

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

CHRISTE ELLEN BATISTA FANZLAU
DAYANNE ALINE BEZERRA DE SÁ

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS E DO DESFECHO CLÍNICO EM
PACIENTES TRATADOS PARA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

BELÉM
2017

CHRISTE ELLEN BATISTA FANZLAU
DAYANNE ALINE BEZERRA DE SÁ

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS E DO DESFECHO CLÍNICO EM
PACIENTES TRATADOS PARA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para a obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Carlos Augusto Abreu Alberio

BELÉM

2017

CHRISTE ELLEN BATISTA FANZLAU
DAYANNE ALINE BEZERRA DE SÁ

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS E DO DESFECHO CLÍNICO EM
PACIENTES TRATADOS PARA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Banca Examinadora:

Prof. Carlos Augusto Abreu Alberio
Orientador

Prof Cleonardo Augusto da Silva

Prof^aLúcia Helena Messias Sales

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

A Deus que sempre me sustentou, aos meus pais
e ao meu irmão que sempre acreditaram mim e
me apoiaram em toda essa jornada.

Dayanne de Sá

A Deus que me presenteou com tantas bênçãos e
a minha família, pelo amor e proteção.

Christe Fanzlau

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto de reações adversas no desfecho clínico em pacientes tratados para tuberculose multirresistente atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto. **Metodologia:** Estudo observacional analítico do tipo coorte retrospectivo dos casos de Tuberculose Multirresistente cadastrados no SITE-TB, que realizaram tratamento no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. **Resultados:** Foram avaliados 152 pacientes que se apresentaram com uma média de idade de 40,2 anos, predominando o sexo masculino (65,1%), na raça parda (69,1%). A maioria dos pacientes tinha menos de sete anos de estudo (62,4%) e se concentra na região metropolitana de Belém (73,7%), com predomínio de desempregados (25%). Parcela significativa apresentou resistência secundária (88,2%). Em relação ao consumo de drogas o uso do álcool foi mais frequente (20,4%), seguido por drogas ilícitas (16,5%) e tabaco (5,3%). A presença de comorbidades foi baixa (27,6%), sendo que o Diabetes Mellitus foi a mais comum (23%). Metade dos pacientes do estudo apresentou reações adversas e as mais frequentes foram artralgia (31,6%), epigastria (15,1%) e neuropatia periférica (5,3%). O desfecho clínico favorável ocorreu em 77% dos casos. O gênero masculino (26,3%) apresentou mais desfecho desfavorável quando comparado ao feminino (17%). Dentre as ocupações, os desempregados apresentaram o maior percentual de desfecho desfavorável (39,5%). Dentre os pacientes que apresentavam comorbidade, a maioria apresentou desfecho favorável (88,1%). Assim como, os que apresentaram efeitos adversos também tiveram mais desfecho favorável (79,0%), entretanto, esse dado não obteve significância estatística ($p=0,563$). Os usuários de drogas ilícitas e tabaco apresentaram maior frequência de desfecho desfavorável (56,0% e 62,5%, respectivamente). E entre os usuários de álcool, a maioria teve desfecho favorável (54,8%). **Conclusão:** A tuberculose multirresistente se mantém como um importante problema de saúde pública, com frequência elevada, principalmente entre a população economicamente ativa. Determinadas situações influenciam no desfecho clínico do tratamento contribuindo para a disseminação de cepas multirresistentes.

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente (TBMR). Reações adversas. Desfecho clínico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of adverse reactions on the clinical outcome in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis treated at the University Hospital João de Barros Barreto. **Methodology:** An observational, retrospective cohort study of cases of multidrug-resistant tuberculosis registered on SITE-TB, which underwent treatment from January 2010 to December 2015. **Results:** A total of 152 patients who presented with a mean age of 40, 2 years old, predominantly male (65.1%), brown breed (69.1%). The majority of the patients had less than seven years of study (62.4%) and was concentrated in the metropolitan region of Belém (73.7%), with a predominance of the unemployed (25%). Significant share presented secondary resistance (88.2%). Regarding drug use, alcohol use was more frequent (20.4%), followed by illicit drugs (16.5%) and tobacco (5.3%). The presence of comorbidities was low (27.6%), and Diabetes Mellitus was the most common (23%). Half of the patients in the study had adverse reactions and the most significant were arthralgia (31.6%), epigastric pain (15.1%) and peripheral neuropathy (5.3%). The favorable clinical outcome was predominant in 77% of the cases. The male gender (26.3%) presented more unfavorable outcome when compared to the female (17%). Among the occupations, the unemployed had the highest percentage of unfavorable outcome (39.5%). Among the patients presenting with comorbidity, the majority presented a favorable outcome (88.1%). As well as those with adverse effects also had a more favorable outcome (79.0%), however this data did not reach statistical significance ($p = 0.563$). The users of illicit drugs and tobacco showed a higher frequency of unfavorable outcomes (56.0% and 62.5%, respectively). In contrast, among alcohol users, the majority had a favorable outcome (54.8%). **Conclusion:** Multidrug-resistant tuberculosis remains an important public health problem, with high frequency, especially among the economically active population. Certain situations influence the clinical outcome of the treatment contributing to the dissemination of multidrug-resistant strains.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Adverse reactions. Clinical outcome.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 PROBLEMA	7
1.2 JUSTIFICATIVA.....	9
1.3 OBJETIVOS.....	9
1.3.1 Objetivo Geral	9
1.3.2 Objetivos Específicos.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 EPIDEMIOLOGIA	11
2.2 FISIOPATOLOGIA	12
2.3 ASPECTOS GERAIS	12
2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA	14
2.5 TRATAMENTO	15
2.6 EFEITOS ADVERSOS	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1 TIPO DE ESTUDO	19
3.2 LOCAL	19
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO	19
3.3.1 Critérios de Inclusão	19
3.3.2 Critérios de exclusão.....	20
3.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS	20
3.5 COLETA DE DADOS.....	21
3.6 PROCEDIMENTOS.....	21
3.7 ANÁLISE DOS DADOS	21
4 RESULTADOS	23
5 DISCUSSÃO	33
REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICES	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMA

A Tuberculose (TB) permanece desde a antiguidade entre as doenças infectocontagiosas que mais acometem a humanidade. Depois de um século da identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* como o agente causador da doença e cerca de 50 anos após a descoberta de um tratamento medicamentoso específico e eficaz, a TB permanece como um grave problema de saúde pública de relevância mundial (BRASIL, 2007).

Embora a incidência global da doença esteja em lento declínio, ela ainda permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial. Em muitas regiões do planeta, incluindo partes da Europa, a alta incidência de TB é um forte indicador de baixos níveis socioeconômicos e de assistência à saúde deficiente (LANGE; MIGLIORI, 2012).

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que concentram 80% da carga mundial de TB, ocupando 19ª posição em relação ao número de casos (WHO, 2009). Aproximadamente 9,4 milhões de novos casos e 1,7 milhões de mortes atribuídos a TB são encontrados por ano ao redor do mundo (RUDEEANEKSIN et al., 2012).

A emergência dos casos de resistência está normalmente associada ao tratamento irregular. O uso inadequado dos medicamentos, a baixa adesão ao tratamento, o abandono, o fornecimento irregular dos fármacos e a prescrição inadequada levam a concentrações abaixo dos níveis terapêuticos recomendados, propiciando a multiplicação dos bacilos fármacos-resistentes preexistentes (resistência adquirida). A infecção por estes bacilos resistentes nas pessoas que nunca tiveram a doença é chamada de tuberculose resistente primária (WHO, 2008; BRASIL, 2011).

Dentre as formas de resistência, a tuberculose multirresistente (TB-MDR), caracterizada pela resistência aos principais fármacos de primeira linha utilizados

no tratamento, a rifampicina e a isoniazida, constitui um grave problema de saúde pública. A TB-MDR apresenta várias limitações relacionados ao seu tratamento: baixa eficácia, tempo muito prolongado de tratamento, reações adversas frequentes e fontes limitadas de drogas com custo extremamente elevados dos medicamentos de segunda linha (MIGLIORI; LANGE; GIRARD, 2008).

Em 2008, estima-se que 390.000 a 510.000 novos casos de TB-MDR surgiram no mundo (WHO, 2011). No Brasil, em uma coorte de 2000-2007, 2.690 casos de TB-MDR foram registrados, com taxa de mortalidade de aproximadamente 8,6% (ORENSTEIN et al., 2009). A maioria dos casos de multirresistência no mundo e no Brasil é adquirida por tratamentos irregulares e abandono. Para o tratamento desses casos, é necessário o uso de medicamentos injetáveis e de fármacos orais de segunda linha, com efetividade de cerca 60% de cura (BRASIL, 2007; BRASIL, 2011).

No Brasil, o esquema de tratamento atualmente recomendado para os casos de TB-MDR é padronizado e composto por cinco fármacos: na primeira fase ou fase intensiva, com duração de 6 meses, são utilizados a Estreptomicina, Levofloxacina, Etambutol, Pirazinamida e Terizidona, enquanto que na segunda fase ou fase de manutenção, com duração de pelo menos 12 meses, são utilizados somente a Levofloxacina, Terizidona e Etambutol (BRASIL, 2009).

A baixa adesão ao tratamento da TB, por sua vez, além de estar relacionada a aspectos socioeconômicos e culturais, tem nas reações adversas um de seus principais responsáveis. A ocorrência de reações adversas tem como principais causas: associação de vários fármacos no tratamento, interação com outros medicamentos, faixa etária do paciente, baixo peso, etilismo, coinfeção com HIV e a presença de doenças pré-existentes como insuficiências renal e hepática (WHO, 2008).

Os medicamentos utilizados no tratamento da TB-MDR, além de difícil disponibilidade e maior custo, também são responsáveis pela ocorrência de reações adversas, levando a consultas mais frequentes, utilização de medicamentos sintomáticos diversos, realização de exames complementares regularmente e, nos

casos mais graves, a necessidade de interrupção do tratamento e mudanças no esquema terapêutico, acarretando sérios prejuízos na eficácia e na aderência (PRASAD et al., 2006).

O monitoramento rigoroso dos pacientes em tratamento para TB-MDR é extremamente importante para que se possam identificar os pacientes com alto risco para a apresentação de reações adversas e garantir a intervenção precoce, o manejo adequado e o desfecho clínico favorável. Alguns dos aspectos importantes da monitorização clínica, laboratorial e funcional são: teste de gravidez antes de iniciar o tratamento, controle das funções renal e hepática, monitoramento eletrolítico, alteração da função tireoidiana, comprometimento da visão e audição (WHO, 2013; NATHANSON et al., 2005; TAG EL DIN et al., 2015).

1.2 JUSTIFICATIVA

O Ambulatório de Tuberculose Multirresistente do Hospital Universitário João de Barros Barreto, o qual é referência na região norte para o tratamento da TB-MDR, não possui um controle das principais reações adversas ao tratamento da tuberculose multirresistente, assim como um protocolo de manejo das mesmas. Em virtude da gravidade e da importância que a TB-MDR tem na assistência médica de alta complexidade e nas políticas de saúde pública, se faz necessário a avaliação de aspectos inerentes às reações adversas ao tratamento, como a identificação dos fatores de risco, as reações adversas mais frequentes e o impacto das mesmas no desfecho clínico do paciente. Estas análises são fundamentais para a implantação de medidas que diminuam as complicações do tratamento e de ações de manejo efetivas. Repercutindo na maior aderência ao tratamento, menores taxas de abandono e maiores taxas de cura.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto de reações adversas e o desfecho clínico em pacientes tratados para tuberculose multirresistente atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico da população do estudo.
- Avaliar a prevalência das reações adversas.
- Correlacionar os desfechos clínicos com as características clínicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Em 2013, 5,4 milhões de novos casos de tuberculose e 0,7 milhões de casos de TB previamente tratados foram relatados à OMS. Sendo que 5% de todos esses casos eram de TB-MDR. (WHO, 2014).

A tuberculose Multirresistente (TB-MDR) é definida como a resistência ao menos à rifampicina e isoniazida, os principais fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB. De acordo com um recente relatório sobre tuberculose mundial, a incidência de TB-MDR entre os casos novos é de 3,5% e 20,5 % entre os casos de TB tratados anteriormente. Em 2013 foram estimados cerca de 300.000 casos de TB-MDR em todo o mundo. Mais da metade dos casos concentrados na Índia, China e Rússia. (WHO, 2014).

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que concentram 80% da carga mundial de TB. Em 2009, foram notificados 72 mil casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes. Destes, 41mil foram bacilíferos (casos com baciloscopia de escarro positiva). Esses indicadores colocam o Brasil na 19ª posição em relação ao número de casos (WHO, 2009).

Na análise dos dados preliminares obtidos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB, realizado em 4.421 pacientes atendidos em 7 estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo), observou-se que as proporções de TB-MDR primária foi de 1,4% e adquirida de 7,5% em relação a todos os casos de TB no Brasil. (BRASIL, 2011).

O Brasil tem notificados, em média, 340 casos novos de TBMR ao ano. A incidência é maior na Região Sudeste e Nordeste e os estados com maior número de casos são: o Rio de Janeiro com 37,4%, seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que também apresentam números expressivos (Sistema TBMR, 2011).

As informações sobre os casos de TBMR no Brasil catalogadas de 1994 a dezembro de 2006 notificaram 2.616 casos novos no país, concentradas nas maiores regiões metropolitanas. Destes, 167 (6%) corresponderam ao estado do Pará, colocando-o na 4ª posição nacional. (BRASIL, 2007)

2.2 FISIOPATOLOGIA

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela multiplicação de bacilos que pertencem ao gênero *Mycobacterium*. A bactéria responsável pela doença é o *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), o qual foi isolado por Robert Koch, em 1882. Os bacilos da tuberculose são aeróbios, com paredes ricas em lipídios e uma baixa taxa de crescimento (em média 20 horas para duplicar). Os pulmões são ricos em oxigênio e com uma temperatura de 37 °C proporcionam um ambiente ideal para a replicação. Os bacilos da tuberculose são rapidamente destruídos em ambientes com raio ultravioleta (luz solar). (AIT-KHALED; ENARSON, 2003).

O quadro clínico associado à tuberculose está relacionado com a resposta imune do hospedeiro. A doença inflamatória e a destruição tissular, que ocorrem na tuberculose, são mediadas por células produzidas pelo hospedeiro durante a resposta imunológica. Tal resposta irá caracterizar o quadro clínico. O bacilo da tuberculose se instala nas células fagocíticas do organismo iniciando a infecção. Essas células infectadas liberam substâncias que atraem células imunes efetoras, como os monócitos, células dendríticas e os linfócitos T. (GOLDMAN, CECIL, 2010)

Esse processo desencadeia uma lesão proliferativa resultando na formação de um tubérculo que pode se encapsular, passar por uma necrose de coagulação central, constituindo o granuloma tuberculoso, também chamado de Nódulo de Gohn. A presença desse nódulo com uma linfangite satélite e adenopatia formam o complexo primário. Posteriormente, o complexo primário pode evoluir para a cura, sendo assintomático ou desenvolver a doença. A virulência do patógeno, as defesas do organismo infectado e a quantidade da carga bacilar são fatores que influenciam essa evolução para a doença. (TARANTINO, 2008)

2.3 ASPECTOS GERAIS

A transmissão se dá através da tosse, fala ou espirro de indivíduos com tuberculose que liberam no ar partículas contaminadas com o *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção, que geralmente é assintomática, ocorre quando uma pessoa suscetível inala essas gotículas contendo o *M. tuberculosis* e eles alcançam os alvéolos pulmonares. Uma vez no pulmão, esses microorganismos são absorvidos pelos macrófagos alveolares e podem se disseminar por todo o corpo. A doença que geralmente é acompanhada de sintomas focais e generalizados, pode desenvolver-se logo após a infecção. Na maioria das pessoas, no entanto, uma resposta imune é gerada entre 2 e 10 semanas, o que limita a multiplicação e disseminação do bacilo da tuberculose. Alguns dos bacilos podem permanecer inativos e viáveis por muitos anos, causando a chamada Tuberculose Latente, os indivíduos com infecção latente não tem sintomas (WHO, 1999). Dois fatores são essenciais para determinar o risco de transmissão do bacilo da tuberculose: a concentração das gotículas infectantes em suspensão no ar e o período de tempo durante o qual o indivíduo está exposto ao ar contaminado. (AIT-KHALED;ENARSON, 2003).

A tuberculose pode afetar qualquer parte do corpo. A forma pulmonar é a mais frequente, ocorrendo em mais de 80 % dos casos, e é a responsável pelas transmissões. A tuberculose extrapulmonar afeta outros órgãos, mais frequentemente a pleura, gânglios linfáticos, coluna, articulações, trato geniturinário, sistema nervoso e abdômen. (ARNADOTTIR; ENARSON; RIEDER; TRÉBUCQ, 2000).

As manifestações clínicas da tuberculose não são muito específicas o que dificulta a diferenciação com outras doenças respiratórias. Frequentemente, produz sinais e sintomas gerais, incluindo febrícula, suor intenso, astenia, anorexia e perda de peso, que são sugestivos de uma doença infecciosa crônica. Na maioria dos casos, o aparecimento dos sintomas é insidioso e não alarmante, como resultado, pode-se prolongar por meses até que o diagnóstico seja estabelecido. Sendo que, a precocidade do diagnóstico traz como benefícios um tratamento mais eficaz e com melhor sobrevida e a diminuição do período de transmissão da doença. (CAMINERO, 2004).

O diagnóstico da tuberculose é pautado na avaliação clínica e precisa ser fundamentada utilizando outros métodos. A pesquisa bacteriológica é um método importante para diagnosticar e analisar o controle do tratamento pode ser feita através da baciloscopia direta do escarro. Recomenda-se para o diagnóstico a coleta de duas amostras de escarro. O exame radiológico é auxiliar no diagnóstico, justificando-se o uso nos casos suspeitos, permite a seleção de portadores de imagens sugestivas de TB ou de outra patologia. Sendo assim, é indispensável fazer o exame bacteriológico para concluir o diagnóstico. A cultura tem indicações específicas como, por exemplo, casos suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa e para diagnosticar as formas extrapulmonares. Também está indicada em casos de suspeita de resistência bacteriana aos fármacos, seguida do teste de sensibilidade. (SILVA, 2004).

O diagnóstico de caso de TB-MDR, até o momento, é feito através da realização de cultura para micobactérias com identificação da espécie e teste de sensibilidade nos materiais biológicos dos indivíduos suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos utilizados nos esquemas padronizados. Dependendo dos resultados e da combinação de medicamentos aos quais a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* apresente resistência, o caso será ou não confirmado como TB-MDR. (BRASIL, 2007b).

2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência aos agentes antimicrobianos é uma característica inata do *M. tuberculosis*, ela está relacionada com mutações genéticas que ocorrem naturalmente em grandes populações de microrganismos. A resistência a mais de um agente antimicrobiano geralmente se desenvolve quando agentes antimicrobianos consecutivos são usados de forma incorreta, selecionando sucessivas populações de microrganismos cada vez mais resistentes a drogas. A prevalência de resistência em doentes previamente tratados é cerca de dez vezes maior do que em pacientes não tratados anteriormente, novamente ilustrando o passo a passo do processo pelo qual a crescente resistência às drogas é produzida. (CAMINERO, 2013).

No Brasil, a resistência às drogas está relacionada a um mau tratamento. Existem duas formas de resistência: primária e secundária ou adquirida. A forma primária é aquela observada em pacientes não tratados previamente, que foram infectados por um bacilo resistente. A secundária é causada devido ao uso prévio das medicações de maneira incorreta, seja por tempo inadequado ou por esquemas de baixa eficácia. (DALCOLMO, M.P et al. 1999).

Segundo Caminero (2013), a monorresistência é definida como resistência a uma droga anti-TB, enquanto polirresistência refere-se à resistência a dois ou mais fármacos. Multirresistência (MDR) é uma forma específica de resistência definida como resistência a, pelo menos, isoniazida (H) e rifampicina (R). Resistência extensiva (XDR-TB) é definida como a resistência a, pelo menos, H e R, com mais resistência a uma fluoroquinolona (FQ) e uma droga parenteral de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

É necessário ressaltar que no Brasil o conceito de tuberculose multirresistente (TB-MDR) difere daquele adotado por outros países. A definição utilizada é resistência à rifampicina, isoniazida e a mais um terceiro fármaco dos esquemas padronizados (BRASIL, 2007a). A cura da TB nestes pacientes é difícil, uma vez que eles carregam estirpes resistentes para os dois mais eficientes medicamentos antituberculose. (CAMINERO, 2010).

2.5 TRATAMENTO

Os princípios básicos para o tratamento adequado são a associação medicamentosa adequada, o uso das doses corretas e por tempo suficiente com o objetivo de evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, visando a cura do paciente. A esses princípios soma-se o Tratamento Diretamente Observado (TDO), uma estratégia fundamental para assegurar essa cura. (BRASIL, 2011a).

Sobre o TDO, Brasil (2011b, p. 90-91) explica:

O TDO da tuberculose consiste na tomada diária (de segunda a sexta-feira) da medicação sob supervisão do profissional de saúde, possibilitando

interação, corresponsabilidade e aprendizado de todos os atores (enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem e agente comunitário de saúde). Nos casos em que o TDO não for realizado por profissionais de saúde, não será considerado TDO para fins operacionais (inclusive para fins de notificação no SINAN). No entanto, se para o doente a opção de três vezes por semana for necessária, deve ser exaustivamente explicado sobre a necessidade da tomada diária da medicação, incluindo os dias em que o tratamento não será observado. Para fins operacionais, ao final do tratamento, para a decisão de que o tratamento foi supervisionado, convencionou-se que, no mínimo, 24 tomadas da medicação tenham sido diretamente observadas na fase de ataque e 48 doses na fase de manutenção.

O TDO visa fortalecer a adesão do paciente ao tratamento e prevenir o aparecimento de cepas resistentes, a partir da redução dos casos de abandono proporcionando maiores chances de cura. Entretanto, taxas de cura menores que a meta preconiza de 85% e de abandono superiores a 5% alertam para a necessidade de aumentar a qualidade na cobertura do TDO em todo o território nacional. (BRASIL, 2011a.).

As classes de drogas anti-TB são divididas tradicionalmente em medicamentos de primeira e segunda linha. Sendo que, isoniazida (I), rifampicina (R), pirazinamida (P), etambutol (E) e estreptomicina (S) são os principais de primeira linha. (OMS, 2006). A TB-MDR e, mais recentemente, a XDR exigem o uso de agentes de segunda linha. (CAMINERO; SCHAAF; SEDDON, 2011). O tratamento de TB-MDR é indicado para pacientes com resistência a R e H, e resistência a outros fármacos de primeira linha com falência no esquema básico (Quadro 1) (BRASIL, 2011a).

QUADRO 1 -Esquema de tratamento para TB-MDR

Regíme	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	> 50kg	
2 S5ELZT Fase intensiva 1a etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	2
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mmg/ dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
4 S3ELZT Fase intensiva 2a etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500 mg/dia	750mg/dia a 1.000 mg/ dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	12
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	

Fonte:Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 1ª ed., 2011.

2.6 EFEITOS ADVERSOS

O esquema proposto para o tratamento de TBMR utiliza drogas de primeira e segunda linha, composto por estreptomicina, etambutol, terizidona, pirazinamida e uma quinolona (levofloxacina ou ofloxacina) (BRASIL, 2009)

Etambutol atua sobre bacilos intracelulares e extracelulares, principalmente no rápido crescimento bacilífero. (BLUMBERG et al, 2003; ZHANG, 2005; BRENNAN, YOUNG, 2008).É uma medicação geralmente bem tolerada. A maioria dos efeitos adversos são dose e tempo dependentes, sendo mais comuns com doses superiores a 15mg/kg. A neurite retrobulbar pode ocorrer em pacientes tratados com etambutol, depende da dose e da duração do uso e é reversível quando os sintomas são detectados precocemente e a droga é descontinuada. Podem ocorrer também sintomas de visão turva, perda da capacidade de discernir a cor verde e, em alguns casos, a cor vermelha, diminuição na acuidade visual e presença de escotomas. A administração de etambutol deve serevitada em crianças pequenas, cujos danos

visuais são difíceis de serem avaliados. (BLUMBERG et al., 2003; PETRI, 2006; WHO 2010; CHAN, KWOK, 2006; CITRON, THOMAS, 1986).

Pirazinamida é um bactericida com um potente efeito esterilizante, principalmente dentro de macrófagos e em locais de inflamação aguda. Pirazinamida é uma das drogas mais eficaz para eliminar o bacilo. (Blumberg et al 2003; ZHANG, YEW, 2009; WHO 2010). As reações adversas mais comuns são náuseas, vômitos, anorexia, prurido e exantema. Artralgia, hiperuricemia e artrite gotosa também podem ocorrer. (BLUMBERG et al, 2003; BRASIL, 2002)

A estreptomicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos. A reação adversa mais importante é a ototoxicidade, o quadro pode ser grave ao ponto de causar surdez. A insuficiência respiratória pode ocorrer devido ao bloqueio neuromuscular. (WHO, 2008; BLUMBERG et al, 2003; GUTHRIE, 2008)

A levofloxacina, um tipo de fluoroquinolona, é um bactericida que age de diferente formas contra o bacilo. (GINSBURG, GROSSET, BISHAI, 2003; YEW, et al 2003; CHAN, et al 2004) Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais como, náuseas, vômitos, diarreia, aerofagia, anorexia, desconforto abdominal. Podem ocorrer tonturas, cefaleias, insônia, tremores e alterações do humor. Urticária, angioedema, reações anafiláticas e vasculites são incomuns. Acometimentos do trato urinário são raros. Leucopenia, eosinofilia e elevação dos níveis de transaminases também não são comuns. (BLUMBERG et al, 2003; GINSBURG, GROSSET, BISHAI, 2003; BOLON, 2009)

A cicloserina/terizidona tem uma molécula semelhante ao aminoácido D-alanina, um dos componentes que ajudam a formar membrana celular bacteriana. Não causa reação cruzada com outras drogas usadas no tratamento. (WHO, 2008; ZHANG, 2005; ZHANG, YEW, 2009). Os efeitos colaterais mais importantes e preocupantes são neurológicos (cefaleia, disartria, sonolência, convulsão, confusão mental e déficit de memória) e psiquiátricos (estados psicóticos com reações catatônicas, paranoides e depressivas). Em caso de sintomas psicóticos, talvez seja necessário associar medicação antipsicótica até o final do tratamento (WHO, 2008; BLUMBERG et al, 2003; SEAWORTH, 2002; BRASIL, 2007c).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Observacional analítico do tipo coorte retrospectivo.

3.2 LOCAL

Ambulatório de tuberculose multirresistente do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (UFPA).

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

3.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com o diagnóstico de tuberculose multirresistente, de ambos os gêneros, com idade igual ou maior que 18 anos, que realizaram o tratamento padrão para TBMDR e que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A).

- Diagnóstico de Tuberculose multirresistente: Cultura positiva para espécies de micobactérias e teste de sensibilidade nos materiais biológicos dos indivíduos suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos utilizados nos esquemas padronizados.
- A OMS define que são portadores de TB-MDR os indivíduos que apresentam doença causada por cepas com resistência *in vitro* à rifampicina e isoniazida.
- O tratamento padrão para TB-MDR é composto pela associação de estreptomicina, etambutol, pirazinamida, levofloxacina e terizidona.

O tamanho amostral foi composto por todos os pacientes que realizaram tratamento para tuberculose multirresistente de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, com início e término do tratamento nesse período.

3.3.2 Critérios de exclusão

Indivíduos soropositivos para HIV, portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças autoimunes, neoplasias e os pacientes que apresentaram mudanças no esquema terapêutico durante o período de tratamento.

3.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas nesta pesquisa foram: variáveis demográficas (idade, gênero, cor, residência, escolaridade, profissão), variáveis clínicas (tipo de tuberculose multirresistente; história de tabagismo; alcoolismo e uso de outras drogas de abuso; comorbidades; efeitos adversos e desfecho de tratamento).

- A tuberculose multirresistente é dividida em primária e secundária, resistência primária verifica-se em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes e a secundária verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos.
- Os efeitos adversos pesquisados foram: náuseas e vômitos; epigastria; anafilaxia; convulsão; sintomas psicóticos; cefaleia; zumbido; insônia; neurite óptica; ototoxicidade; alterações dermatológicas; neuropatia periférica; artralgia.
- Foram considerados os seguintes desfechos: desfecho favorável e desfecho desfavorável.
- Como desfecho favorável foi considerado: alta do tratamento por cura.
 - ✓ Alta por cura: para os casos pulmonares inicialmente positivos, a alta por cura foi dada se, durante o tratamento, o paciente apresentar duas baciloscopias negativas, uma na fase de acompanhamento e outra ao final do tratamento.

- O desfecho desfavorável abrangeu: alta por falência de tratamento, alta por abandono, alta por óbito.

- ✓ Alta por falência de tratamento: caracteriza-se pela presença de duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o décimo segundo mês de tratamento, ou três culturas positivas consecutivas após o décimo segundo mês de tratamento com intervalo mínimo de trinta dias.

- ✓ Alta por abandono: o caso que após iniciado o tratamento para TBMDR deixou de comparecer à consulta médica após a data agendada para retorno ou para a ingestão da medicação por mais de trinta dias consecutivos.

- ✓ Alta por óbito: foi dada por ocasião do conhecimento da morte do paciente, durante o tratamento, sendo especificados óbitos por TB-MDR e óbitos por outra causa.

3.5 COLETA DE DADOS

As informações do trabalho foram retiradas do SITETB (Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose), que é um banco de dados do Ministério da Saúde para a notificação e o acompanhamento dos casos de TB que têm indicação de tratamentos especiais, e dos prontuários dos pacientes.

3.6 PROCEDIMENTOS

Foi utilizada uma ficha clínica padronizada para cada paciente do estudo onde foram realizados os registros de todas as informações do protocolo de pesquisa. Posteriormente, estas informações foram armazenadas em um banco de dados para a realização das análises estatísticas. Os dados foram processados no programa Microsoft Excel 2016.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis qualitativas foram descritas segundoss suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas que apresentarem distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão. Já as variáveis quantitativas que não apresentarem distribuição normal foram descritas por mediana e percentil 25%-75%. O teste para avaliação da adequação à normalidade foi o de Shapiro-Wilk. Foi adotado significância estatística para valores de $p \leq 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o Stata 12.0.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 152 indivíduos atendidos no ambulatório de Tuberculose multirresistente, do Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUJBB/PA, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. A média de idade foi de 40.2 anos (dp=12.5).

As características sócio epidemiológicas mostradas na tabela 1 evidenciam que a maioria dos pacientes com TBMDR foram do sexo masculino (65,1%), sendo que a região metropolitana de Belém - o maior aglomerado urbano do estado -, composto pelos municípios de Belém, Ananindeua, Marituba, Santa Bárbara e Benevides, abriga 73,7% dos casos. A raça parda teve maior frequência entre os doentes. Quanto à ocupação evidenciou-se que os desempregados (n=38; 25%) estavam em maior proporção, seguido das donas de casa (n=30; 19,7%) e trabalhadores autônomos (n=22; 14,5%). A maioria dos pacientes (n=95; 62.4%) tinha menos de sete anos de estudo.

TABELA 1- Características sócio epidemiológicas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUJBB- Belém, Pará –2010-2015.

Características	N	%
Sexo		
Masculino	99	65,1
Feminino	53	34,9
Município		
Belém	87	57,2
Santarém	1	0,7
Ananindeua	12	7,9
Cametá	3	2,0
Marituba	4	2,6
Tucumã	1	0,7
Castanhal	4	2,6
São Caetano de Odivelas	1	0,7
Vigia	1	0,7

TABELA 1- Características sócio epidemiológicas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUJBB- Belém, Pará –2010-2015. (continuação)

Redenção	3	2,0
Salinópolis	1	0,7
Maceió	1	0,7
Barcarena	1	0,7
Santa Bárbara	1	0,7
Colares	4	2,6
Benevides	8	5,3
Limoeiro do Ajurú	2	1,3
Rondon do Pará	1	0,7
Igarapé-Açu	1	0,7
Tailândia	2	1,3
Moju	1	0,7
Santa Isabel do Pará	1	0,7
Trairão	3	2,0
Juruti	1	0,7
Portel	1	0,7
Santa Luzia do Pará	1	0,7
Curuçá	1	0,7
Marabá	1	0,7
Não especificado	3	2,0
Estado		
Pará	148	97,4
Alagoas	1	0,6
Não especificado	3	2,0
Raça		
Branca	31	20,4
Negra	14	9,2
Parda	105	69,1
Indígena	2	1,3
Ocupação		
Desempregado	38	25,0

TABELA 1- Características sócio epidemiológicas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará –2010-2015. (continuação)

Aposentado	7	4,6
Autônomo	22	14,5
Dona de Casa	30	19,7
Profissional de asilo	1	0,7
Presidiário	1	0,7
Profissional da saúde	4	2,6
Morador de rua	1	0,7
Estudante	3	2,0
Outros	45	29,6
Escolaridade		
Nenhuma	10	6,5
1-3 anos	19	12,5
4-7 anos	66	43,4
8-11 anos	48	31,6
>12 anos	9	6

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

Em relação à faixa etária dos pacientes em tratamento para TBMDR, houve maior predominância dos adultos jovens entre 20 e 39 anos (n=72; 47,7%) seguido daqueles entre 40 e 60 anos (n=65; 43%) (Tabela 2). No que tange ao tipo de resistência encontrado, a tabela 3 evidencia que 134 desses indivíduos possuíam resistência secundária (88,2%), em comparação a apenas 18 com resistência primária (11,8%).

TABELA 2 - Avaliação das faixas etárias.

Faixa etária	N	%
<20 anos	6	4.0
20-39 anos	72	47.7
40-60 anos	65	43.0
> 60 anos	8	5.3

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

TABELA 3- Avaliação do tipo de resistência.

Tipo de Resistência	N	%
Primária	18	11.8
Secundária	134	88.2

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

Quanto ao consumo de drogas entre os indivíduos do estudo, a tabela 4 mostra que o uso do álcool foi o mais frequente (n=31; 20,4%), seguido das drogas ilícitas (n=25; 16,5%) e tabaco (n=8; 5,3%).

TABELA 4 – Consumo de drogas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB- Belém, Pará – 2010-2015

Tipo de Droga	N	%
Drogas ilícitas		
Não	127	83,5
Sim	25	16,5
Álcool		
Não	121	79,6
Sim	31	20,4
Tabaco		
Não	144	94,7
Sim	8	5,3

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

Nas tabelas 5 e 6 é possível observar a frequência absoluta e relativa da presença de reações adversas ao tratamento e comorbidades associadas, bem como os tipos de reações adversas em nossa amostra, respectivamente. Quanto à distribuição percentual dessas reações evidencia-se que as de maior frequência foram artralgia (n=48; 31,6%), epigastralgia (n=23; 15,1%) e neuropatia periférica (n=8; 5,3%).

TABELA 5 – Presença de comorbidades associadas e reações adversas em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará – 2010-2015.

Presença de comorbidade e reação adversa		
	N	%
Reação Adversa		
Não	76	50,0
Sim	76	50,0
Comorbidade		
Não	110	72,4
Sim	42	27,6

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

TABELA 6 – Tipos de reações adversas associadas em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará – 2010-2015.

Tipo de comorbidade	N	%
Convulsão		
Não	151	99,3
Sim	1	0,7
Alteração dermatológica		
Não	152	100,0
Sim	0	0
Epigastralgia		
Não	129	84,9
Sim	23	15,1
Alteração auditiva		
Não	149	98,0
Sim	3	2
Alteração mental		
Não	148	97,4
Sim	4	2,6
Alteração visual		
Não	152	100,0
Sim	0	0

TABELA 6 – Tipos de reações adversas associadas em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará – 2010-2015. (continuação)

Cefaleia		
Não	151	99,3
Sim	1	0,7
Insônia		
Não	152	100,0
Sim	0	0
Artralgia		
Não	104	68,4
Sim	48	31,6
Neuropatia periférica		
Não	144	94,7
Sim	8	5,3
Anafilaxia		
Não	150	98,7
Sim	2	1,3
Vertigem/Nistagmo		
Não	149	98,0
Sim	3	2,0
Náusea/Vômito		
Não	151	99,3
Sim	1	0,7
Outros		
Não	144	94,7
Sim	8	5,3

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa *p- Teste Qui-Quadrado

A ausência de comorbidades em nossa amostra foi mais frequente (n=110 ; 72,4%) (Tabela 5), sendo a comorbidade mais frequente o Diabetes Melitus (n=35 ; 23%) (Tabela 7).

TABELA 7 – Tipos de comorbidades associadas em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará – 2010-2015

Tipo de comorbidade	N	%
Transtorno mental		
Não	149	98,0
Sim	3	2,0
Diabetes Melitus		
Não	117	77,0
Sim	35	23,0
Outras Comorbidades		
Não	137	90,1
Sim	15	9,9

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

Em nossa amostra o desfecho clínico favorável, conforme caracterizado em nosso método, foi o mais frequente (n=117; 77%) (Tabela 8).

TABELA 8 – Avaliação de desfechos favoráveis e desfavoráveis em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUUJBB- Belém, Pará – 2010-2015.

Desfecho	N	%
Desfavorável	35	23
Favorável	117	77

Fonte: Coleta de dados – HUUJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa

Para avaliação da associação do desfecho clínico com variáveis pré-determinadas a análise foi dividida entre as características sócio epidemiológicas (Tabela 9), comorbidades e eventos adversos (Tabela 10) e uso de drogas (Tabela 11).

TABELA 9- Associação entre características sócio epidemiológicas e desfecho clínico

Característica	Desfecho				p*
	Desfavorável		Favorável		
	N	%	N	%	
Sexo					
Masculino	26	26,3	73	73,7	0,195
Feminino	9	17,0	44	83,0	
Tipo de resistência					
Primária	3	16,7	15	83,3	0,495
Secundária	32	23,9	102	76,1	
Ocupação					
Desempregado	15	39,5	23	60,5	
Aposentado	2	28,6	5	71,4	
Autônomo	7	31,8	15	68,2	
Dona de Casa	5	16,7	25	83,3	
Profissional de asilo	1	100	0	0	0,046
Presidiário	0	0	1	100	
Profissional da saúde	0	0	4	100	
Morador de rua	0	0	1	100	
Estudante	0	0	3	100	
Outros	5	14,3	40	88,9	

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa; *p- Teste Qui-Quadrado

É possível observar que nas variáveis sócio epidemiológicas somente a ocupação obteve significância estatística ($p=0,046$). Podemos destacar que para todas as ocupações a maioria apresentou desfecho favorável, porém os desempregados tiveram o maior percentual de desfecho desfavorável ($n=15$; 39,5%; $p=0,046$). As demais variáveis não apresentaram significância estatística nesse estudo.

TABELA 10- Associação entre comorbidades e eventos adversos com desfecho clínico

Característica	Desfecho				p*
	Desfavorável		Favorável		
	N	%	N	%	
Comorbidades					
Não	30	27,3	90	72,3	0,044
Sim	5	11,9	37	88,1	
Evento Adverso					
Não	19	25,0	57	75,0	0,563
Sim	16	21,0	60	79,0	

Fonte: Coleta de dados – HJBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa; *p- Teste Qui-Quadrado

Na associação entre a presença de comorbidades e eventos adversos com o desfecho clínico, foi possível avaliar que entre os que apresentavam comorbidade associada, a maioria apresentou desfecho favorável (n=37; 88,1%; p=0,044). Entre aqueles que não apresentavam comorbidade associada, a maioria apresentou desfecho também favorável (n=90; 72,3%; p=0,044), porém em menor proporção.

Na avaliação da associação dos eventos adversos e o desfecho clínico não houve correlação estatisticamente significativa (p=0,563).

TABELA 11- Associação entre uso de drogas e desfecho clínico

Tipo de droga	Desfecho				p*
	Desfavorável		Favorável		
	N	%	N	%	
Drogas Ilícitas					
Não	21	16,5	106	83,46	<0,001
Sim	14	56,0	11	44,0	
Álcool					
Não	21	17,4	100	82,6	0,001
Sim	14	45,2	17	54,8	
Tabaco					
Não	30	20,8	114	79,2	0,006
Sim	5	62,5	3	37,5	

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015. N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa; *p- Teste Qui-Quadrado

Na avaliação da associação entre o uso de drogas e o desfecho clínico foi possível avaliar que os usuários de drogas ilícitas e tabaco apresentaram maior frequência de desfecho desfavorável: drogas ilícitas (n=14; 56,0%; p<0,001); tabaco (n=5; 62,5%; p=0,006). Já para os usuários de álcool, a maioria apresentou desfecho favorável (n= 17; 54,8%, p=0,001).

5 DISCUSSÃO

Em 2016, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos e 12.809 casos de retratamento de tuberculose no Brasil (BRASIL, 2017). De acordo com o último relatório da OMS, o Brasil diagnosticou 63% dos casos de tuberculose multirresistente estimados para 2015, valor superior ao ano anterior, que apresentava 40,0% (WHO, 2016). Considerando-se apenas os casos novos notificados no SITE-TB e que iniciaram o tratamento para Tuberculose Resistente, 177 (23,5%) eram de monorresistência, 330 (43,9%) de resistência à rifampicina pelo TRM-TB, 49 (6,5%) de polirresistência, 193 (25,7%) de multirresistência e 3 (0,3%) não tinham informação (BRASIL, 2017).

O Pará é o estado da Região Norte com a segunda maior incidência de casos de TB, com média anual de 3.200 casos novos/ano, possui sete municípios considerados prioritários no país (BRASIL, 2011). No que tange a TBMDR o Pará encontra-se entre os 5 estados com maior incidência no país, junto com os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Ceará. Na Região Norte, o Pará tem a maior incidência (306 casos), seguido do Amazonas (32 casos) e de Rondônia (25 casos) (SISTEMA TBMR, 2011).

Verificou-se que neste estudo os casos de TBMDR encontravam-se distribuídos em 31 municípios, sendo 27 no estado do Pará. Nos trabalhos semelhantes verificou-se que o maior número de casos encontrava-se nas regiões metropolitanas e capitais. No presente trabalho a região metropolitana de Belém conta com 73,7% dos casos, resultados semelhantes foram encontrados por Mendes et al. (2014) que demonstrou que no estado do Piauí 75,9% dos casos se concentram na capital Teresina. Assim como Ferreira et al. (2011) identificou que 74,2% dos pacientes com TBMDR no estado de São Paulo são procedentes da capital.

As regiões mais desenvolvidas dos estados contam com uma rede de saúde mais fortalecida, com mais recursos para a realização de exames e investigação de doenças. Esse fato possivelmente está relacionado ao fato dessas localidades apresentarem mais casos de TBMDR confirmados laboratorialmente somado ao fato

de que o acesso ao serviço de referência para acompanhamento e tratamento é mais acessível para a população. Porém, vale lembrar que aglomerados urbanos constituem fator de risco importante para transmissão da TBMDR primária (MENSCHHEIN et al., 2009).

O gênero masculino representa a maioria dos pacientes acometidos com TBMDR na presente casuística, com 65,1%, assim como demonstrado por Ferreira et al. (2011) uma predominância de 64,4% e por Vieira et al (2007), 70,2%. Em relação à idade, a maioria dos pacientes deste estudo encontra-se com idade entre 20 e 39 anos (47,7%), seguidos pela faixa etária dos 40 aos 60 anos (43%). Melo et al (2003) também apresenta uma porcentagem importante de pacientes jovens, 73% deles estão entre 20 e 50 anos, constituindo uma predominância da doença na população economicamente ativa.

Em relação à etnia, este trabalho apresenta uma parcela significativa de pardos (69,1%), seguido por brancos (20,4%), negros (9,2%) e um número menor de indígenas (1,3%). Tais valores divergem do estudo realizado em Santa Catarina por Menschhein, Sandin, Sakae (2009) onde a raça branca é maioria (35,1%), negros representam 16,7% e pardos 11,1%, refletindo as variações étnicas no território nacional.

No presente estudo, nota-se a relevância da resistência secundária, que corresponde a 88,2% dos pacientes. Também foram encontrados valores elevados (97%) nos estudos de Medeiros, Medeiros e Maciel (2008) e Siqueira et al. (2009) (84%). Nos estados do Espírito Santo e Santa Catarina, os percentuais de resistência primária encontrados foram mais elevados, 19,3% e 25,9%, respectivamente. (VIEIRA et al., 2007; MENSCHHEIN et al., 2009). O baixo valor de resistência primária encontrado neste estudo (11,8%) pode ser atribuído a não realização de rotina do teste de sensibilidade nesse serviço, ou seja, há uma deficiência na investigação de resistência no Pará se comparado a outros estados do país, porém encontrando-se dentro da média nacional (BARROSO et al., 2003).

No que tange a escolaridade, Juncks e D'Orsi (2008), em Santa Catarina, demonstraram que 64,4% tinham de 1 a 7 anos de estudo, valores próximos aos

encontrados em neste estudo (55,9 %). Situação semelhante ocorre em Teresina, onde Mendes et al. (2014) apresenta uma prevalência de 68,9% para os indivíduos nessa mesma faixa de escolaridade. O baixo nível de escolaridade, provavelmente, é um fator que interfere na baixa assimilação das informações veiculadas pelo Ministério da saúde sobre a TB, seu diagnóstico e tratamento, bem como das orientações dadas pelos profissionais de saúde e na adesão ao tratamento, o que se relaciona diretamente às altas taxas de resistência secundária encontradas no país (MENSCHHEIN et al., 2009).

Neste trabalho, na variável ocupação, as donas de casa fazem parte de um percentual importante (19,7%), assim como os desempregados (25%). Ferreira et al. (2011) também apresentou em seus resultados uma alta frequência de desempregados (61,6%). Juncks e D'Orsi (2008) alerta para o local do provável contágio, onde se destaca o contato intradomiciliar (24,5%), sendo um importante fator de risco tanto para os desempregados quanto para as donas de casa.

No estudo realizado por Almeida, Barbosa e Almeida (2013), onde foram considerados todos os casos novos de TBMR notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ocorridos no Brasil entre 2008 e 2012, os autores demonstram que há uma parcela importante de pacientes institucionalizados (6,67%), sendo que, os presidiários correspondem a 3,72% dos casos encontrados em instituições.

Juncks e D'Orsi (2008), em Santa Catarina, chama a atenção aos casos entre detentos (10,2%) e à transmissão dentro dos presídios catarinenses (14,3%). No estudo realizado por Almeida, Barbosa e Almeida (2013), onde foram considerados todos os casos novos de TBMR notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ocorridos no Brasil entre 2008 e 2012, os autores demonstram que há uma parcela importante de pacientes presidiários correspondendo a 3,72% dos casos encontrados. No presente estudo os presidiários quantificam um número de 0,7% dos casos, demonstrando uma taxa inferior à média nacional.

O Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2010), afirma que cepas resistentes da tuberculose são elevadas nos

presídios em decorrência da irregularidade no tratamento e do atraso na detecção dos casos. Além disso, o Manual afirma que essa situação no Brasil é pouco conhecida, as informações sobre a origem prisional dos casos só foi possível com a implantação da ficha de notificação de TB introduzida em 2007, o que permitiu uma avaliação inicial da situação nacional.

Em relação ao consumo de drogas, as taxas encontrados neste estudo foram: álcool (20,4%), drogas ilícitas (16,5%) e tabaco (5,3%). No estudo realizado no Rio de Janeiro, Ferreira et al. (2011) apresentou valores próximos sobre o alcoolismo (22,9%), porém com percentual bem mais elevado de tabagistas (28,2%). Já no trabalho de Juncks e D'Orsi (2008), 20,4% dos indivíduos faziam uso de drogas ilícitas e 16,3% eram etilistas. Vieira et al. (2007) encontrou no Espírito Santo percentuais bem mais elevados de alcoolismo (59,5%) se comparado aos demais estudos.

A maioria dos indivíduos do presente estudo não possuía nenhuma comorbidade (72,4%), dados semelhantes aos encontrados por Siqueira *et al.* (2007), no qual 76% da população estudada não apresentava comorbidades. O percentual de pacientes com comorbidade (27,6%) foi inferior ao descrito para o Brasil, de 45,24%, segundo dados coletados por Juncks e D'Orsi (2008) utilizando o Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN-NET) e sistema TBMR no período de 2001 a 2007.

Neste estudo o diabetes mellitus foi a comorbidade de maior frequência, presente em 23% dos pacientes. Ao comparar esse valor com outros estudos nacionais verificou-se que no estado do Ceará apenas 8% eram diabéticos, em Santa Catarina 3,7% e em São Paulo 3%. No trabalho de Karagöz *et al.* (2009), o DM foi a segunda comorbidade mais comum, presente em 12% dos pacientes. Esses dados evidenciam que no estado do Pará o número de diabéticos portadores de TBMR foi significativamente maior que em outros estados.

Historicamente, a incidência de TB em pacientes com diabetes é alta, sendo associado principalmente àqueles de difícil controle glicêmico. O diabetes mellitus já é considerado um fator de risco para a tuberculose pulmonar e interfere

negativamente tanto na apresentação da doença quanto na resposta ao tratamento (DOOLEY; CHAISSON,2009).

Bashar *et al.* (2001) em estudo sobre a incidência de TBMR em diabéticos relatou que o risco dos diabéticos desenvolverem tuberculose pulmonar é até cinco vezes maior que os não diabéticos, e demonstrou que 36% dos diabéticos desenvolveram TBMR comparado a apenas 10% do grupo controle dos não diabéticos. Dooley e Chaisson (2009) relata que o mecanismo científico pelo qual o diabetes mellitus levaria à aquisição preferencial de tuberculose multirresistente ainda não é claro.

Em relação ao tratamento, 50% dos pacientes do presente estudo foi acometido por algum tipo de reação adversa. Karagöz *et al.* (2009) obteve resultado semelhante, com 55,6% apresentando reações adversas. Uma ou mais reações adversas foram observadas em 37.1% da população estudada por Yang *et al.* (2017), na Coreia do Sul. As reações adversas mais frequentes foram: artralgia (31,6%), epigastria (15,1%) e neuropatia periférica (5,3%). Quando comparados com o resultado de Yang *et al.* (2017), percentuais semelhantes de epigastria (18,4%) são encontrados em sua população de estudo, porém com significativa menor frequência de artralgia (4,7%).

No presente estudo 117 pacientes (77%) obtiveram um desfecho favorável e 35 pacientes (23%) um desfecho desfavorável, valores comparáveis aos encontrados em estudos realizados por Vieira *et al.* (2007) no Espírito Santo, no qual demonstrou que 71,7% e 28,3% da população do estudo teve obtenção de desfecho favorável e desfavorável, respectivamente. Viana (2010) relatou desfecho favorável em 71,6% dos pacientes atendidos em centro especializado no Maranhão. Todavia, estes resultados diferem dos alcançados por Siqueira *et al.* (2007) em trabalho realizado no Rio de Janeiro, no qual a maioria (66%) dos pacientes tiveram um desfecho desfavorável após 8 anos de seguimento.

De acordo com o Boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, divulgado neste ano de 2017, entre os casos novos de tuberculose multirresistente de 2014, 66,5% curaram ou completaram o tratamento e 16,7%

abandonaram o tratamento, resultados inferiores aos encontrados neste trabalho. Resultado semelhante ao do presente estudo foi encontrado por Karagöz *et al.* (2009) na Turquia, no qual 71,8% dos pacientes foram classificados como curados enquanto 21,4% obtiveram um desfecho classificado como desfavorável.

O presente estudo mostra resultados significativos de desfecho desfavorável entre os usuários de drogas ilícitas, álcool e tabaco (56%, 45,2% e 62,5%, respectivamente). Cassiano (2014), ao estudar a TB no estado do Ceará, apresenta uma taxa de abandono elevada entre os tabagistas (58,5%), usuários de drogas (56,1%) e alcoolistas (68,3%). Couto *et al.* (2014), em um serviço no Rio de Janeiro, encontrou que o uso concomitante de álcool com as medicações para tratamento da tuberculose aumentam a probabilidade de intolerância, resultando em uma possível causa de abandono do tratamento. Fregona *et al.* (2017) encontrou 178 casos de resistência a tuberculose, sendo que 85 destes se enquadram na definição de TBMDR. Nesse estudo, realizado no Espírito Santo, foi encontrada associação entre o número de tratamentos prévios para TB e tabagismo no momento do diagnóstico entre os casos de TB resistente.

Em relação às comorbidades, neste estudo foi encontrado menor índice de desfecho desfavorável naqueles que apresentavam comorbidade (11,9%), do que naqueles sem comorbidade (27,3%). Contrapondo-se a esse resultado, Dooley *et al.* (2009) afirma em seu estudo realizado em Maryland, Estados Unidos, o diabetes mellitus estava associado de forma independente a um risco aumentado de morte em pacientes submetidos ao tratamento da TB. Em um trabalho realizado no estado do Pará por Barros (2012) verificou-se que a maioria das pessoas com desfecho por cura não tinha comorbidades associadas.

No trabalho de Picon *et al.* (2011), realizado em Porto Alegre, estudou-se a população em retratamento para tuberculose, constatou-se que 45,4% dos pacientes fizeram uso irregular da medicação. A irregularidade foi maior entre os pacientes que apresentaram reações adversas gastrointestinais (59,7%) do que entre aqueles que não as apresentaram (21,7%). A taxa de cura foi significativamente menor nos pacientes que usaram irregularmente a medicação (30,8%) e nos que apresentaram reações adversas (53,7%). Dentre as reações adversas, apenas as gastrointestinais

mostraram-se relacionadas com menores taxas de cura, com valores de 51,5%, enquanto que os pacientes que não apresentaram reações gastrointestinais esta taxa foi de 66,9%. Os autores afirmam que foi fraca a associação entre a falência de tratamento da TB e a ocorrência de reações adversas.

Quando foi comparado o desfecho clínico com variáveis que poderiam interferir no mesmo, verificou-se que não houve significância estatística para as variáveis: gênero, tipo de resistência e reações adversas, embora os resultados mostrem que a maioria das pessoas com desfecho por cura era do gênero feminino, apresentava reação adversa e possuía resistência adquirida.

6 CONCLUSÃO

No perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com TBMDR, em um serviço de referência no estado do Pará, houve predomínio do gênero masculino, da raça parda, faixa etária de 20 a 40 anos (adulto jovem), desempregados, baixa escolaridade (até 7 anos de estudo) e vivendo na região metropolitana de Belém. O tipo de resistência predominante foi a resistência secundária. Em relação ao consumo de drogas, verificou-se que etilismo, uso de drogas ilícitas e tabagismo foram hábitos frequentes entre os pacientes.

Metade dos pacientes apresentou algum tipo de reação adversa, sendo que as mais frequentes foram artralgia, epigastralgia e neuropatia periférica. Dentre as comorbidades associadas, o diabetes mellitus teve significativa frequência na população do estudo (23%), bem superior a todos os outros trabalhos analisados.

A maioria dos pacientes teve desfecho clínico favorável e dentre as variáveis estudadas as únicas que tiveram impacto no desfecho clínico com significância estatística foram: ocupação, comorbidades, uso de drogas ilícitas, tabagismo e etilismo. Concluiu-se que os desempregados tiveram o maior percentual de desfecho desfavorável. Dos pacientes que apresentaram comorbidades, a maioria teve desfecho favorável. Entre os usuários de drogas ilícitas e tabaco constatou-se uma maior frequência de desfecho desfavorável, enquanto que dentre os usuários de álcool houve maior frequência de desfechos favoráveis.

REFERÊNCIAS

AIT-KHALED, N.;ENARSON, D. A. Tuberculosis: a manual for medical students. World Health Organization. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Paris**. 2003.

ALMEIDA, M.G.; BARBOSA, D.R.M.; ALMEIDA, D.F.S. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012, **Rev Epidemiol Control Infect.**2013; 3(4):117-122.

ARNADOTTIR, T.; et.al. Management of tuberculosis: a guide for low income countries. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**. 20th ed. 68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France. 2000.

BASHAR, M., ALCABES, P., ROM, W. N., CONDOS, R. Increased Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. **Chest** **120**: 1514-1519, 2001.

BARROS, W. A. **Tendência histórica da tuberculose multirresistente, no programa de assistência do Hospital Universitário João de Barros Barreto**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, Belém, 2012.

BARROSO, E. C.et al. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multirresistente. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 30, n. 1, p. 46-52, Feb. 2004 .

BARROSO, E.C., et al. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. **Jornal de Pneumologia** **29** (6): 350-357, 2003.

BLUMBERG HM, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis.

Am J Respir Crit Care Med, v.167, n.4, p.603-62, 2003.

BOLON MK. The newer fluoroquinolones. **Infect Dis Clin North Am**, v.23, n.4, p.1027-51, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga; **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT;2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. **Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica – 1ª edição**. Rio de Janeiro, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Nota técnica nº 5: Definição de critérios para a priorização de municípios no controle da tuberculose no Brasil. Municípios prioritários para o Controle de Tuberculose. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. **Programa nacional de controle da tuberculose**. Brasília: MS, 2011.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. **Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Definição de critérios para a priorização de municípios no controle da tuberculose no Brasil**, Brasília, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos>. Acessado em 11 de julho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-come-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>. Acesso em: 08/08/2017.

CAMINERO, J.A., A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). 68 boulevard Saint Michel, 75006, Paris – France. 2004.

_____. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.14, n.4, p.382–390, 2010.

_____, SCHAAF, H. S., SEDDON, J.A. Second- Line Antituberculosis Drugs: Current Knowledge, Recent Research Findings and Controversies. **Prog Respir Res**. Basel, Karger, v. 40, 2011.

_____, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, 2013.

CASSIANO, J.G.M. **Tuberculose pulmonar e o uso de drogas ilícitas: entre o abandono e a cura**. Ceará, 2014. Dissertação (Mestrado profissional em Saúde da Família) – Universidade Federal do Ceará; Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem; Departamento de Enfermagem; Programa de Pós-Graduação em Enfermagem; Fortaleza, 2014.

CHAN, R.Y. KWOK, A.K. Ocular toxicity of ethambutol. **Hong Kong Med J.** v.12, n.1, p 56-60, 2006.

CHAN ED, et al. Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v.169, n.10, p.1103-9, 2004

CITRON, KM. THOMAS, GO. Ocular toxicity from ethambutol. **Thorax**, v.41, n.10, p.737-9, 1986.

COUTO, D. S.; CARVALHO, R. N.; AZEVEDO, E. B.; MORAES, M. N.; PINHEIRO, P. G. O. D.; FAUSTINO, E. B. Fatores determinantes para o abandono do tratamento da tuberculose: representações dos usuários de um hospital público. **SAÚDE DEBATE** | Rio de Janeiro, V. 38, N. 102, P. 572-581, jul-set 2014.

DALCOLMO, M.P et al . Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **J. Pneumologia**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 70-77, Abril, 1999.

DOOLEY, K.E., CHAISSON, E.R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. **The Lancet Infectious Diseases** 9 (12): 737-746, 2009.

DOOLEY, K. E., et al. Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**. 2009;80(4):634-639.

FERREIRA, K.R., et al.,Portadores de tuberculose multirresistente em um Centro de Referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. **Rev Esc Enferm USP** 2011; 45.

FREGONA, G; et al.,Fatores associados à tuberculose resistente no Espírito

Santo, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 51, 41, 2017.

GINSBURG, A.S. GROSSET, J.H. BISHAI, W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. **Lancet Infect Dis**, v.3, n.7, p.432-42, 2003

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. **Tuberculosis**. New York, v. 88, n. 2, p.102-105, 2008.

GUTHRIE, O.W. Aminoglycoside induced ototoxicity. **Toxicology**, v.249, n. 2-3, p.91-6, 2008.

JUNCKS, N. M.; D'ORSI E. **Perfil epidemiológico e fatores associados à tuberculose multirresistente (TBMR) em Santa Catarina, período de 2001 a 2007**. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Epidemiologia aplicada aos serviços de saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, 2008.

KARAGÖZ, T.; YAZICIOGLU MOÇIN, O.; PAZARLI, P. *et al.* **The treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis and factors affecting treatment outcome**. *Tuberk Toraks*. 2009;57(4):383-92.

LANGE, C.; MIGLIORI, G. B. (Org). *European Respiratory Monograph*. Copyright ERS, n.58, 2012.

MEDEIROS, J. C. M.; MEDEIROS, E.M.; MACIEL, S. S. S. V. **Perfil epidemiológico dos clientes portadores de Tuberculose Multirresistente do Hospital Geral Otávio de Freitas: uma análise de janeiro de 2002 a janeiro de 2007**. 2008. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Saúde Pública) - Associação Caruaruense de Ensino Superior – ACES, Recife. 2008.

MELO, F. A. et al. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 1, p. 27-34, 2003.

MELO, F.A.F., AFIUNE, J.B., RIBEIRO, L.H.G. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. **Jornal de Pneumologia** 22: 3-8, 1996.

MENSCHHEIN, C. L., SANDIN, G. R., SAKAE, T. M. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no estado de Santa Catarina entre 2004 e 2008. **Revista Arquivos Catarinenses de Medicina** (38) 4: 81-86, 2009.

MENDES, M.R.R.S; COELHO, D.M.M.; SILVA, J.C.; MELO, I.V.; ELIAS, C.M.V.; CARVALHO, M.L. **Situação sócio-demográfica da tuberculose multirresistente no estado do Piauí, 2001 – 2012.** R. Interd. v. 7, n. 1, p. 8-16, jan. fev. mar. 2014.

MIGLIORI, G.B.; LANGE C.; GIRARDI, E. Extensively drug-resistant tuberculosis is worse than multidrug-resistant tuberculosis: different methodology and settings, same results, **Clin. Infect. Dis.** 2008.

NATHANSON, E. et al., Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative, **Int. J. Tuberc. Lung Dis.** v.8, n.11. p. 1382-1384, 2005.

ORENSTEIN, E. W. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v.9, n. 3, p.153-61, mar. 2009.

PETRI JUNIOR, W.A. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 1083-1101.

PICON, P.D; RIZZON, C.F.C; BASSANESI, S.L.; SILVA, L.C.C.; GIUSTINA, M.L.D.Desfechos do retratamento de pacientes com tuberculose com o uso do esquema 3 em Porto Alegre, Brasil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 37, n. 4, p.

504-511, Aug. 2011.

PRASAD, R. et al., Efficacy and safety of Kanamycin, Ethionamide, PAS and Cycloserine in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients, **Indian J.Chest Dis. Allied Sci.** v.48, p. 183–186. 2006.

RUDEEANEKIN, J. et al, Rapid identification of Mycobacterium tuberculosis in BACTEC MGIT960 cultures by in-house loop-mediated isothermal amplification, **J. Infect. Dis.** 2012.

SEAWORTH, B.J. Multidrug-resistant tuberculosis. **Infect Dis Clin North Am**, v.16, n.1, p.73-105, 2002.

SIQUEIRA, H. R.; et al. Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 35, n. 1, p. 54-62, Jan. 2009 .

SILVA, J.R., Jarbas Barbosa da Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 30, supl. 1, p. S57-S86, June 2004.

SISTEMA TBMR - SISTEMA INFORMATIZADO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE, **Centro de Referência Professor Hélio Fraga**, Fiocruz, MSH, 2011. Disponível em: <<http://tbmr.ensp.fiocruz.br/tbmr>>. Acesso em 11 de julho de 2017.

TARANTINO, A. B. Doenças pulmonares. 6ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.

TAG, E.L. DIN, M. A. et al., Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis** v.64, p.939–952, 2015.

VIANA, I.M.G. et al. Perfil epidemiológico de pacientes com baciloscopia positiva

para tuberculose pulmonar / Epidemiological profile of patients with positive sputum smears for pulmonary tuberculosis. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**; 8(6)nov.-dez. 2010.

VIEIRA, R.C.A., et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 10, n. 1, p. 56-65, Mar. 2007 .

VIEIRA, A. A.; RIBEIRO, S. A. Adesão ao tratamento da tuberculose após a instituição da estratégia de tratamento supervisionado no município de Carapicuíba, Grande São Paulo. **J Bras Pneumol**, v. 37, n. 2, p. 223-31, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines For The Prevention Of Tuberculosis. In Health Care Facilities In Resource-Limited Settings. WHO/CDS/TB/99.269. 1999.

WHO/IUATLD. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.

_____. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, 2008. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. Geneva, 2009.

_____. The Treatment of Tuberculosis Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2010.

_____. Multidrug and Extensively Drug-resistant TB (M/X DR-TB): Global Report on Surveillance and Response, 2010.

_____. Guidelines for the Management of Multidrug-resistant

(MDR-TB) in Myanmar, May. 2013.

World Health Organization. **The end TB strategy**. Geneva: World Health Organization; 2016 [Cited 2017 Feb 16]. Disponible em: http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1.

YEW, W.W., et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest*, v.124, n.4, p.1476-81, 2003.

Yang, T. W.; et al. **Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea A retrospective study**. *Medicine* (2017) 96:28.

ZHANG Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.45, p.529-64, 2005.

ZHANG, Y. YEW, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.13, n.11, p.1320-30, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PESQUISA: Avaliar o impacto de reações adversas no desfecho clínico em pacientes tratados para tuberculose multirresistente atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Prezado (a) Sr (a),

Você foi selecionado (a) para participar da pesquisa intitulada: “Avaliar o impacto de reações adversas no desfecho clínico em pacientes tratados para tuberculose multirresistente atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto”. Esta pesquisa está sendo realizada por alunos do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, como trabalho de conclusão de curso (TCC), e tem como objetivo estudar as reações adversas e os desfechos clínicos dos pacientes tratados para tuberculose multirresistente. O estudo será realizado por meio da análise de dados, contidos no sistema de prontuários do HUIBB e no SITETB, desde o início do seu tratamento no ambulatório de tuberculose multirresistente. A partir dos resultados obtidos, serão implantadas ações preventivas voltadas para o manejo e acompanhamento do paciente com tuberculose multirresistente, para reduzir e tratar os possíveis eventos adversos relacionados ao tratamento, visando maiores taxas de desfechos clínicos favoráveis. Sua participação é de suma importância e consistirá em autorizar o uso das informações contidas no seu prontuário. A pesquisa não é identificável e em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto sigilo das informações pessoais. Queremos também deixar claro que sua participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento pela mesma, podendo se recusar a participar da pesquisa.

Orientador da pesquisa

Prof. Carlos Augusto Abreu Alberio

FAMED / ICS /UFPA

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (cont.)

Endereço: Avenida dos Mundurucus, 4487, Bairro: Guamá, CEP 66073-000.

Telefone: (91) 3201-6754. E-mail: cepujbb@yahoo.com.br

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com as informações contidas no questionário.

Belém, ___ / ___ / ___.

_____.

Assinatura do entrevistado

_____.

Assinatura da testemunha.

APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA

IDENTIFICAÇÃO				
Nº	Nome:			Prontuário:
Nascimento: ___/___/___	Idade: ___	Gênero: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> B	
End:				Escolaridade:
Bairro:	Cidade:	Estado:	Fone:	
TIPO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE:				
<input type="checkbox"/> PRIMÁRIA	<input type="checkbox"/> SECUNDÁRIA			
COMORBIDADES:				
<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> HAS	<input type="checkbox"/> HIV POSITIVO	<input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO RESPIRATÓRIA	
PRESENÇA DE REAÇÕES ADVERSAS:				
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO			
REAÇÕES ADVERSAS:				
<input type="checkbox"/> Intolerância gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Anafilaxia	<input type="checkbox"/> Neurite óptica		
<input type="checkbox"/> Náuseas/vômitos	<input type="checkbox"/> Convulsão	<input type="checkbox"/> Cefaleia/zumbido/insônia		
<input type="checkbox"/> Nefrotoxicidade	<input type="checkbox"/> Ototoxicidade			
<input type="checkbox"/> Dermatológicas	<input type="checkbox"/> Neuropatia periférica			
<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Sintomas psicóticos			
HÁBITOS DE VIDA:				
<input type="checkbox"/> Alcoolismo	<input type="checkbox"/> Tabagismo	<input type="checkbox"/> Usuário de drogas ilícitas		
DESEFECHO DO TRATAMENTO				
<input type="checkbox"/> Cura	<input type="checkbox"/> Falência do tratamento	<input type="checkbox"/> Abandono do tratamento		
<input type="checkbox"/> Óbito por TBMR	<input type="checkbox"/> Óbito por outras causas			

Belém, ___/___/_____.

RESPONSÁVEL: _____.

APÊNDICE C

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS E DO DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES TRATADOS PARA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO¹ (EVALUATION OF ADVERSE REACTIONS AND CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS TREATED FOR MULTIRRESISTANT TUBERCULOSIS IN JOÃO DE BARROS BARRETO UNIVERSITY HOSPITAL)

Christe Ellen Batista FANZLAU², Dayanne Aline Bezerra De SÁ², Carlos Augusto Abreu ALBERIO³

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto de reações adversas no desfecho clínico em pacientes tratados para tuberculose multirresistente atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto. **Metodologia:** Estudo observacional analítico do tipo coorte retrospectivo dos casos de Tuberculose Multirresistente cadastrados no SITE-TB, que realizaram tratamento no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. **Resultados:** Foram avaliados 152 pacientes que se apresentaram com uma média de idade de 40,2 anos, predominando o sexo masculino (65,1%), na raça parda (69,1%). A maioria dos pacientes tinha menos de sete anos de estudo (62,4%) e se concentra na região metropolitana de Belém (73,7%), com predomínio de desempregados (25%). Parcela significativa apresentou resistência secundária (88,2%). Em relação ao consumo de drogas o uso do álcool foi mais frequente (20,4%), seguido por drogas ilícitas (16,5%) e tabaco (5,3%). A presença de comorbidades foi baixa (27,6%), sendo que o Diabetes Mellitus foi a mais comum (23%). Metade dos pacientes do estudo apresentou reações adversas e as mais frequentes foram artralgia (31,6%), epigastralgia (15,1%) e neuropatia periférica (5,3%). O desfecho clínico favorável ocorreu em 77% dos casos. O gênero masculino (26,3%) apresentou mais desfecho desfavorável quando comparado ao feminino (17%). Dentre as ocupações, os desempregados apresentaram o maior percentual de desfecho desfavorável (39,5%). Dentre os pacientes que apresentavam comorbidade, a maioria apresentou desfecho favorável (88,1%). Assim como, os que apresentaram efeitos adversos também tiveram mais desfecho favorável (79,0%), entretanto, esse dado não obteve significância estatística ($p=0,563$). Os usuários de drogas ilícitas e tabaco apresentaram maior frequência de desfecho desfavorável (56,0% e 62,5%, respectivamente). E entre os usuários de álcool, a maioria teve desfecho favorável (54,8%). **Conclusão:** A tuberculose multirresistente se mantém como um importante problema de saúde pública, com frequência elevada, principalmente entre a população economicamente ativa. Determinadas situações influenciam no desfecho clínico do tratamento contribuindo para a disseminação de cepas multirresistentes.

DESCRITORES: Tuberculose multirresistente (TBMR). Reações adversas. Desfecho clínico.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece desde a antiguidade entre as doenças infectocontagiosas que mais acometem a humanidade. Embora a incidência global da doença esteja em lento declínio, ela ainda permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial¹. Em 2016, foram diagnosticados

e registrados 66.796 casos novos e 12.809 casos de retratamento de tuberculose no Brasil². De acordo com o último relatório da OMS, o Brasil diagnosticou 63% dos casos de tuberculose multirresistente estimados para 2015, valor superior ao ano anterior, que apresentava 40,0%³.

A emergência dos casos de resistência está normalmente associada ao tratamento irregular. Dentre as formas de

¹Trabalho realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, Pará, Brasil.

²Aluna de graduação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará. Belém, Pará, Brasil.

³Professor do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará. Belém, Pará, Brasil.

de resistência, a tuberculose multirresistente (TB-MDR), caracterizada pela resistência aos principais fármacos de primeira linha utilizados no tratamento, a rifampicina e a isoniazida, constitui um grave problema de saúde pública. A TB-MDR apresenta várias limitações relacionados ao seu tratamento: baixa eficácia, tempo muito prolongado de tratamento, reações adversas frequentes e fontes limitadas de drogas com custo extremamente elevados⁴.

O monitoramento rigoroso dos pacientes em tratamento para TB-MDR é extremamente importante para que se possam identificar os pacientes com alto risco para a apresentação de reações adversas e garantir a intervenção precoce, o manejo adequado e o desfecho clínico favorável^{5, 6, 7}.

MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, do tipo coorte retrospectivo, realizado no ambulatório de tuberculose multirresistente do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (UFPA).

A população do estudo foi constituída pelos pacientes com o diagnóstico de tuberculose multirresistente, de ambos os gêneros, com idade igual ou maior que 18 anos, que realizaram o tratamento padrão para TBMDR e que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O diagnóstico de Tuberculose multirresistente foi dado pela cultura positiva para espécies de micobactérias e teste de sensibilidade nos materiais biológicos dos indivíduos suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos utilizados nos esquemas padronizados. A OMS define que são portadores de TB-MDR os indivíduos que apresentam doença causada por cepas com resistência *in vitro* à rifampicina e isoniazida. O tratamento padrão para TB-MDR é

composto pela associação de estreptomicina, etambutol, pirazinamida, levofloxacina e terizidona.

O tamanho amostral foi composto por todos os pacientes que realizaram tratamento para tuberculose multirresistente de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, com início e término do tratamento nesse período.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram: indivíduos soropositivos para HIV, portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças autoimunes, neoplasias e os pacientes que apresentaram mudanças no esquema terapêutico durante o período de tratamento.

As variáveis estudadas foram: variáveis demográficas (idade, gênero, cor, residência, escolaridade, profissão) e variáveis clínicas (tipo de tuberculose multirresistente; história de tabagismo; alcoolismo e uso de outras drogas de abuso; comorbidades; efeitos adversos e desfecho de tratamento).

Os efeitos adversos pesquisados foram: náuseas e vômitos; epigastralgia; anafilaxia; convulsão; sintomas psicóticos; cefaleia; zumbido; insônia; neurite óptica; ototoxicidade; alterações dermatológicas; neuropatia periférica; artralgia. E foram considerados os seguintes desfechos: desfecho favorável (alta por cura) e desfecho desfavorável (alta por falência de tratamento, alta por abandono e alta por óbito).

Foi utilizada uma ficha clínica padronizada para cada paciente e as informações foram armazenadas em um banco de dados para a realização das análises estatísticas. Os dados foram processados no programa Microsoft Excel 2016. As variáveis qualitativas foram descritas segundo suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas que apresentarem distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão. Já as variáveis quantitativas que não apresentarem distribuição normal foram descritas por mediana e percentil

25%-75%. O teste para avaliação da adequação à normalidade foi o de Shapiro-Wilk. Foi adotado significância estatística

para valores de $p \leq 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o Stata 12.0.

RESULTADOS

TABELA 1- Características sócio epidemiológicas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB-Belém, Pará –2010-2015.

Características	N	%
Sexo		
Masculino	99	65,1
Feminino	53	34,9
Município		
Belém	87	57,2
Santarém	1	0,7
Ananindeua	12	7,9
Cametá	3	2,0
Marituba	4	2,6
Tucumã	1	0,7
Castanhal	4	2,6
São Caetano de Odivelas	1	0,7
Vigia	1	0,7
Redenção	3	2,0
Salinópolis	1	0,7
Maceió	1	0,7
Barcarena	1	0,7
Santa Bárbara	1	0,7
Colares	4	2,6
Benevides	8	5,3
Limoeiro do Ajurú	2	1,3
Rondon do Pará	1	0,7
Igarapé-Açu	1	0,7
Tailândia	2	1,3
Moju	1	0,7
Santa Isabel do Pará	1	0,7
Trairão	3	2,0
Juruti	1	0,7
Portel	1	0,7
Santa Luzia do Pará	1	0,7
Curuçá	1	0,7
Marabá	1	0,7
Não especificado	3	2,0
Estado		
Pará	148	97,4
Alagoas	1	0,6
Não especificado	3	2,0
Raça		
Branca	31	20,4
Negra	14	9,2
Parda	105	69,1
Indígena	2	1,3
Ocupação		
Desempregado	38	25,0
Aposentado	7	4,6
Autônomo	22	14,5
Dona de Casa	30	19,7
Profissional de asilo	1	0,7
Presidiário	1	0,7
Profissional da saúde	4	2,6

TABELA 1- Características sócio epidemiológicas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB-Belém, Pará –2010-2015. (continuação)

Morador de rua	1	0,7
Estudante	3	2,0
Outros	45	29,6
Escolaridade		
Nenhuma	10	6,5
1-3 anos	19	12,5
4-7 anos	66	43,4
8-11 anos	48	31,6
>12 anos	9	6

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015; N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa.

TABELA 2 – Consumo de drogas de indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB- Belém, Pará – 2010-2015

Tipo de Droga	N	%
Drogas ilícitas		
Não	127	83,5
Sim	25	16,5
Álcool		
Não	121	79,6
Sim	31	20,4
Tabaco		
Não	144	94,7
Sim	8	5,3

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015; N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa.

TABELA 3 – Presença de comorbidades associadas e reações adversas em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB- Belém, Pará – 2010-2015.

Presença de comorbidade e reação adversa	N	%
Reação Adversa		
Não	76	50,0
Sim	76	50,0
Comorbidade		
Não	110	72,4
Sim	42	27,6

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015; N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa.

TABELA 4 – Avaliação de desfechos favoráveis e desfavoráveis em indivíduos com tuberculose multirresistente, HUIBB- Belém, Pará – 2010-2015.

Desfecho	N	%
Desfavorável	35	23
Favorável	117	77

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015; N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa.

TABELA 5- Associação entre uso de drogas e desfecho clínico

Tipo de droga	Desfecho				p*
	Desfavorável		Favorável		
	N	%	N	%	
Drogas Ilícitas					
Não	21	16,5	106	83,46	<0,001
Sim	14	56,0	11	44,0	
Álcool					
Não	21	17,4	100	82,6	0,001

TABELA 6- Associação entre uso de drogas e desfecho clínico. (continuação)

Sim	14	45,2	17	54,8	
Tabaco					
Não	30	20,8	114	79,2	0,006
Sim	5	62,5	3	37,5	

Fonte: Coleta de dados – HUIBB. Belém, Pará, 2010-2015; N- Frequência absoluta; % - Frequência relativa; *p- Teste Qui-Quadrado

DISCUSSÃO

Foram avaliados 152 indivíduos atendidos no ambulatório de tuberculose multirresistente, do Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUIBB/PA, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. A média de idade foi de 40.2 anos.

Verificou-se neste estudo que os casos de TBMDR encontravam-se distribuídos em 31 municípios, sendo 27 no estado do Pará. Nos trabalhos semelhantes, observou-se que o maior número de casos se encontrava nas regiões metropolitanas e capitais. No presente trabalho, a região metropolitana de Belém representou 73,7% dos casos, resultados semelhantes foram encontrados em outra pesquisa⁸ que demonstrou que, no estado do Piauí, 75,9% dos casos se concentram na capital Teresina.

O gênero masculino representa a maioria dos pacientes acometidos com TBMDR na presente casuística, com 65,1% dos casos, assim como demonstrado por outro trabalho⁹, que apresentou predominância de 64,4%.

No presente estudo, nota-se a relevância da resistência secundária, que corresponde a 88,2% dos pacientes. Também foram encontrados valores elevados deste tipo de resistência em outros estudos^{10, 11}. Nos estados do Espírito Santo e Santa Catarina, os percentuais de resistência primária encontrados foram mais elevados, 19,3% e 25,9%, respectivamente^{12, 13}.

No que tange à escolaridade, em Santa Catarina, foi demonstrado que 64,4% tinham de 1 a 7 anos de estudo¹⁴, valores próximos aos encontrados em neste estudo (55,9 %). Situação semelhante

ocorre em Teresina, em que foi observada uma prevalência de 68,9% para os indivíduos nessa mesma faixa de escolaridade⁸.

Neste trabalho, na variável ocupação, as donas de casa fazem parte de um percentual importante (19,7%), assim como os desempregados (25%). Pesquisa semelhante também apresentou em seus resultados uma alta frequência de desempregados (61,6%)⁹. Outro estudo alerta para o local do provável contágio, onde se destaca o contato intradomiciliar (24,5%), sendo um importante fator de risco tanto para os desempregados quanto para as donas de casa¹⁴.

Em relação ao consumo de drogas, as taxas encontradas neste estudo foram: álcool (20,4%), drogas ilícitas (16,5%) e tabaco (5,3%). Em estudo realizado no Rio de Janeiro⁹, foram encontrados valores próximos sobre o alcoolismo (22,9%), porém com percentual bem mais elevado de tabagistas (28,2%). Em pesquisa realizada em Santa Catarina¹⁴, 20,4% dos indivíduos faziam uso de drogas ilícitas e 16,3% eram etilistas.

A maioria dos indivíduos do presente estudo não possuía nenhuma comorbidade (72,4%). Neste estudo, o diabetes mellitus foi a comorbidade de maior frequência, presente em 23% dos pacientes. Ao comparar esse valor com outros estudos nacionais verificou-se que no estado do Ceará apenas 8% eram diabéticos, em Santa Catarina, 3,7%, e em São Paulo, 3%^{9, 14, 15}.

Em relação ao tratamento, 50% dos pacientes do presente estudo foi acometido por algum tipo de reação adversa. Outra pesquisa obteve resultado semelhante¹⁶,

com 55,6% dos casos apresentando reações adversas.

No presente estudo 117 pacientes (77%) obtiveram um desfecho favorável e 35 pacientes (23%) um desfecho desfavorável, valores comparáveis aos encontrados em estudo realizado no Espírito Santo¹², no qual demonstrou que 71,7% e 28,3% da população do estudo teve obtenção de desfecho favorável e desfavorável, respectivamente.

O presente estudo mostra resultados significativos de desfecho desfavorável entre os usuários de drogas ilícitas, álcool e tabaco (56%, 45,2% e 62,5%, respectivamente). Estudo sobre TB no estado do Ceará¹⁵, apresenta uma taxa de abandono elevada entre os tabagistas (58,5%), usuários de drogas (56,1%) e alcoolistas (68,3%).

Quando foi comparado o desfecho clínico com variáveis que poderiam interferir no mesmo, verificou-se que não houve significância estatística para as

variáveis: gênero, tipo de resistência e reações adversas.

CONCLUSÃO

No estudo, houve predomínio do gênero masculino, da raça parda, faixa etária de 20 a 40 anos (adulto jovem), desempregados, baixa escolaridade (até 7 anos de estudo) e vivendo na região metropolitana de Belém. A comorbidade mais frequente foi o diabetes mellitus e o tipo de resistência predominante foi a resistência secundária, sendo que metade dos pacientes apresentou algum tipo de reação adversa.

A maioria dos pacientes obteve desfecho clínico favorável e, dentre as variáveis estudadas, as que tiveram impacto no desfecho clínico foram: ocupação, comorbidades, uso de drogas ilícitas, tabagismo e etilismo. Entre os usuários de drogas ilícitas e tabaco constatou-se uma maior frequência de desfecho desfavorável.

SUMMARY

Objective: To evaluate the impact of adverse reactions on the clinical outcome in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis treated at the University Hospital João de Barros Barreto. **Methodology:** An observational, retrospective cohort study of cases of multidrug-resistant tuberculosis registered on SITE-TB, which underwent treatment from January 2010 to December 2015. **Results:** A total of 152 patients who presented with a mean age of 40, 2 years old, predominantly male (65.1%), brown breed (69.1%). The majority of the patients had less than seven years of study (62.4%) and was concentrated in the metropolitan region of Belém (73.7%), with a predominance of the unemployed (25%). Significant share presented secondary resistance (88.2%). Regarding drug use, alcohol use was more frequent (20.4%), followed by illicit drugs (16.5%) and tobacco (5.3%). The presence of comorbidities was low (27.6%), and Diabetes Mellitus was the most common (23%). Half of the patients in the study had adverse reactions and the most significant were arthralgia (31.6%), epigastric pain (15.1%) and peripheral neuropathy (5.3%). The favorable clinical outcome was predominant in 77% of the cases. The male gender (26.3%) presented more unfavorable outcome when compared to the female (17%). Among the occupations, the unemployed had the highest percentage of unfavorable outcome (39.5%). Among the patients presenting with comorbidity, the majority presented a favorable outcome (88.1%). As well as those with adverse effects also had a more favorable outcome (79.0%), however this data did not reach statistical significance ($p = 0.563$). The users of illicit drugs and tobacco showed a higher frequency of unfavorable outcomes (56.0% and 62.5%, respectively). In contrast, among alcohol users, the majority had a favorable outcome (54.8%). **Conclusion:** Multidrug-resistant tuberculosis remains an important public health problem, with high frequency, especially among the economically active population. Certain situations influence the clinical outcome of the treatment contributing to the dissemination of multidrug-resistant strains.

KEY WORDS: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Adverse reactions. Clinical outcome.

REFERÊNCIAS

- 1 LANGE, C.; MIGLIORI, G. B. (Org). European Respiratory Monograph. Copyright ERS, n.58, 2012.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Boletim Epidemiológico, Brasília, 2017.
- 3 WORLD HEALTH ORGANIZATION. The end TB strategy. Genebra: World Health Organization; 2016 [Cited 2017 Feb 16].
- 4 MIGLIORI, G.B.; LANGE C.; GIRARDI, E. Extensively drug-resistant tuberculosis is worse than multidrug-resistant tuberculosis: different methodology and settings, same results, Clin. Infect. Dis. 2008.
- 5 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the Management of Multidrug-resistant (MDR-TB) in Myanmar, May. 2013. (WHO, 2013;)
- 6 NATHANSON, E. et al., Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative, Int. J. Tuberc. Lung Dis. v.8, n.11. p. 1382-1384, 2005.
- 7 TAG, E.L. DIN, M. A. et al., Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis v.64, p.939–952, 2015
- 8 MENDES, M.R.R.S; COÊLHO, D.M.M.; SILVA, J.C.; MELO, I.V.; ELIAS, C.M.V.; CARVALHO, M.L. Situação sócio-demográfica da tuberculose multirresistente no estado do Piauí, 2001 – 2012. R. Interd. v. 7, n. 1, p. 8-16, jan. fev. mar. 2014.
- 9 FERREIRA, K.R., et al., Portadores de tuberculose multirresistente em um Centro de Referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. Rev Esc Enferm USP 2011; 45.
- 10 MEDEIROS, J. C. M.; MEDEIROS, E.M.; MACIEL, S. S. S. V. Perfil epidemiológico dos clientes portadores de Tuberculose Multirresistente do Hospital Geral Otávio de Freitas: uma análise de janeiro de 2002 a janeiro de 2007. 2008. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Saúde Pública) - Associação Caruaruense de Ensino Superior – ACES, Recife. 2008.
- 11 SIQUEIRA, H. R.; et al. Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro. J. bras. pneumol., São Paulo , v. 35, n. 1, p. 54-62, Jan. 2009 .
- 12 VIEIRA, R.C.A., et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. Rev. bras. epidemiol., São Paulo , v. 10, n. 1, p. 56-65, Mar. 2007
- 13 MENSCHHEIN, C. L., SANDIN, G. R., SAKAE, T. M. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no estado de Santa Catarina entre 2004 e 2008. Revista Arquivos Catarinenses de Medicina (38) 4: 81-86, 2009
- 14 JUNCKS, N. M.; D'ORSI E. Perfil epidemiológico e fatores associados à tuberculose multirresistente (TBMR) em Santa Catarina, período de 2001 a 2007. Monografia. (Aperfeiçoamento/Especialização em Epidemiologia aplicada aos serviços de saúde) - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, 2008.
- 15 CASSIANO, J.G.M. Tuberculose pulmonar e o uso de drogas ilícitas: entre o abandono e a cura. Ceará, 2014.
- 16 KARAGÖZ, T.; YAZICIOGLU MOÇIN, O.; PAZARLI, P. et al. The treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis and factors affecting treatment outcome. Tuberk Toraks. 2009;57(4):383-92.