
ARTIGO ORIGINAL

Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente no estado de Santa Catarina entre 2004 e 2008Caroline Liana Menschhein ¹, Gilberto Ramos Sandin ², Thiago Mamoru Sakae ³**Resumo**

Introdução: A tuberculose multirresistente (TBMR) é uma doença causada pela cepa mutagênica do microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*. No Brasil consideram-se multirresistentes, para fins de notificação e tratamento, os casos comprovados de resistência *in vitro* à rifampicina (RMP), à isoniazida (INH) e a mais um medicamento usado nos tratamentos padronizados. Segundo a OMS, são diagnosticados no mundo 300.000 novos casos de TBMR por ano, e 79% deles têm resistência a três ou mais drogas.

Métodos: Este estudo teve um delineamento epidemiológico transversal descritivo. Foram analisadas 54 fichas de pacientes com tuberculose multirresistente, notificadas entre janeiro de 2004 a dezembro de 2008, no Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF).

Resultados: Houve predominância do gênero masculino (72,2%), da raça branca (72,2%) e da faixa etária entre 30 e 40 anos (37%). Verificou-se que 85,2% dos portadores de TBMR já fizeram algum tratamento anterior, desses 63% tiveram falência no tratamento. Sobre o local de contágio, o mais comum foi o intradomiciliar (24,1%). Tinham co-infecção com o HIV 25,9% dos casos, etilismo (11,1%) e uso de drogas ilícitas (11,1%).

Conclusão: A forma exclusivamente pulmonar da doença foi encontrada em 90,7%. Nos exames

radiográficos a maioria das lesões eram bilaterais e cavitárias. Ainda, descobriu-se baixo número de casos com tratamento supervisionado (46%), o que pode justificar o alto índice de abandono e conseqüente recorrência da doença.

Descritores: 1. Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos;
2. Perfil epidemiológico;
3. Pacientes Desistentes do Tratamento;
4. Fatores de risco.

Abstract

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a disease caused by the strain of microorganism mutagenic *Mycobacterium tuberculosis*. In Brazil, considered to be resistant, for the notification and treatment, proven cases of *in vitro* resistance to rifampicin (RMP), isoniazid (INH) and another drug used in standard treatments. According to WHO, are diagnosed in the world 300,000 new MDR-TB cases per year, and 79% of them have resistance to three or more drugs.

Methods: It was made a cross-sectional epidemiological descriptive study. We analyzed 54 files of patients with multidrug-resistant tuberculosis, reported between January 2004 and December 2008, in Centro de Referência Professor Hélio Fraga.

Results: There was male predominance (72.2%), Caucasian (72.2%) and aged between 30 and 40 years

¹ Estudante do 6º. ano do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina

² Médico Pneumologista, Msc. Professor da Disciplina de Pneumologia na Universidade do Sul de Santa Catarina

³ Médico, Mestre em Saúde Pública – Epidemiologia – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Doutorando em Ciências Médicas – UFSC.

old (37%). It was found that 85.2% of patients with MDR-TB have made any previous treatment, these 63% had treatment failure. About the place where contagion, the most common was the indoor (24.1%). They have co-infection with HIV 25.9% of cases, alcohol (11.1%) and illicit drug use (11.1%).

Discussion: The form of exclusive lung disease commitment was found in 90.7%. In most X-ray examinations of the lesions were bilateral and cavitary. Still, it was found low number of cases under supervised treatment (46%), which may explain the high rate of abandonment and subsequent recurrence of the disease.

Keywords: 1. *Multidrug-resistant tuberculosis;*
2. *Epidemiological profile;*
3. *Patient Dropouts;*
4. *Risk Factors.*

Introdução

A tuberculose multirresistente (TBMR) é uma doença causada pela cepa mutagênica do microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*.¹ No início da década de 90, nos Estados Unidos, foram relatados os primeiros casos dessa doença, a qual foi nomeada, em inglês, “multidrug-resistant tuberculosis” (MDRTB), acometendo principalmente portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).² Para a realização do diagnóstico desta patologia havia necessidade da confirmação da existência de bacilos resistentes à Rifampicina (RMP) e à Isoniazida (INH), drogas usadas no tratamento da tuberculose. Este conceito ainda é atualmente válido e aceito pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Foram associados com o desenvolvimento desta forma da doença os pacientes com diagnóstico tardio, tratamento inicial inadequado, abandono do tratamento e portadores de imunodeficiência.³

No Brasil do final da década de 50, no antigo Estado da Guanabara (atual cidade do Rio de Janeiro) já se encontrava resistência a dois ou três fármacos em 66,6% nos pacientes tratados por tuberculose. Na década de 60, no estado do Rio Grande do Sul, 20,5% dos portadores da doença apresentavam resistência a pelo menos duas drogas usadas para o seu tratamento.³

No Brasil consideram-se multirresistentes, para fins

de notificação e tratamento, os casos em que for comprovada a resistência *in vitro* à rifampicina (RMP), à isoniazida (INH) e a mais um medicamento usado nos tratamentos padronizados.⁴ No estado de Santa Catarina, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2008 foram notificados, de acordo com Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), 73 novos casos de TBMR. Sendo assim, com uma incidência de 2,2% em âmbito nacional. Ainda neste mesmo período, o estado com maior incidência foi o Rio de Janeiro (35,2%), seguido pelo estado de São Paulo (18,3%).⁵

Segundo a OMS, no mundo, são diagnosticados cerca de 300.000 novos casos de TBMR por ano, sendo que 79% dos casos têm resistência a três ou mais drogas.⁶ Em 1994, havia registro de 90 países com casos de tuberculose multirresistente, enquanto em 2006, a doença já era encontrada em 184 países.⁷

Cabe salientar que alguns autores fazem referência à multirresistência como um processo biológico iatrogênico, no qual o uso errôneo das formas de tratamento e a falta de supervisão e acompanhamento adequados durante esta fase podem ser citados como principais responsáveis pelo desenvolvimento da resistência.⁴ O baixo índice sócio-econômico e de escolaridade, a aglomeração populacional, a alta prevalência de doenças infecto contagiosas associadas ao precário sistema de saúde são os principais fatores que dificultam a erradicação da tuberculose no mundo, bem como, favorecem amplamente o aparecimento da multirresistência às drogas usadas para o tratamento.

Acredita-se que dos indivíduos que se contaminam com estes bacilos resistentes, apenas cerca de 5% irão desenvolver a doença com quadro clínico clássico e alteração em exames como baciloscopia positiva, prova tuberculínica (PPD) reagente e exames de imagem característicos.⁸

Considerada um problema de saúde pública, a Tuberculose Multirresistente atinge países de todo mundo, principalmente aqueles que estão em desenvolvimento. É típica desses países a ocorrência da chamada infecção adquirida ou pós-primária sendo comumente associada ao HIV ou ao abandono precoce do tratamento, diferentemente dos países do Primeiro Mundo nos quais a prevalência de tuberculose é baixa e sabe-se que a TBMR é principalmente primária em sua origem.⁹

Segundo Dalcolmo *et al* (2007) devemos considerar as linhas de investimento e de pesquisa, os campos da prevenção, do diagnóstico e do tratamento como prioridades para alcançarmos os mais baixos níveis de

TBMR e até mesmo, caso seja possível, sua erradicação.⁴

O objetivo do presente estudo foi descrever um perfil dos pacientes com tuberculose multirresistente no estado de Santa Catarina, definindo assim, as características predominantes nesta população.

Materiais e Métodos

Este estudo teve um delineamento transversal descritivo. Foram analisados dados de 54 pacientes com tuberculose multirresistente, notificados no período entre janeiro de 2004 a dezembro de 2008, no estado de Santa Catarina. Estes participantes com sua doença notificada tiveram seus dados e características da doença armazenados em registros feitos pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF), localizado no estado do Rio de Janeiro, e estão disponíveis no sistema informatizado deste serviço, cujo acesso foi autorizado mediante requisição de senha aos devidos responsáveis. Os dados foram coletados no período de dezembro de 2008 a janeiro de 2009.

Foram inclusos neste trabalho todos os pacientes portadores de tuberculose multirresistente do Estado de Santa Catarina cuja notificação da doença foi feita no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008 e seus dados estavam presentes no site do CRPHF. O critério de exclusão foram as fichas cujas informações necessárias não estavam disponíveis no banco de dados.

Os dados foram coletados no site, sequencialmente foram armazenados no programa Excel, e por fim para análise foi utilizado o programa Epiinfo 2000, versão 3.2.2.

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina, sendo a aprovação emitida no dia 01 de Dezembro de 2008 sob registro 08.533.4.01.III

Resultados

Neste estudo foram analisadas 54 fichas de notificação para Tuberculose Multirresistente (TBMR), no período de janeiro do ano de 2004 até dezembro do ano de 2008. Durante este período a frequência anual da doença variou de 9 a 12 casos por ano. Houve predominância do gênero masculino com 39 indivíduos (72,2%). Encontrou-se 18,5% indivíduos com idade inferior a 30 anos, 37% entre trinta e quarenta anos e 40,5% com idade superior a 40 anos. Nestes portadores de TBMR, houve predomínio da raça branca (n=39;

35,1%), sendo que os demais eram negros (n=9; 16,7%) e pardos (n=6; 11,1%). A maioria dos indivíduos tinha algum grau de escolaridade (n=46; 85,1%), destes, a maioria estudou de quatro a sete anos (46,3%), apenas um era analfabeto e os demais não responderam (n=7). Em relação à ocupação dos participantes foi verificado que 12 deles eram profissionais autônomos/assalariados (22,2%), 8 estavam desempregados (14,8%), 6 eram detentos (11,1%), 4 estavam aposentados (7,4%), 2 eram donas de casa (3,7%), 1 era ambulante (1,9%). Os demais (38,9%) foram classificados em outras profissões.

Em relação à história terapêutica pregressa da doença, verificou-se que 85,2% dos portadores de TBMR já haviam feito algum tratamento anterior para tuberculose. Sendo que destes, 30 já haviam feito três ou mais tratamentos anteriores para tuberculose, 11 dois tratamentos e 5 indivíduos com história de um tratamento anterior. Sobre o resultado do tratamento anterior, encontrou-se 63% dos pacientes com falência ao tratamento, 9,3% com diagnóstico de cura, 7,4% haviam abandonado o tratamento e 5,6% sofreram alteração do esquema de medicação. Neste estudo detectou-se 74,1% de TBMR adquirida e 25,9% com TBMR primária.

Foram coletados dados sobre a doença no momento da notificação. Naquele período 17 pacientes estavam em uso do esquema III. Sobre o local de contágio verificou-se que a maioria deles (24,1%) adquiriu a doença intradomiciliar, 8 pessoas adquiriram no presídio, 7 em outro lugar (extradomiciliar), 1 em instituição de saúde. Ainda, 25 indivíduos desconheciam ou ignoravam o local de contágio. Em relação à co-infecção com o vírus HIV, encontrou-se 25,9% desta população estudada com o resultado positivo, 5,6% estavam aguardando resultado, 1,9% não haviam realizado o teste e os demais (66,6%) tiveram resultado negativo. Durante avaliação inicial foram encontradas as seguintes comorbidades: alcoolismo (n=6; 11,1%), AIDS como manifestação do HIV+ (n=9; 16,7%), uso de drogas ilícitas (n=6; 11,1%), hepatite C (n=2; 3,7%), diabetes mellitus (n=2; 3,7%), sífilis (n=1; 1,85%), doença pulmonar obstrutiva crônica (n=1; 1,85%); os demais (n=27; 50,0%) não relataram nenhuma comorbidade associada.

Das fichas analisadas, 96,3% tiveram o diagnóstico de tuberculose multirresistente confirmada, as demais foram classificadas como prováveis.

Nas fichas de notificação são registrados dados referentes aos exames realizados para TBMR. Um deles é a baciloscopia do escarro, que foi negativa em 6 pacientes, os demais resultados deste exame podem ser visualizados

na Tabela 1, bem como da cultura deste material. O padrão de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose pode ser observado na Tabela 2.

Em relação à forma clínica da doença, em 90,7% dos casos se tratava de tuberculose pulmonar (n=49), 7,4% tinham a forma pulmonar mais a pleural (n=7) e um indivíduo a forma disseminada. Os achados do exame complementar registrado nas fichas com os resultados do Raio-X de tórax, podem ser observados na Tabela 3.

Sobre o tipo de tratamento realizado (supervisionado ou não), foi encontrado: 42,6% com tratamento supervisionado (n=23), enquanto 18,5% não foram supervisionados (n=10), nos demais pacientes (n=21) o modo de tratamento não foi informado.

Discussão

O estado de Santa Catarina, segundo o IBGE, possui 273 cidades e uma população total estimada de 5.866.252 habitantes (2007). Verificou-se neste estudo que são 15 as cidades com doentes portadores de tuberculose multirresistente. É importante lembrar ainda que no período compreendido entre janeiro de 2004 a dezembro de 2008 foram notificados 54 casos desta doença, neste estado.

Encontrou-se neste estudo o predomínio do sexo masculino, com 72,2% dos casos. Valores semelhantes foram encontrados em estudos feitos do estado do Espírito Santo por Vieira *et al* (2007) (70,2%)¹⁰ e no estado do Ceará realizado por Barroso *et al* (2003) (60%).² Em relação à faixa etária, o presente estudo revelou que a maioria dos portadores da doença tinha entre 30 e 40 anos de idade. Melo *et al* (2003) em um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou a idade média de 35,7 anos.¹¹ Barroso *et al* (2003) encontrou de 39,78² e Vieira *et al* (2007) a idade média de 36,4 anos.¹⁰ Assim, fica fortemente sugerido, pelo fato dos dados deste estudo serem muito similares aos de outros estudos, que a faixa etária mais acometida pela tuberculose multirresistente é aquela entre 30 e 40 anos de idade. Quanto à escolaridade dos participantes, encontrou-se daqueles que havia registro (n = 47) a maioria com algum grau de escolaridade (n=46). Um estudo realizado no Ceará por Barroso *et al* (2003) analisou todos os casos de TBMR do estado em toda a década de noventa e mostrou que apenas 38% dos doentes possuíam escolaridade.² Número bastante inferior ao que foi encontrado pelo presente estudo (85,1%). Tal divergência deve estar relacionada com a diferença de alfabetização entre Santa

Catarina e o Ceará que é um estado do nordeste brasileiro, onde sabidamente as condições de educação da população em geral são precárias.

O presente estudo encontrou 74,1% dos doentes com TBMR adquirida contra 25,9% com TBMR primária. Ainda, verificou-se que 85,2% dos casos já haviam feito algum tratamento anterior para tuberculose. Vieira *et al* (2007) ao analisar 61 casos de TBMR no estado do Espírito Santo no período de 2000 a 2004, encontrou 80,7% da população com relato de uso de drogas anti-tuberculose por mais de trinta dias.¹⁰ Melo *et al* (2003) verificou que em um centro de referência da cidade de São Paulo, 74% dos casos eram da forma pós-primária da doença.¹¹ Este autor encontrou como principal fator relacionado a este achado, o abandono ao tratamento (45%), o que difere do presente estudo, no qual apenas 7,3% relataram abandono, sendo que o principal fator envolvido foi à falência do tratamento (63%) contra 23% encontrado por Melo *et al* (2003).¹¹

Em relação ao local de contágio da doença, verificou-se que a forma mais comum de infecção foi através do contato intradomiciliar (24,1%) com portadores de tuberculose. Barroso *et al* (2003) encontrou 40% dos casos com TB adquiridos no próprio domicílio do paciente² enquanto Melo *et al* (2003) encontrou 20% dos casos.¹¹

O presente estudo encontrou a co-infecção com o HIV em 25,9% dos portadores de tuberculose multirresistente, enquanto o estudo realizado por Vieira *et al* (2007) encontrou 11,1%¹⁰ e Melo *et al* (2003) apenas 4%.¹¹ Com estes resultados pode-se dizer que o estado de Santa Catarina possui um elevado índice de co-infecção TBMR-HIV quando comparado aos outros estados.

Resultado do dado encontrado e descrito acima, a comorbidade mais comum entre os casos de TBMR foi a Aids, seguida pelo etilismo (11,1%) e uso de drogas ilícitas (11,1%), diabetes mellitus (3,7%) e DPOC (1,85%). Ao compararem-se estes valores aos publicados em outros estudos, verificou-se que no estado do Ceará 36% eram etilistas, 8% faziam uso de drogas ilícitas e 8% tinham diabetes mellitus.² Já no estado do Espírito Santo 59,5% dos casos declararam etilismo, 19% o uso de drogas ilícitas e 9% DPOC.¹⁰ No estado de São Paulo 27% eram etilistas e 3% tinham diabetes mellitus.¹¹ Sobre as comorbidades encontradas pode-se dizer que em relação ao etilismo o estado de Santa Catarina tem valores relativamente menores em comparação aos outros estados citados. O consumo de drogas ilícitas não variou muito entre os estados, assim como a presença de diabetes mellitus entre

o estado deste estudo e o de São Paulo.

Nos exames realizados para confirmar a doença, a baciloscopia de escarro foi feita em 98,1% dos casos, o maior número de positividade foi de uma cruz (51,8%) para presença de bacilos. Para a cultura do escarro encontrou-se valores iguais tanto para o resultado demonstrando uma cruz como para três cruces (42,5%) nos exames positivos.

A forma clínica da doença exclusivamente pulmonar foi verificada em 90,7% dos casos, enquanto que os demais tinham a forma pulmonar mais pleural ou disseminada. Segundo Vieira *et al* (2007) 92,9% eram portadores apenas da forma pulmonar,¹⁰ número bastante semelhante entre os estudos publicados. As imagens da radiologia convencional mostraram que 35,2% dos casos tinham lesão unilateral e 64,8 apresentaram lesões bilaterais. Ainda, 74% dos doentes tinham lesões cavitárias, destes 48,1% eram bilaterais. Conforme outro estudo publicado, de Melo *et al* (2003), 15% dos casos apresentavam lesões unilaterais e todos os pacientes possuíam lesões cavitárias.¹¹ Vieira *et al* (2007) encontrou lesões cavitárias em 77,8% dos casos estudados¹⁰ e Barroso *et al* (2003) 87% com esse tipo de lesão.² Os quatro estados quando comparados entre si não apresentam valores muito discrepantes em relação à presença de cavidades nas radiografias de tórax realizadas, sendo portanto um possível marcador de alerta para a presença de TBMR entre suspeitos.

No estado de Santa Catarina, 42,6% dos portadores de tuberculose tinham seu tratamento supervisionado, enquanto no estado do Espírito Santo 68,4% dos casos tiveram seu tratamento supervisionado por profissionais de saúde ou por alguém próximo responsável.¹⁰ A tendência mundial a ser seguida pelas recomendações da OMS, é que todos os pacientes em tratamento para a tuberculose multirresistente sejam monitorados de perto por profissionais da saúde ou por responsáveis. Sabe-se que um dos principais motivos da alta incidência desta doença é o abandono pelo paciente ou a realização do tratamento de forma inadequada.

Conclusão

No presente estudo, ao avaliarmos os casos de TBMR em Santa Catarina, houve predomínio do sexo masculino, da raça branca e a maioria eram adultos jovens com a faixa etária entre trinta e quarenta anos. Dos portadores de tuberculose multirresistente, 74,1% possuíam a forma adquirida da doença, 85,2% já haviam

feito algum tratamento anterior e a principal causa de recorrência foi o abandono do tratamento anterior. Houve co-infecção da TBMR com o vírus da imunodeficiência humana em 25,9% dos casos. Ainda verificou-se etilismo e uso de drogas ilícitas como outras comorbidades associadas. A forma exclusivamente pulmonar da doença foi encontrada em 90,7%. Nos exames radiográficos foi visto que a maioria das lesões é bilateral e cavitária. Ainda, percebeu-se neste trabalho o baixo número de casos com tratamento supervisionado, o que pode justificar o alto índice de abandono e conseqüente recorrência da doença.

Referências bibliográficas:

1. Rocha JL, Dalcomo MP, Borga L et al. Tuberculose multirresistente. Pulmão RJ. 2008; 17(1):27-32.
2. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, et al. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. J Pneumol. 2003;29(2):89-97.
3. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em <www.saude.gov.br> Acesso em 10 de março de 2008.
4. Dalcomo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev. Saúde Pública. 2007; 41(1):34-42.
5. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Disponível em <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/departamento/heliofraga>> Acesso em 30 de maio de 2009.
6. Multidrug-Resistant Tuberculosis Fact Sheet. Disponível em <<http://www.lungusa.org/site/apps/s/content.asp?c=dvLUK900E&b=34706&ct=67287>> Acesso em 09 de março de 2008.
7. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. JID. 2006;194:479-485.
8. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Disponível em <www.dive.sc.gov.br>. Acesso em 09 de junho de 2009.
9. Seiscento M, Melo FAF, *et al.* Tuberculose Multirresistente (TBMR): aspectos clínicos laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. J Pneumol. 1997; 23(3):237-244.
10. Vieira RCA, Fregona G, Palaci M, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. Rev Bras Epidemiol. 2007;10(1): 56-65.
11. Melo FAF, Afiune JB, Neto JI, et al. Aspectos

epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36(1).

Tabela 1 – Resultados dos exames de baciloscopia e cultura de escarro dos pacientes com TBMR. Santa Catarina, 2004 a 2008.

	Baciloscopia de escarro	Cultura de escarro
	N(%)	N (%)
Negativa	6 (11,1)	-
Presença de uma cruz (+)	28(51,9)	23 (46,6)
Duas cruzes (++)	11(20,4)	12(22,2)
Três ou mais cruzes (+++)	8 (14,9)	19(35,2)
Não realizado	1(1,9)	-

Tabela 2 – Relação das drogas utilizadas no tratamento da TBMR com o padrão de resistência das mesmas no TSA.

Droga	Sensível	Resistente	Não Realizado
	N (%)	N (%)	N (%)
Rifampicina	1	52	1
Isoniazida	1	53	0
Pirazinamida	21	24	9
Etambutol	36	17	1
Etionamida	33	11	10
Estreptomina	30	18	6
Amicacina	5	0	49
Kanamicina	1	0	53
Capreomicina	1	0	53
Ciprofloxacino	1	0	53
Ofloxacino	1	0	53
Levofloxacino	1	0	53
Moxifloxacino	1	0	53
Terizidona	1	0	53

Tabela 3 – Distribuição das lesões pulmonares e das cavidades nos exames radiológicos, nos paciente com TBMR. Santa Catarina, 2004 a 2008.

Distribuição	Lesões radiológicas		Cavidades	
	n°	%	n°	%
Unilaterais	19	35,2	14	25,9
Bilaterais	35	64,8	26	48,1
Total	54	100	40	74

Endereço para correspondência:

Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul, Campus Tubarão - Unidade Hospitalar de ensino
Av. Marcolino Martins Cabral, s/n, anexo ao Hospital Nossa Senhora da Conceição
Tubarão - SC
CEP: 88701-900