

Artigo

**RESISTÊNCIA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**THE RESISTANCE OF DRUGS USED IN MULTIRRESISTANT
TUBERCULOSIS: INTEGRATIVE REVIEW**

Esmeralda Cristiane Cardoso de Medeiros¹
Emmanuella Costa de Azevedo Mello²
Emmanoela de Almeida Paulino Lima³
Rafaela Prima de Lucena⁴
Camila Abrantes Cordeiro Morais⁵

RESUMO - A tuberculose é uma doença com alto grau de infectividade, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, denominado como bacilo de Koch que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e sistemas. É facilmente disseminado pelo ar através de gotículas de indivíduos infectados pelo bacilo através da tosse, espirro ou fala. O presente estudo tem como objetivo identificar a produção científica na área de saúde em relação à resistência dos fármacos utilizados na Tuberculose Multirresistente. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A coleta foi realizada amplamente na Biblioteca Virtual de Saúde, nas bases de dados da Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e no Banco de Dados de Enfermagem por meio do cruzamento dos termos “Tuberculose” “Resistência” “Medicamento”, separados pela palavra and. Foram incluídos na amostra artigos publicados em português, de 2006 a 2014, disponíveis na íntegra na base de dados selecionada e que estiverem relacionados à questão de pesquisa. Ao realizar a busca utilizando os descritores foram encontrados 1.407 artigos, após utilizar os critérios de inclusão e exclusão restaram 10 artigos dos quais 8 responderam a questão de pesquisa.

¹Enfermeira pela Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula, FESVIP.

² Enfermeira, Especialista Em Saúde da Família com Ênfase Na Implantação das Linhas De Cuidado - UFPB.

³ Enfermeira, Especialista em Saúde da Família, Coordenadora de Estágios da FESVIP.

⁴ Enfermeira, Mestre em Modelos de Decisão em Saúde UFPB.

⁵ Enfermeira, Mestre em Enfermagem – UFPB.



Artigo

Os estudos foram agrupados em duas categorias temáticas: O perfil da Multirresistência e O controle da Multirresistência. Dos resultados, foi possível observar a análise crítica dos dados conforme a utilização da medicação da forma correta, em apresentar os pacientes que fazem parte da resistência aos fármacos, aumento da taxa de abandono ao tratamento, a demora para o diagnóstico da doença sugerindo a necessidade de adoção de medidas que aumentem o rendimento das ações de controle da tuberculose, em especial à implementação da supervisão terapêutica para casos sensíveis, evitando o aparecimento da resistência. Com as conclusões retiradas dos estudos relacionados com a resistência dos fármacos utilizados na tuberculose multirresistente, e tomando por base a questão norteadora fica perceptível a necessidade da criação de um programa de controle e prevenção da tuberculose multirresistente para que possa alcançar pelo menos metade da cura.

Palavras-chave: Tuberculose; Resistência; Medicamento.

ABSTRACT - Tuberculosis is a highly infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis, called Koch's bacillus, which primarily affects the lungs, although it may affect other organs and systems. It is easily spread through the air through droplets of individuals infected by the bacillus through coughing, sneezing or speaking. The present study aims to identify the scientific production in the health area in relation to the resistance of the drugs used in Multidrug Resistant Tuberculosis. This is an integrative review of the literature. The collection was made widely in the Virtual Health Library, in the databases of the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and in the Database of Nursing by crossing the terms "Tuberculosis "" Drug Resistance ", separated by the word and. We included in the sample articles published in Portuguese, from 2006 to 2014, available in full in the database selected and related to the research question. When performing the search using the descriptors were found 1,407 articles, after using the inclusion and exclusion criteria there were 10 articles of which 8 answered the question of research. The studies were grouped into two thematic categories: The profile of multiresistance and The control of multiresistance. The results were able to observe the critical analysis of the data according to the use of the medication in the correct way, to present the patients that are part of the resistance to the drugs, increase the rate of abandonment to the treatment, the delay to the diagnosis of



Artigo

the disease suggesting the necessity of adoption of measures that increase the performance of Tuberculosis control actions, especially the implementation of therapeutic supervision for sensitive cases, avoiding the onset of resistance. With the conclusions drawn from studies related to the resistance of the drugs used in multidrug-resistant tuberculosis, and based on the guiding question, it is apparent that a multiresistant tuberculosis control and prevention program needs to be set up so that it can achieve at least half of the cure.

Keywords: Tuberculosis; Resistance; Medication.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença com alto grau de infectividade, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, denominado como bacilo de Koch (BK) que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e sistemas. É facilmente disseminado pelo ar através de gotículas de indivíduos infectados pelo bacilo através da tosse, espirro ou fala (BRASIL, 2014).

No Brasil, a tuberculose é um grave problema da saúde pública, ocupando o 17º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose, onde nos últimos 17 anos, mostrou queda de 38,7% na taxa de incidência e 33,6% na taxa de mortalidade. A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em consequência da doença (BRASIL, 2013).

São conceituados como portadores da TB multirresistente os clientes infectados com o bacilo resistentes à isoniazida e rifampicina, ou a uma das drogas de primeira linhagem, e também a clientes com falecimento ao plano terapêutico já existente. Indicados nestes casos um diagrama composto por etambutol, terizidona, pirazinamida e uma quinolona (levofloxacina ou ofloxacina). Quando não for possível a utilização da estreptomcina, indica-se sua substituição por amicacina (ARBEX, et al. 2010).

Na tuberculose multirresistente, a tolerância ao fármaco ocorre pelo contato anterior ao microrganismo da tuberculose; todavia, o tratamento preliminar é o grande ponteiro clínico de crescimento da TB multirresistente. Tem sido observada por muito tempo a eficiência do tratamento descontínuo para tuberculose; no entanto, uma emenda



Artigo

metódica, as taxas de cura e de recidiva demonstram-se bastante semelhante entre o tratamento diário e descontínuo (ALVAREZ; RODRIGUES; VIEGAS, 2009).

Segundo os autores supracitados, em 2005 as taxas de Tuberculose Multirresistente inicial e contraída diagnosticadas em uma menor extensão, onde umas baixas extensões dos pacientes tiveram ingresso à terapia adequada, e no período entre 2000 e 2007 tiveram uma elevação de 65% dos casos de Tuberculose Multirresistente (TBMR).

O Ministério da Saúde no Brasil adotou normativas com dois diferentes tipos de terapia. O primeiro esquema -1 (E-1) é composto com Rifampicina e isoniazida, e de ser utilizado por um semestre. Já a pirazinamida nos dois meses iniciais é indicado para pacientes que nunca foram tratados ou os quais tem recidiva após sararem ou voltaram com a patologia ativada após ter abandonado a terapia (MELO et al., 2003).

Ainda para os autores acima citados este deve reforçado pelo etambutol por mais um semestre, recomendado pelo ministerial de 1995, e um secundário esquema terapêutico de reserva, o Esquema-3 com estreptomicina e pirazinamida por três meses e etionamida por um ano, é indicado para doentes com falência a primeira terapia ou ao tratamento novamente.

Muitas vezes a forma errada de ser administrada a medicação aumenta essa forma que conhecemos como TB-MR (Tuberculose Multirresistente), onde o paciente desenvolve resistência aos fármacos administrado no tratamento. Essa resistência ocorre a mais de uma droga, principalmente a rifampicina, isoniziada, e o MR (Multirresistente) entra em seu tratamento com medicações específicas como etambutol, estreptomicina, levofloxacino, terizidona, pirazinamida, amicacina e ofloxacino.

A relevância deste estudo está na possibilidade de que o conhecimento agregado continua com as reflexões a respeito da tuberculose multirresistente, de modo que partindo da produção científica possa ser construído novo conhecimento a fim de que se torne cada vez mais a realidade da TBMR. No sentido de contribuir para uma melhor assistência de enfermagem prestada a pacientes com tuberculose multirresistente que já foram tratados com o esquema básico, porém durante do tratamento da tuberculose, desenvolvem resistência a um determinado tipo de medicação.

Diante do exposto, foi possível levantar a seguinte questão de pesquisa: Qual a produção científica na área de saúde em relação a resistência dos fármacos utilizados na Tuberculose Multirresistente? E como objetivo: identificar a produção científica na



Artigo

área de saúde em relação a resistência dos fármacos utilizados na Tuberculose Multirresistente.

REVISÃO DE LITERATURA

Aspectos clínicos de tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis*, habitualmente conhecido como bacilo de Koch (BK) é o agente causador da tuberculose, que é uma doença infecto-contagiosa cujo principal meio de transmissão consiste nas vias aéreas, podendo ser transmitidas de um indivíduo contaminado para uma pessoa sadia (LOPES, 2010).

A Organização Mundial da Saúde e organizações associadas avaliam tal fato um dos grandes desafios para o controle da doença no mundo, devido à sua resistência aos dois mais importantes medicamentos disponíveis ao tratamento da tuberculose multirresistentes (TBMR), tendo um aumento em sua incidência passando a ser mais observada em todo o mundo (BRASIL, 2011).

Pacientes com tuberculose multirresistentes são aqueles que possuem o bacilo resistente a alguns fármacos como isoniazida e rifampicina, onde no Brasil, os esquemas de tratamento da tuberculose são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde, sendo encaminhados para centros de referências para a utilização de esquemas com medicações especiais (ARBEX et al., 2010).

Segundo o Ministério da Saúde (2011), na década de 1940 com a descoberta da estreptomicina e o seu uso no tratamento da tuberculose, foi diagnosticada a ocorrência da resistência bacilar, onde esse acontecimento ocorre naturalmente pelo mecanismo de mutação genética do *Mycobacterium tuberculosis*, no seu processo de multiplicação, especialmente em ambientes com condições favoráveis de nutrição, oxigenação e Ph como ocorrem no interior da cavidade pulmonar.

Segundo o Ministério da Saúde (2014), a tuberculose ainda que curável é uma doença infecto contagiosa e transmissível que prejudica primeiramente os pulmões. Porém, mesmo sendo curável, são notificados anualmente cerca de 6 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo, podendo aumentar o número de pessoas que vão a óbito. Com o aparecimento da AIDS e o desenvolvimento de focos de tuberculose resistentes ao tratamento, piora ainda mais essa perspectiva.



Artigo

Tuberculose multirresistente (TBMR)

A tuberculose multirresistente está relacionada com alguns fatores importantes como a utilização errada dos medicamentos, a falta de adesão dos pacientes ao tratamento, irregularidade no uso dos medicamentos que pode acarretar um aumento nas doses dos pacientes, absorção intestinal deficiente, prescrição medicamentosa de forma inadequada (ROCHA et al., 2008).

Conforme o autor supracitado, a utilização equivocada dos esquemas padronizados pelo Ministério da Saúde (MS), adição de outros medicamentos anti-tuberculose e esquemas ineficazes sem utilização dos testes de sensibilidade a medicação, um bom histórico terapêutico e a falta ou falha na ordem e distribuição dos medicamentos. A multirresistência é estimada como um fenômeno biológico iatrogênico, devido à aplicação errada dos meios de tratamento de curta duração, especialmente os compostos pela a associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (ROCHA et al., 2008).

Tendo a estratégia de prevenção da multirresistência correta na aplicação dos tratamentos chamados de primeira linha e de curta duração. Embora se saiba que o principal apontador clínico de aumento de multirresistência é a relação antecipada com os fármacos (DALCOLMO et al., 2007).

A resistência ao *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos utilizados atualmente ao tratamento refere-se a um importante obstáculo ao resultado da terapêutica sendo essa utilizada em esquema diário ou intermitente. A resistência ao fármaco desenvolve-se pelo contato prévio ao *M. tuberculosis*, no entanto, o tratamento anterior é o maior indicador clínico de desenvolvimento da tuberculose multirresistente (ALVAREZ; RODRIGUES; VIEGAS, 2009).

A eficiência da terapêutica intermitente para TB vem sendo observada por muito tempo; entretanto, em uma revisão sistemática, as taxas de cura e de recidiva se mostram muito parecidas entre a terapêutica diária e a intermitente (ALVAREZ; RODRIGUES; VIEGAS, 2009).



Artigo

TRAJETÓRIA METODOLÓGICA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que é um método que possibilita sintetizar o conhecimento já publicado e obter conclusões sobre um do tema de interesse. Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), este método permite a incorporação das evidências na prática clínica. Tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um limitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para aprofundar conhecimento, além de apontar lacunas do tema investigado.

Para realização da revisão integrativa é necessário seguir algumas etapas pré-determinadas. São elas: (1) identificação do tema e definição da questão de pesquisa; (2) realização da busca na literatura; (3) avaliação do que foi encontrado; (4) interpretação dos achados e; (5) sintetizar o que pode ser adquirido de conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Na primeira etapa é elaborada a questão norteadora. Esta é a fase mais importante da revisão, pois é onde se determina quais os estudos e os meios adotados para identificação e as informações coletadas de cada estudo selecionado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Na segunda etapa, é realizada a busca ou amostragem na literatura, propriamente relacionado à fase anterior. A busca deve ser ampla e diversificada nas bases de dados eletrônicas, busca manual em periódicos, as referências descritas nos estudos selecionados, o contato com pesquisadores e a utilização de material publicado e não publicado (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

É na terceira etapa onde é realizada a coleta dos dados a partir da seleção dos artigos. Para uma seleção criteriosamente é importante utilizar instrumentos capazes de assegurar uma pesquisa de qualidade onde os dados devem incluir definição, objetivos e metodologia.

A quarta etapa destina-se a fazer a análise crítica dos estudos selecionados. Nesta fase, os artigos selecionados são analisados observa-se a qualidade introdutória e metodológica, a importância das informações e a avaliação da qualidade dos estudos, é fundamental para a integridade científica da revisão integrativa.

Na quinta etapa, os resultados são discutidos, fazemos as interpretações e as comparações dos dados evidenciados nas análises dos artigos aos referenciais teóricos.



Artigo

Na última etapa, a revisão integrativa é apresentada de modo claro e objetivo, contemplando todas as fases anteriores onde o leitor possa avaliar todos os resultados da revisão integrativa.

Para nortear a presente revisão integrativa formulou-se a seguinte questão: Quais as medidas de prevenção e controle da tuberculose multirresistente?

O estudo será desenvolvido junto às bases de dados da Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a qual é a mais importante, e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Por se tratar de uma revisão integrativa da literatura, a população foi representada por publicações sobre a temática e a amostra é constituída pelos os documentos eletrônicos que atenderem aos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em qualquer período, no idioma português, disponíveis na íntegra na base de dados selecionada e que estiverem relacionados ao tema proposto.

Foram excluídas da amostra teses e dissertações, bem como artigos que não estavam disponíveis na íntegra, e publicados nos idiomas ingleses e espanhóis. Também foram excluídos cujos resumos encontraram-se indisponíveis e aqueles que não abordassem a temática proposta.

O levantamento das publicações será realizado a partir do cruzamento dos seguintes termos: “Tuberculose” e “Enfermagem”, separados pelo operador booleano AND. A escolha destes termos justificou-se pela recuperação de um maior quantitativo de artigos na base de dados.

Para coleta de dados dos artigos foi utilizado um instrumento específico composto pelos seguintes itens: título do artigo, autores, ano de publicação, nome do periódico, objetivos, metodologia e síntese do conhecimento divulgado no artigo.

Para a apresentação dos resultados, serão realizadas as seguintes etapas: identificação dos artigos que respondem à questão norteadora, e caracterização dos mesmos, por ano de publicação, tipo de metodologia adotada origem do estudo e desenho metodológico. Em seguida, é apresentada a revisão integrativa de forma descritiva, com intuito de possibilitar ao leitor uma avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada.



Artigo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização dos estudos

Dos artigos incluídos na revisão integrativa foram 05 artigos publicado no periódico Jornal Brasileiro de Pneumologia, 01 artigo na Revista Eletrônica de Enfermagem, 01 artigo no periódico Caderno de Saúde Pública e 01 no periódico Portal de Revista SES. Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa dos artigos avaliados, evidenciou-se na amostra: sete estudos de campo, um estudo de Revisão da literatura. Quatro dos artigos são de caráter qualitativo, três Documental/Retrospectivo e um Documental/Retrospectivo.

Constatou-se que a maioria dos estudos (quatro) é proveniente do sudeste brasileiro. Em relação ao ano de publicação, o primeiro estudo data de 2006 e o ultimo de 2014. No ano de 2015 e 2016 não houve nenhuma publicação.

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos na amostra da revisão integrativa

Nº	Título	Periódico	Autor(s)	Ano	Origem	Tipo de Estudo
1	Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Bastos et al	2012	Rio de Janeiro, RJ	Documental/Retrospectivo
2	Prevalência de Mycobacterium tuberculosis resistente em pacientes sob tratamento parcialmente intermitente ou sob tratamento diário	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Alvarez, Rodrigues e Viegas	2009	Brasília, DF	Descritivo/Qualitativo
3	Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Siqueira et al	2009	Rio de Janeiro, RJ	Descritivo/Qualitativo



Artigo

	Rio de Janeiro					
4	Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Micheletti et al	2014	Rio Grande do Sul, RS	Descritivo/Qualitativo
5	Caracterização clínico-epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de tuberculose resistente às drogas em João pessoa, PB	Revista Eletrônica de Enfermagem	Nogueira et al	2009	João Pessoa, PB	Documental/Retrospectivo
6	Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil	Caderno de Saúde Pública	Rozman, Augusto e Mauro	2007	Rio de Janeiro, RJ	Descritivo/Qualitativo
7	Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do Mycobacterium tuberculosis, em centro de referencia de doenças infecto-contagiosas de minas Gerais	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Souza, Antunes e Garcia	2006	Belo Horizonte, BH	Documental/Retrospectivo
8	A experiência Brasileira no controle da multidroga-resistencia	Portal de Revista SES	Melo, F, A, F	2010	São Paulo, SP	Documental/Retrospectivo

Fonte: Dados empíricos da pesquisa, João Pessoa, 2016



Artigo

Conforme o quadro acima no que diz respeito ao periódico de publicação do jornal Brasileiro de Pneumologia apresenta a maior produção com cinco artigos.

O estudo 01 teve como objetivo estimar a prevalência de resistência primária aos medicamentos do esquema básico de tratamento antituberculose em pacientes com tuberculose pulmonar virgens de tratamento sem fatores de risco conhecidos para resistência primária, e identificar os possíveis fatores associados a resistência medicamentosa, foram incluídos no estudo 29 pacientes. A prevalência de resistência primária geral foi de 16,3%. A prevalência geral de resistência à isoniazida e à estreptomicina foi, respectivamente, 9,6% e 9,1%, enquanto a prevalência de monorresistência à isoniazida e à estreptomicina foi de, respectivamente, 5,8% e 6,8%. A prevalência de resistência a dois ou mais fármacos foi de 3,8%, e a prevalência de tuberculose multirresistente foi de 0,5%. Não foram observadas associações estatisticamente significativas e resultados de teste de sensibilidade aos fármacos.

O estudo 2 objetivo comparar as taxas de prevalência de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes entre pacientes sob tratamento parcialmente intermitente e daqueles sob tratamento diário. Resultados: A prevalência da resistência primária como um todo no Distrito Federal e no restante do Brasil foi de 9,2% e 9,3% ($p = 0,94$), respectivamente. A prevalência de monorresistência foi de 6,6% e 6,9% ($p = 0,89$), respectivamente, e a de multirresistência, 1,0% e 1,2% ($p = 0,85$), respectivamente. A prevalência de resistência adquirida como um todo no Distrito Federal e no restante do Brasil foi de 15,8% e 26,8% ($p = 0,39$), respectivamente. A prevalência de monorresistência adquirida foi de 5,3% e 13,7% ($p = 0,33$), respectivamente, e a de multirresistência, 0,0% e 10,2% ($p = 0,16$), respectivamente.

O estudo 3 teve como objetivo geral Analisar as características clínicas e a evolução de um grupo de pacientes com culturas de escarro positivas para *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MR) e tratados em um centro de referência no município do Rio de Janeiro. teve como resultados: a média do número de tratamentos prévios foi de $2,3 \pm 0,9$. O tempo médio entre o diagnóstico inicial e o desenvolvimento de TBMR foi de $2 \pm 1,7$ anos.

Após dois anos do tratamento inicial para TBMR houve 2 abandonos, 8 óbitos, 18 curas e 22 falências. A análise bivariada mostrou que o comprometimento pulmonar bilateral e o padrão cavitário reduziram acentuadamente a chance de cura, com risco relativo de 1-0,6 (40%) e 1-0,7 (30%), respectivamente. Ao final do seguimento, houve 2 abandonos, 9 falências, 17 curas e 22 óbitos.



Artigo

O estudo 4 neste estudo o objetivo foi descrever a prevalência de tuberculose multirresistente (TBMR) em pacientes com tuberculose em uma importante cidade brasileira através do II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose, assim como as características sociais, demográficas e clínicas desses pacientes. Resultados: Foram incluídos 299 pacientes. Desses, 221 (73,9%) eram homens e 77 (27,3%) tinham história de tuberculose. A idade média foi de 36 anos. Dos 252 pacientes testados para HIV, 66 (26,2%) estavam infectados. A prevalência da TBMR na amostra geral foi de 4,7% (IC95%: 2,3-7,1); enquanto essa foi de 2,2% (IC95%: 0,3-4,2) nos pacientes virgens de tratamento e de 12,0% (IC 95%: 4,5-19,5) naqueles com história de tratamento antituberculose. A análise multivariada mostrou que história de tuberculose e maior tempo para o diagnóstico associaram-se a TBMR.

O estudo 5, Objetivou-se descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes que desenvolveram resistência aos tuberculostáticos, assistidos em hospital de referência em João Pessoa, PB. Os resultados revelaram que 77% dos casos encontravam-se na faixa etária de 36 a 55 anos; 72,5% do sexo masculino; 55% solteiro/separado; 77% possuíam baixa escolaridade; 64% renda familiar inferior a um salário mínimo. Quanto à caracterização clínica, 100% apresentavam forma clínica pulmonar e resistência a isoniazida; 73% resistentes a isoniazida, rifampicina e a uma terceira droga; 40% à pirazinamida. Além da resistência às drogas de primeira e segunda linha, observouse resistência a clofazimina, droga utilizada para tratamento de casos multirresistentes. Chama atenção, que 95% dos casos tinham história de tratamento anterior, sugerindo a necessidade de adoção de medidas que aumentem o rendimento das ações de controle da TB, em especial à implementação da supervisão terapêutica para casos sensíveis, evitando o aparecimento da resistência.

O estudo 6 teve como objetivo avaliar os padrões de sensibilidade de *Mycobacterium tuberculosis*, taxa de resistência e predispondo fatores entre os pacientes HIV+ EM SANTOS, São Vicente, Cubatão, Praia grande e Guarujá, São Paulo, Brasil. Nos resultados a resistência ocorreu em 57 pacientes (18,9%), como segue: 32 (10,6%) mostraram multirresistente tuberculosis (resistente a pelo menos rifampicina e Isoniazida); 4 (1,3%) eram resistentes a dois ou mais drogas; e 21 (7%) eram resistentes a um único medicamento. resistência adquirida foi observada em 70,1% dos casos.

O estudo 7 teve por objetivo estudar os fatores determinantes da multirresistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas tuberculostáticas em centro



Artigo

de referência de doenças infecto-contagiosas do Estado de Minas Gerais, Hospital Eduardo de Menezes. Durante o período de estudo, doze casos de tuberculose multirresistente foram identificados (3,83%). Na análise univariada, a tuberculose multirresistente foi mais comum no sexo masculino, em pacientes com baciloscopia de escarro positiva, pacientes com cavitações maiores que 4 cm de diâmetro e pacientes com um ou mais tratamentos prévios para tuberculose ($p = 0,10$). Após a análise multivariada somente o tratamento anterior para tuberculose permaneceu estatisticamente significativo ($p = 0,0374$), com *odds ratio* de 14,36 (1,96 - 176,46).

O estudo 8 o objetivo deste trabalho foi avaliar a evolução da resistência aos medicamentos, a emergência da resistência múltipla e como foi organizado o controle desta forma da doença. O resultado apresentou uma taxa de eficácia/efetividade de 94,6%-77,8%; a taxa de abandono foi de 13,7%; de falência 1,5%; troca por efeitos adversos 3,1%; e de mortalidade de 3,9%.⁷ Na década de 1990 e no início do novo milênio (1990-2002), estas taxas foram de 93,9%, 77,1%, 13,1%, 1,7%, 3,3% e 4,8%, respectivamente.⁸ Quanto ao E-3 de reserva, o rendimento foi baixo, com a taxa de eficácia/efetividade variando entre 57,5%-85,2% e 66,7%-84,7%.

Categorias Temáticas

Após realização de uma leitura minuciosa, escolha e seleção do conteúdo, nesta etapa prosseguiu-se com a categorização do estudo, as quais a seguir, serão apresentadas e discutidas a produção científica. Os estudos da amostra foram dispostos em duas categorias: (1) O perfil da Multirresistência e (2) O Controle da Multirresistência.

Perfil da Multirresistência

Evidenciou cerca de 75 pacientes com tuberculose pulmonar, onde foi encontrado resistência a pelo menos um fármaco em 10,6% dos casos de tuberculose pulmonar. A rotina atual de somente considerar necessária a cultura e o teste de sensibilidade aos fármacos em casos com fatores de risco, a elevada taxa de resistência primária em pacientes sem fatores de risco conhecido ou em pacientes provenientes de áreas com elevada taxa de incidência e de abandono deve ser motivo de reflexão pelas autoridades. (Bastos, et al, 2012, Estudo 1).



Artigo

O presente estudo mostrou uma alta prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar, sem fatores de risco conhecidos ou que fosse virgem de tratamento, sendo de grande importância a realização da cultura para M. tuberculosis e de testes de sensibilidade aos fármacos, sendo este método mais moderno. (BASTOS, et al, 2012, ESTUDO 1).

A resistência a múltiplas drogas é relacionada ao contato do microorganismo com estes fármacos, podendo ser classificada como primária ou adquirida, entendendo-se por ineficiência fatores ligados à eficácia das drogas e ao sistema de administração (ALVAREZ, RODRIGUES, VIEGAS, 2009, ESTUDO 2).

Evidenciamos neste estudo, fatores que interferem no tratamento, relacionados ao perfil dos pacientes estudados, como a prevalência da AIDS, alcoolismo e uso de drogas ilícitas (ALVAREZ, RODRIGUES, VIEGAS, 2009, ESTUDO 2).

Nesse estudo explica que a alta mortalidade e a evolução para tuberculose multirresistente são compreendidas pela impossibilidade de procurar ou de encontrar tratamento médico adequado, o abandono do tratamento de recidivas, muitas vezes ligados ao alcoolismo, condições socioeconômicas ruins e à coinfeção pelo HIV (SIQUEIRA, et al, 2009, ESTUDO 3).

Evidenciamos que uma das maiores incidências de TB e de TBMR no país a menor porcentagens de cura relatada devem está ligadas a maior gravidade dos casos, tendo uma associação entre internações e óbitos, embora as recidivas freqüentes que aconteceram no inicio do tratamento estão relacionadas às tomadas irregulares dos medicamentos, em que a cura se da com a manutenção de um significativo de bacilos persistentes que voltam a se desenvolver mais com a resistência. (SIQUEIRA, et al, 2009,ESTUDO 3).

O presente estudo mostra uma prevalência de 18,9% de pacientes com HIV resistentes às drogas antituberculosas, tendo a taxa de resistência primária esperada para os países em desenvolvimento de 15%.É de fundamental importância a intensificação das ações que visam à redução do abandono de tratamento nos doentes com co-infecção, onde é considerada uma elevada proporção de resistência secundária na região entre os pacientes HIV+ (ROZMAN, SANTO e ROSMAN, 2007, ESTUDO 6).

O diagnóstico de tuberculose multirresistente não só diminuiu as probabilidades de cura, como também aumenta o tempo do tratamento e a sua toxicidade, tendo o seu custo mas elevado, em cerca de 700 vezes, em comparação com esquemas usados na tuberculose multissensível (SOUZA, ANTUNES,GARCIA, 2006, ESTUDO 7).



Artigo

O tempo do aparecimento dos sintomas até a procura pelo atendimento médico varia de 30 semanas até nove semanas, tendo o maior tempo de início dos sintomas mais frequentes em pacientes com tuberculose multirresistentes diferente da tuberculose multissensível. Isto pode ser explicado pela própria evolução da doença resistente, com pacientes crônicos, história anterior de tratamento e abandono, maior demora pra procura do serviço médico, o que propícia a doença e sua propagação (SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006, ESTUDO 7).

Embora os inquéritos de prevalência da resistência tendo o estudo do perfil dos casos da resistência, possuem uma importante ferramenta para o monitoramento da qualidade dos serviços prestados pelo SUS através dos programas de controle da Tuberculose, permitindo uma melhor determinação e medidas adequadas ao seu efetivo enfrentamento (NOGUEIRA, et al, 2008, ESTUDO 5).

Fatores relacionados a detecção tardia da DR-TB é um aumento da transmissão para indivíduos em domicílio, em ambientes hospitalares, prisões ou abrigos, onde a cadeia de transmissão e contaminação leva a um maior problema de casos existentes de tuberculose, podendo aumentar para uma epidemia mundial (MICHELETTI, 2014, ESTUDO 4).

A história de sintomas de tuberculose foi investigada por meio de sintomas relacionados à hemoptise, dor torácica, onde 45% da amostra que foram identificados, os mais frequentes foram em pacientes com história de tratamento para tuberculose (MICHELETTI, 2014, ESTUDO 4).

Controle da Multirresistência

Em pacientes com tratamento para tuberculose multirresistente no período inicial de dois anos, teve um avanço pior e mais mortes em pacientes que apresentam lesão bilateral e cavitária, com o número de morte sete vezes maior nos doentes com lesão bilaterais, do que naqueles com lesão unilateral. Tendo o maior índice de tuberculose em mulheres e em pacientes mais jovens que tem mais sobrevividas. (SIQUEIRA et al., 2009, ESTUDO 3).

A gravidade das lesões pulmonares no iniciou do tratamento de TBMR foi mais importante que os fatores naturais de proteção, os pacientes que foram curados apresentaram logo um ganho de peso, tendo a piora do caso e a evolução para a morte



Artigo

eram anunciados pela perda gradativa do peso durante toda a evolução do paciente. (SIQUEIRA et al., 2009, ESTUDO 3).

Nesse estudo podemos observar a falência do tratamento, onde ela apresenta pela transmissão de TBMR a possibilidade de estar transmitindo para os familiares, os profissionais de saúde e para a população em geral (SIQUEIRA et al., 2009 ESTUDO 3)

O aumento a alta prevalência da TBMR primária é encontrada devido ao aumento da taxa de abandono ao tratamento observada nos últimos 10 anos, tendo associado ao retratamento e ao maior tempo para o seu diagnóstico, onde essas condições por sua vez representam as conseqüências do atraso do diagnóstico e da falta de tratamento imediato, tendo dificuldades na sua detecção da resistência aos fármacos antituberculose, mesmo após a implantação da estratégia do DOTS, em uma recente análise sobre a transmissão da tuberculose e o atraso em seu diagnóstico sugere que a duração desse atraso é o principal obstáculo para o controle da epidemia (MICHELETTI, 2014, ESTUDO 4).

Fatores relacionados à detecção tardia da DR-TB é um aumento da transmissão para indivíduos em domicílio, em ambientes hospitalares, prisões ou abrigos, onde a cadeia de transmissão e contaminação leva a um maior problema de casos existentes de tuberculose, podendo aumentar para uma epidemia mundial. (MICHELETTI, 2014, ESTUDO 4).

No presente estudo, em seus resultados mostraram que é preciso a conscientização sobre estratégias de controle da tuberculose para melhorar a situação da saúde na região dos profissionais de saúde, gestores e autoridades, aumentando uma cobertura de tratamento, reduzir a taxa de abandono tratamento, identificar estratégias para que ocorra o diagnóstico da DR-TB e da TBMR nas unidades básicas de saúde e nos hospitais (MICHELETTI, 2014, ESTUDO 4).

Dentro deste estudo a TBMR é entendida como resistente apresentada por aqueles indivíduos que desenvolvem resistência por mais de um fármaco, que é comprovada através de cultura e teste de sensibilidade (NOGUEIRA et al., 2008, ESTUDO 5).

A continuidade e evolução do tratamento do paciente acometido por Tuberculose, são beneficiados pela capacidade de compreensão sobre o estado de saúde do indivíduo, pela necessidade da realização correta do tratamento pelo tempo



Artigo

necessário e a importância da adoção de atitudes que contribuam para o restabelecimento da saúde (NOGUEIRA, et al, 2008, ESTUDO 5).

Um dos principais sintomas da doença, é a tosse produtiva, devendo ser realizado uma anamnese entre os pacientes tabagistas com suspeita de Tuberculose pulmonar, sensível ou resistente, por se enquadrarem nessa categoria, sendo fundamental a pesquisa de modificação nas características habituais destes sintomas (NOGUEIRA et al., 2008, ESTUDO 5).

O diagnóstico de tuberculose multirresistente não só diminuiu as probabilidades de cura, como também aumenta o tempo do tratamento e a sua toxicidade, tendo o seu custo mas elevado, em cerca de 700 vezes, em comparação com esquemas usados na tuberculose multissensível. Em relação ao número de tratamentos realizados anteriormente para tuberculose, os pacientes portadores de tuberculose multirresistentes apresentam dois ou mais tratamentos anteriores para tuberculose (SOUZA, ANTUNES, GARCIA, 2006, ESTUDO 7).

A maioria dos pacientes deste estudo já tinha realizados tratamento anterior, devido a isso, surgiu uma necessidade da implementação de medidas que aumentem o rendimento das ações de controle da tuberculose, a implementação da supervisão terapêutica para casos sensíveis evitando o aparecimento da resistência (NOGUEIRA et al., 2008, ESTUDO 5).

A tuberculose multidroga-resistente (MDR-TB),tem grande relação com a evolução da resistência primária e pós- primária,onde no seu tratamento foi introduzidos o esquema alternativo indicado para os casos de TBMR. Casos de TB super- resistentes (TB-XDR), com resistência a duas ou mais drogas. O esquema inicial seria o básico, indicado para os não tratados e o esquema aplicado em recidivas, desde que não sejam resistentes à Rifampicina e/ou Isoniazida, que são considerados os multirresistentes (MELO, FERNANDO, AUGUSTO, 2010, ESTUDO 8).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho permitiu evidenciar a resistência aos fármacos utilizados na tuberculose multirresistente segundo as publicações científicas.

Este estudo permitiu identificar duas categorias temáticas que foram: O perfil da Multirresistência e o Controle da Multirresistência, com essas categorias, foi possível



Artigo

observar a análise crítica dos dados conforme a utilização da medicação da forma correta, em apresentar os pacientes que fazem parte da resistência aos fármacos, aumento da taxa de abandono ao tratamento, a demora para o diagnóstico da doença sugerindo a necessidade de adoção de medidas que aumentem o rendimento das ações de controle da TB, em especial à implementação da supervisão terapêutica para casos sensíveis, evitando o aparecimento da resistência.

Desse modo, os fatores limitantes para o estudo em questão estão relacionados com o aumento da prevalência da tuberculose multirresistente e do aumento da resistência aos fármacos, as contribuições devem estabelecer a eficácia do tratamento com a cura, controle, detecção precoce, o abandono, a falência e o óbito, tentando garantir um bom programa de controle da tuberculose que possa alcançar pelo menos metade da cura.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, T. A. et al. Prevalência de Mycobacterium tuberculosis resistente em pacientes sob tratamento parcialmente Intermitente ou Sob tratamento Diário. **J Bras Pneumol**. 2009; 35(6): 555-560.

ARBEX, Marcos Abdo et.al. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em Situações especiais. Parte 2: Fármacos de segunda linha. **J. Brasil. Pneumol**, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Tratamento Supervisionado Diretamente Observado (TDO) da tuberculose na Atenção Básica**: protocolo de enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. **m Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Tuberculose Multirresistente: guia de Vigilância Epidemiológica**. Rio de Janeiro: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2014.



Artigo

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tuberculose no Brasil e no Mundo**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31109. Acesso em 20 de nov. 2012.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2014.

BRITO, et.al, **Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de Mycobacterium tuberculosis isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro**. 2004

DALCOMO, et.al, Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.41, p.34-42, 2007, Suplemento 1.

DALCOMO, **Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente**. RJ 2012; 21(1):55-59 .

HIJJAR, M. A. et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão**, RJ 2005; 14(4): 310-314.

KRITSKI, Afrânio Lineu. **Emergência de Tuberculose Resistente: renovado desafio**. 2010.

LOPES, Alberto Oliveira. **Tuberculose um Problema de Saúde Pública: Causas do Abandono do Tratamento**. São Paulo 29 de Maio de 2010 (BVS).

MENDES, K. D. S, SILVEIRA, R. C. C. P; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Text Context. Enferm**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p 758-64, out-dez. 2008.



Artigo

MELO, Fernando Augusto, et.al, Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. **Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. jan-fev, 2003.

ROCHA, Jorge Luiz, et al, Tuberculose multirresistente. Rev. Pulmão, RJ 2008; 17(1):27-32 27. SEISCENTOS et. al, Tuberculose Multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. **J. Brasil. Pneumol**, 1997

