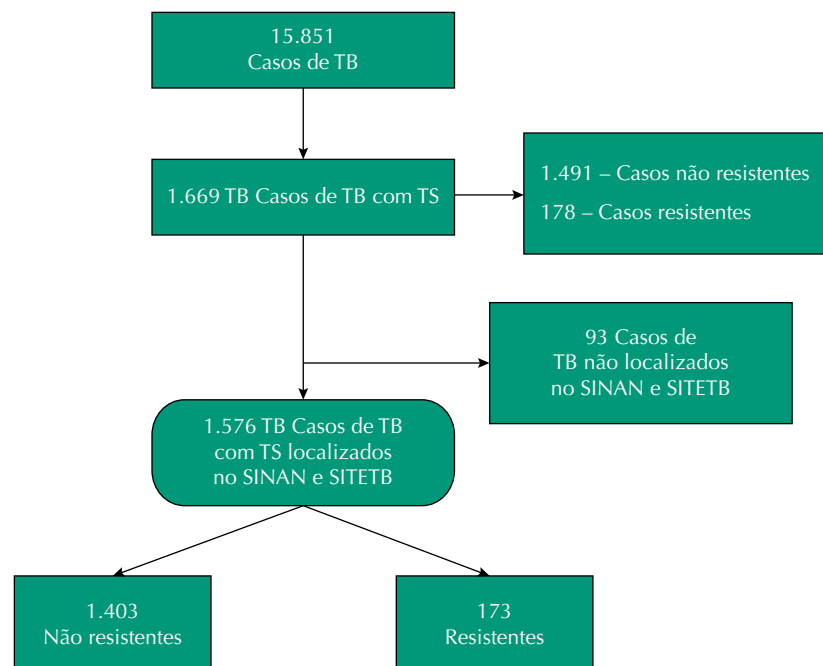
Foram notificados 15.851 casos de tuberculose no Espírito Santo entre 2002 e 2012. Foram encontrados no TB Notes 1.669 indivíduos com TS realizado no mesmo período. Dentre estes, 89% não apresentaram resistência *in vitro* para fármacos de primeira linha, e 10,6% apresentaram algum tipo de resistência (Figura).

A monorresistência a isoniazida seguida pela estreptomicina foram as mais comuns (2,1% e 0,9% dos casos testados, respectivamente). A taxa de multirresistência foi de 5%, e a maioria apresentou resistência à dupla isoniazida + rifampicina (2,3%) (Tabela 1). Dos indivíduos com TS realizado, 93 não foram localizados nos SI para o tratamento de tuberculose, destes três foram classificados como resistentes. Portanto, foram capturadas informações sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas de 1.576 indivíduos (Figura).

A maioria dos indivíduos, (84%) era proveniente dos nove municípios prioritários para o controle da TB, 67% oriundos dos quatro municípios que dispõe de cultura universal para amostras pulmonares (Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória). Na comparação entre os grupos resistentes e não resistentes, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis sociodemográficas. Houve predominância do sexo masculino, não brancos e baixo nível de escolaridade, a maioria (39%) tinha o ensino fundamental completo (Tabela 2). A média de idade (em anos) no grupo de não resistentes foi de 36,8 (DP = 14,5) e no grupo de resistentes de 37,6 (DP = 13,5; $p = 0,482$).

Não houve diferença na distribuição de casos de infecção pelo HIV entre os grupos. Diferenças estatísticas foram observadas para as variáveis uso de álcool ($p = 0,021$) e tabagismo ($p < 0,001$), ambas mais comuns entre os resistentes do que entre os não resistentes (45% *versus* 34% e 34% *versus* 9%, respectivamente) (Tabela 2).

Foram observadas diferenças estatísticas para as variáveis clínicas e epidemiológicas. Para a variável tipo de entrada ($p < 0,001$), o grupo de não resistentes apresentou maior percentual de casos novos de TB comparados aos resistentes (77% *versus* 45%). Em contrapartida, o número de casos de retratamento foi maior entre os resistentes (53% *versus* 21%).



TB: tuberculose; TS: teste de sensibilidade às drogas antituberculosas; SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; SITETB: Sistema de Informação para Tratamentos Especiais de Tuberculose

Figura. Fluxograma dos casos de TB notificados. Espírito Santo, 2002 a 2012.

Tabela 1. Perfil de resistência aos fármacos de primeira linha. Espírito Santo, 2002 a 2012.

| Variável | n | % |
|--------------------------|-------|------|
| Perfil de resistência | | |
| Total de cepas testadas | 1.669 | 100 |
| Não resistentes | 1.491 | 89,3 |
| Qualquer resistência | 178 | 10,7 |
| H | 139 | 8,3 |
| R | 95 | 5,7 |
| Z | 48 | 2,9 |
| E | 22 | 1,3 |
| S | 58 | 3,5 |
| Monorresistência (total) | 67 | 4,0 |
| H | 36 | 2,1 |
| R | 6 | 0,4 |
| Z | 2 | 0,1 |
| E | 7 | 0,4 |
| S | 16 | 0,9 |
| Polirresistencia (total) | 26 | 1,5 |
| H+Z | 1 | 0,1 |
| H+E | 5 | 0,3 |
| H+S | 8 | 0,5 |
| R+Z | 3 | 0,2 |
| Z+S | 3 | 0,2 |
| E+S | 1 | 0,1 |
| H+Z+S | 3 | 0,2 |
| H+E+S | 1 | 0,1 |
| R+E+S | 1 | 0,1 |
| TBMDR (total) | 85 | 5,1 |
| RH | 38 | 2,3 |
| RH+Z | 17 | 1,0 |
| RH+E | 2 | 0,1 |
| RH+S | 9 | 0,5 |
| RH+Z+E | 3 | 0,2 |
| RH+Z+S | 14 | 0,8 |
| RH+Z+E+S | 2 | 0,1 |

H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; Qualquer resistência: resistência a qualquer fármaco antituberculose; TBMDR: Tuberculose Multidrogas Resistente; RH: Rifampicina + Isoniazida

O registro de apenas um episódio de TB foi mais comum entre os resistentes e entre os não resistentes (30% *versus* 11%). A cultura positiva no momento do diagnóstico ($p = 0,023$) foi mais frequente entre os resistentes 95% *versus* 85%. A proporção de casos curados entre os não resistentes foi maior do que no grupo de resistentes (83% *versus* 77%) (Tabela 3).

O tipo de entrada, tabagismo e a cultura de escarro no momento do diagnóstico foram importantes fatores associados para resistência às fármacos antituberculose após a análise ajustada para as variáveis incluídas no modelo de regressão logística (Tabela 4).

Indivíduos com recidiva da doença tiveram razão de chances (OR) ajustada de 7,72 ($p < 0,001$; IC95% 4,24–14,05) para resistência aos fármacos antituberculose em relação aos indivíduos que não tinham história de tratamento anterior (casos novos). Para os casos de reingresso após abandono a OR ajustada foi de 3,91 ($p < 0,001$; IC95% 1,81–8,43) também comparados aos casos novos.

Tabela 2. Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TSA. Espírito Santo, 2002 a 2012.

| Características | Total | | Grupos | | | | p* |
|---------------------|-------|------|----------------|------|------------|------|---------|
| | n | % | Não resistente | | Resistente | | |
| | | | n | % | n | % | |
| Sexo | 1.576 | | | | | | |
| Masculino | | 71,0 | 991 | 71,0 | 132 | 76,0 | 0,120 |
| Feminino | | 29,0 | 412 | 29,0 | 41 | 24,0 | |
| Cor da pele | 1.428 | | | | | | |
| Branco | | 29,0 | 362 | 29,0 | 55 | 33,0 | 0,236 |
| Não branco | | 71,0 | 900 | 71,0 | 111 | 67,0 | |
| Escolaridade (anos) | 1.145 | | | | | | |
| Analfabeto | | 8,0 | 79 | 8,0 | 9 | 7,0 | 0,749 |
| 1 a 4 | | 28,0 | 282 | 28,0 | 37 | 29,0 | |
| 5 a 8 | | 39,0 | 400 | 39,0 | 44 | 34,0 | |
| 9 a 12 | | 21,0 | 209 | 21,0 | 32 | 25,0 | |
| ≥ 12 | | 5,0 | 47 | 5,0 | 6 | 5,0 | |
| Idade (anos) | 1.557 | | | | | | |
| < 20 | | 8,0 | 105 | 8,0 | 14 | 8,0 | 0,258 |
| 20-39 | | 52,0 | 734 | 53,0 | 81 | 48,0 | |
| 40-59 | | 33,0 | 448 | 32,0 | 65 | 39,0 | |
| ≥ 60 | | 7,0 | 102 | 7,0 | 8 | 5,0 | |
| Institucionalização | 881 | | | | | | |
| Não | | 89,0 | 680 | 89,0 | 106 | 93,0 | 0,165 |
| Sim | | 11,0 | 87 | 11,0 | 8 | 7,0 | |
| HIV | 1.193 | | | | | | |
| Positivo | | 11,0 | 112 | 11,0 | 14 | 10,0 | 0,842 |
| Negativo | | 89,0 | 942 | 89,0 | 125 | 90,0 | |
| Álcool | 909 | | | | | | |
| Sim | | 35,0 | 267 | 34,0 | 54 | 45,0 | 0,021 |
| Não | | 65,0 | 521 | 66,0 | 67 | 55,0 | |
| Diabetes | 769 | | | | | | |
| Sim | | 8,0 | 54 | 8,0 | 11 | 10,0 | 0,529 |
| Não | | 92,0 | 605 | 92,0 | 99 | 90,0 | |
| Doença mental | 815 | | | | | | |
| Sim | | 2,0 | 17 | 2,0 | 3 | 3,0 | 0,908 |
| Não | | 98,0 | 683 | 98,0 | 112 | 97,0 | |
| Tabagismo | 609 | | | | | | |
| Sim | | 13,0 | 48 | 9,0 | 32 | 34,0 | < 0.001 |
| Não | | 87,0 | 467 | 91,0 | 62 | 66,0 | |
| Uso de drogas | 604 | | | | | | |
| Sim | | 12,0 | 65 | 12,0 | 9 | 13,0 | 0,908 |
| Não | | 88,0 | 468 | 88,0 | 62 | 87,0 | |

TB: tuberculose; TS: teste de sensibilidade às drogas antituberculose

* Teste do Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 3. Distribuição das características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com diagnóstico de TB que realizaram TS. Espírito Santo, 2002 a 2012.

| Característica | Total | | Grupos | | | | p ^a |
|-------------------------------|-------|------|----------------|------|------------|------|----------------|
| | | | Não resistente | | Resistente | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Tipo de entrada | 1.575 | | | | | | |
| Caso novo | | 74,0 | 1.083 | 77,0 | 77 | 45,0 | < 0.001 |
| Recidiva | | 14,0 | 155 | 11,0 | 70 | 40,0 | |
| Reingresso pós abandono | | 10,0 | 136 | 10,0 | 23 | 13,0 | |
| Transferência | | 2,0 | 28 | 2,0 | 3 | 2,0 | |
| Número de tratamentos prévios | 1.576 | | | | | | |
| Nenhum | | 80,0 | 1.183 | 84,0 | 80 | 46,0 | < 0.001 |
| 1 | | 13,0 | 150 | 11,0 | 52 | 30,0 | |
| 2 | | 6,0 | 59 | 4,0 | 29 | 17,0 | |
| ≥ 3 | | 1,0 | 11 | 1,0 | 12 | 7,0 | |
| RX de tórax | 1.487 | | | | | | |
| Suspeito | | 98,0 | 1.298 | 98,0 | 161 | 98,0 | 0,587 |
| Normal | | 2,0 | 24 | 2,0 | 4 | 2,0 | |
| Teste tuberculínico | 384 | | | | | | |
| Não reator | | 18 | 65 | 19 | 3 | 7 | 0,122 |
| Reator fraco | | 7 | 22 | 6 | 4 | 9 | |
| Reator forte | | 76 | 253 | 74 | 37 | 84 | |
| Forma | 1.575 | | | | | | |
| Pulmonar | | 94 | 1323 | 94 | 162 | 94 | 0,916 |
| Extra-pulmonar | | 2 | 34 | 2 | 5 | 3 | |
| Pulmonar + extra | | 3 | 45 | 3 | 6 | 3 | |
| Baciloscopia de escarro | 1.514 | | | | | | |
| Positiva | | 83 | 1121 | 83 | 143 | 85 | 0,675 |
| Negativa | | 17 | 224 | 17 | 26 | 15 | |
| Cultura de escarro | 1.124 | | | | | | |
| Positiva | | 89 | 863 | 88 | 138 | 95 | 0,023 |
| Negativa | | 11 | 115 | 12 | 8 | 5 | |
| Cultura de outro material | 127 | | | | | | |
| Positiva | | 87 | 69 | 74 | 69 | 13 | 0,713 |
| Negativa | | 40 | 31 | 33 | 31 | 7 | 35 |
| Encerramento | 1.571 | | | | | | |
| Cura | | 82 | 1156 | 83 | 131 | 77 | < 0.001 |
| Abandono | | 8 | 108 | 8 | 11 | 6 | |
| Óbito por TB | | 2 | 28 | 2 | 5 | 3 | |
| Óbito por outras causas | | 3 | 40 | 3 | 6 | 4 | |
| Transferência | | 4 | 59 | 4 | 6 | 4 | |
| TBMR ^b | | 1 | 3 | 0 | 11 | 6 | |

TB: tuberculose; TBMR: tuberculose multirresistente; RX: raio X de tórax; TS: teste de sensibilidade às drogas antituberculose

^a Teste do Qui-quadrado de Pearson.

^b Dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) a partir de 2007.

Tabela 4. Análise múltipla das características clínicas e epidemiológicas associadas a resistência em indivíduos com tuberculose que realizaram TS. Espírito Santo, 2002 a 2012.

| Característica | OR bruto | | | OR ajustado | | |
|--------------------------------|----------|-------|------------|-------------|------|------------|
| | p | OR | IC95% | p | OR | IC95% |
| Tipo de tratamento | | | | | | |
| Caso novo | | 1 | | | 1 | |
| Recidiva | < 0,001 | 6,35 | 4,41–9,15 | < 0,001 | 7,72 | 4,24–14,05 |
| Reingresso pós abandono | 0,001 | 2,38 | 1,44–3,92 | 0,001 | 3,91 | 1,81–8,43 |
| Transferência | 0,508 | 1,51 | 0,45–5,07 | 0,999 | | |
| Número de tratamentos prévios* | | | | | | |
| Nenhum | | 1 | | | | |
| 1 | < 0,001 | 5,13 | 3,48–7,56 | | | |
| 2 | < 0,001 | 7,27 | 4,41–11,97 | | | |
| ≥ 3 | < 0,001 | 16,13 | 6,90–37,70 | | | |
| Álcool | | | | | | |
| Sim | 0,022 | 1,57 | 1,07–2,32 | 0,933 | 1,03 | 0,55–1,92 |
| Não | | 1 | | | 1 | |
| Tabagismo | | | | | | |
| Sim | < 0,001 | 5,02 | 2,99–8,45 | < 0,001 | 3,93 | 1,98–7,79 |
| Não | | 1 | | | 1 | |
| Cultura de escarro | | | | | | |
| Positiva | 0,027 | 2,30 | 1,10–4,81 | 0,026 | 3,22 | 1,15–8,99 |
| Negativa | | 1 | | | 1 | |

TS: teste de sensibilidade às drogas antituberculose

* Variável não entrou no modelo de regressão logística por colinearidade.

N = 428 (27,2%)

Indivíduos com história de tabagismo apresentaram OR ajustada de 3,93 ($p < 0,001$; IC95% 1,98–7,79) para resistência, tomando-se por referência os não tabagistas. A cultura de escarro positiva para Mtb apresentou associação mais fraca com o desfecho (resistência), OR ajustada de 3,22 ($p = 0,026$; IC95% 1,15–8,99). Número de tratamentos anteriores, apesar de significativo ($p < 0,001$) não entrou no modelo de regressão logística por apresentar colinearidade com a variável tipo de entrada.

DISCUSSÃO

Encontramos forte associação entre o número de tratamentos prévios para TB, tabagismo e cultura positiva no momento do diagnóstico com casos de TB resistente. Há consenso na literatura mundial de que tratamento prévio para TB é um forte fator de risco para resistência bacteriana às fármacos antituberculose^{8,9,11,17}. Nossos resultados mostraram que casos de recidiva da doença tem o dobro da razão de chances de ocorrência de resistência em relação ao retratamento por reingresso após abandono. Esse fato pode ser explicado pelo maior tempo de contato com fármacos antituberculose. Estudo realizado em 11 países mostrou que quanto maior o tempo de exposição aos fármacos antituberculose, maior a chance de ocorrência de resistência⁸.

Outro fator de risco apresentado no presente estudo foi o hábito de fumar. Apesar de aumentar o risco de TB ativa^{12,20} não encontramos evidências suficientes na literatura de que o tabagismo seja importante fator de risco para resistência⁷. No entanto, estudos apontam o tabagismo como fator associado ao insucesso do tratamento para TB. O tempo de conversão da cultura de escarro de positiva para negativa entre os fumantes é maior que entre os não fumantes após o segundo mês do início do tratamento tanto com fármacos de primeira linha^{13,23} quanto com fármacos de segunda linha^{11,14}.

Há forte associação entre tabagismo e recidiva da TB. Estudo consistente mostrou que fumantes tem 2,5 vezes mais chances de recidiva que os não fumantes². Assim, a relação entre o tabagismo, tratamento prévio para TB (recidiva) e resistência aos fármacos antituberculose merece ser mais bem investigada.

A ocorrência de apenas um tratamento foi mais frequente entre os indivíduos previamente tratados. A presença da cultura universal cobrindo áreas de grande concentração populacional no Espírito Santo pode ter contribuído para a suspeição e confirmação de casos resistentes mais precocemente²². Estes dados provavelmente relacionam-se ao maior número de culturas positivas no momento do diagnóstico entre os casos resistentes. A recente apreensão de uma nova tecnologia baseada em um teste rápido molecular para TB (TRM-TB) como importante ferramenta na detecção de resistência à R para casos novos de TB, não exclui a realização de cultura e TS por métodos convencionais em nosso País¹⁶. A implantação de cultura universal é uma recomendação da OMS, apesar de ainda não ser uma realidade em muitos locais no Brasil e no mundo²⁴.

Entre os casos resistentes, 45% nunca haviam sido tratados para TB. Isso pode sugerir a evidência de transmissão ativa na população, uma vez que, também não encontramos associação com outras variáveis comumente relacionadas na literatura que possam apontar grupos de maior risco para TB resistente como: idade, sexo, infecção pelo HIV e história de institucionalização^{8,18}. Resultado semelhante foi descrito em estudo europeu, que avaliou casos de TBMDR em 16 países, mostrando que 52,4% deles nunca havia recebido tratamento antituberculose (59,2%, 74,4% e 38,7% em países com baixa, intermediária e alta incidência de TB, respectivamente)¹¹. Este fato pode ser explicado por movimentos migratórios de indivíduos em busca de melhores condições de vida. O Espírito Santo é a principal rota de ligação entre as regiões Nordeste e Sudeste do País e está localizado entre dois grandes estados que apresentam altas taxas de incidência de TB, Rio de Janeiro e Bahia¹⁶.

Para esta hipótese, devemos considerar a possibilidade de subnotificação de casos. Este estudo baseia-se em dados secundários e não foi realizado nenhum tipo de entrevista ou contato recente como os pacientes notificados no período de estudo para averiguação da história de tratamento para TB.

A taxa de resistência a qualquer droga foi de 10,6% e de TBMDR de 5%. Entre os estudos brasileiros com dados secundários, há grande variabilidade de resultados, dadas as características distintas das populações estudadas. Nesses estudos, a taxa de resistência a qualquer droga variou de 9,4% a 19,2% e de 3,4% a 15% para TBMDR^{4,5,10,15,21}.

Dados do primeiro inquérito nacional de resistência realizado entre 1995 e 1997, feito de forma prospectiva, apresentou a mesma taxa de resistência a qualquer fármaco de 10,6%. No entanto, a taxa de multiresistência foi de 2,2%, metade do observado neste estudo³. Um estudo também retrospectivo em Israel encontrou resultados muito próximos aos aqui observados. A taxa de resistência a qualquer fármaco foi de 12,5% e de TBMDR de 5,8%¹⁸.

Houve predominância de resistência isolada à isoniazida seguida pela estreptomina. Para os casos de TBMDR, a maior frequência foi observada para a dupla isoniazida + rifampicina. Outros estudos brasileiros encontraram situação semelhante^{3-5,15,21}. Acreditamos que este resultado seja reflexo de uma política consolidada de notificação e tratamento dos casos de TB disponibilizado gratuita e exclusivamente pelos serviços públicos de saúde. Por outro lado, possivelmente se observa um perfil diferente de resistência em regiões onde não houve uma política de controle e tratamento de casos efetiva^{1,6}.

Dos 1.669 casos de TB com TS, 5,6% não foram localizados nos SI. Não consideramos perda expressiva em termos estatísticos para as análises finais, visto que, obtivemos 94,4% dos dados. No entanto, este fato suscita algumas possíveis explicações. A primeira delas é que estes casos podem ter sido diagnosticados no Espírito Santo, mas terem sido encaminhados para outros estados da federação para tratamento. Outra possibilidade seria destes indivíduos estarem fora do período de estudo e não terem sido identificados nos SI; ou ainda, terem

se perdido no sistema público de saúde sem que tivessem acesso a tratamento adequado, caracterizando abandono primário de tratamento.

O Espírito Santo, seguindo as normas do PNCT, não realiza o TS para todos os casos novos de TB^a. Portanto, as taxas de resistência aqui apresentadas podem estar subestimadas. As informações faltantes nos bancos de dados foram classificadas como *missing* nas análises bivariadas. Para a regressão logística, utilizou-se 30% dos dados disponíveis. No entanto, consideramos suficiente o número de 428 indivíduos para análise final.

Os resultados apresentados neste estudo mostram que é necessário o fortalecimento da parceria entre os programas de controle da TB (PCT) e as equipes de saúde que atuam na Atenção Primária. Deve-se identificar e acompanhar indivíduos com história de tratamento prévio para TB e tabagismo. Isso pode contribuir para a redução de desfechos desfavoráveis no tratamento da TB. Outro ponto importante é a orientação da cessação do hábito de fumar entre os indivíduos em tratamento para TB. Além de outros benefícios para a saúde, pode-se evitar o surgimento de casos resistentes de TB.

É fundamental a ampliação da oferta de cultura e TS proporcionando maior capacidade diagnóstica para as formas de TB resistente no Espírito Santo. O diagnóstico e tratamento precoce desses casos evita a circulação de cepas do Mtb, reduzindo o número de casos primários, ou seja, indivíduos que nunca foram tratados para TB e que adoecem com cepas resistentes.

REFERÊNCIAS

1. Basit A, Ahmad N, Khan AH, Javaid A, Sulaiman SAS, Afridi AK, et al. Predictors of two months culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: findings from a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093206>
2. Batista JAL, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):841-51. <https://doi.org/10.93/ije/dyn113>
3. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-1997, IERDTB. Parte III: principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11(1):76-81.
4. Brito RC, Mello FCQ, Andrade MK, Oliveira H, Costa W, Matos HJ, et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(1):24-33.
5. Coelho AGV, Zamarioli LA, Telles MA, Ferrazoli L, Waldman EA. A study of multidrug-resistant tuberculosis in risk groups in the city of Santos, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(6):760-6. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000600009>
6. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Multiresistant tuberculosis in Brazil: history and control. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Supl 1:34-42. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800006>
7. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Caoili JC, Cho SN, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9851):1406-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
8. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):887-93.
9. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158-63. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.045963>
10. Garrido MS, Buher-Sékula S, Souza AB, Olivieira GP, Antunes IA, Mendes JM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):531-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0291>
11. Günther G, Van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):409-16. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141343>

12. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2007;4(1):e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>
13. Maciel EL, Brioschi AP, Peres RL, Guidoni LM, Ribeiro FK, Hadad DJ, et al. Smoking and 2-month culture conversion during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(2):225-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0426>
14. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Tukvadze N, Howards PP, Narayan KM, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *PLoS One.* 2014;9(4):e94890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094890>
15. Marques M, Cunha EAT, Ruffino-Netto A, Andrade SMO. Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de Mato Grosso do Sul, 2000-2006. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):224-31. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000200011>
16. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Bol Epidemiol.* 2015;46(9):1-19.
17. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(1):10-5.
18. Mor Z, Goldblatt D, Kaidar-Shwartz H, Cedar N, Rorman E, Chemtob D. Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1195-201. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0192>
19. Palaci M, Peres RL, Maia R, Cunha EA, Ribeiro MO, Lecco R, et al. Contribution of the Ogawa-Kudoh swab culture method to the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(6):782-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0500>
20. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(10):1049-61.
21. Souza MB, Antunes CMF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras Pneumol.* 2006;32(5):430-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500010>
22. Vieira RCA, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel ELN. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(1):56-65. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2007000100007>
23. Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HMS, et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PLoS One.* 2012;7(1):e.29588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029588>
24. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WHO; 2015.

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Processo 471890/20; Edital 014/2011/Universal).

Contribuição dos Autores: Análise e interpretação dos dados: GF, CMMM, VVD, MPD, EZ. Redação do manuscrito: GF, LBC, JLB. Revisão crítica do manuscrito: MPD, EZ, ELNM.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.