UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL

ROBERTA STEFANELLO DE JESUS

RESISTÊNCIA AOS TUBERCULOSTÁTICOS EM UMA PRISÃO NO SUL DO BRASIL, 2013-2015

Porto Alegre
2016

ROBERTA STEFANELLO DE JESUS

RESISTÊNCIA AOS TUBERCULOSTÁTICOS EM UMA PRISÃO NO SUL DO BRASIL, 2013-2015

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do Certificado de Especialização em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Bordin

Porto Alegre

2016

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo incentivo e apoio ao longo de toda a minha trajetória acadêmica.

Ao professor Ronaldo, pela orientação e pelas contribuições neste trabalho.

À direção do Presídio Central de Porto Alegre, em especial ao Tenente-Coronel Marcelo Gayer Barboza, por ter permitido e incentivado a realização deste trabalho.

À querida tia Ita, pela disponibilidade em revisar o português do texto.

A todos os colegas do Setor de Tuberculose do Ambulatório do Presídio Central, em especial à Letícia, pelo apoio e amizade.

RESUMO

Introdução: A tuberculose constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, notadamente no sistema carcerário, onde a frequência de formas resistentes e multirresistentes encontra-se relacionada ao tratamento irregular e à detecção tardia dos casos de resistência. Objetivos: Descrever a frequência de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em pacientes do sistema penitenciário diagnosticados no Laboratório de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar do Presídio Central de Porto Alegre, no triênio 2013-2015. Métodos: Foram descritos os dados secundários relativos às amostras positivas à cultura submetidas ao teste de sensibilidade aos tuberculostáticos e às amostras positivas e resistentes à rifampicina no teste rápido molecular. Resultados: A prevalência de resistência foi de 9,2% no período, aumentando de 2,8%, em 2013, e 9,8%, em 2014, a 14,6%, em 2015. De acordo com os testes de sensibilidade, 50,0% dos pacientes era resistente à rifampicina, 60,4% à isoniazida, 6,3% ao etambutol e 39,6% à estreptomicina. Dos 51 casos identificados com resistência, a maioria era casos novos. Além disso, 26 (50,9%) foram resistentes a uma droga e 25 (49,1%) revelaram-se polirresistentes. Conclusão: observou-se um aumento da prevalência de resistência ao longo do período analisado, principalmente aos tuberculostáticos isoniazida, rifampicina e estreptomicina, em indivíduos sem histórico de tratamento prévio da doença.

Palavras-chave: Administração e Planejamento em Saúde, Políticas Públicas, Tuberculose, Prisões, Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de exames realizados, de pacientes positivos e resistentes aos tuberculostáticos, e prevalência de resistência aos tuberculostáticos entre os pacientes positivos.....19

Tabela 2. Descrição da amostra (n=51) segundo variáveis demográficas e relativas aos testes de resistência.....20

Tabela 3. Descrição dos casos diagnosticados com resistência aos tuberculostáticos na Unidade de Saúde do PCPA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.....29

Tabela 4. Nº de exames de diagnóstico de TB realizados no laboratório do PCPA, do nº de casos diagnosticados na unidade de saúde do presídio e do nº de casos de resistência aos tuberculostáticos nos anos de 2013, 2014 e 2015.....31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DEPEN	Departamento Penitenciário Nacional
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado
MDR	Tuberculose Multirresistente
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCPA	Presídio Central de Porto Alegre
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
SINAN	Sistema de Informação de Notificação de Agravos
SR	Sintomático Respiratório
SUSEPE	Superintendência dos Serviços Penitenciários
TB	Tuberculose
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TS	Teste de Sensibilidade
XDR-TB	Tuberculose Extensivamente Resistente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....8
2 CONTEXTO DO ESTUDO.....10
3 OBJETIVOS.....16
4 MÉTODOS.....17
5 RESULTADOS.....19
6 DISCUSSÃO.....21
7 CONCLUSÕES.....24
REFERÊNCIAS.....25
APÊNDICE A.....27
APÊNDICE B.....28
APÊNDICE C.....29
APÊNDICE D.....31

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) ainda é um sério problema de saúde no Brasil, que juntamente com outros 21 países de baixa e média renda, concentram em torno de 80% dos casos mundiais da doença (OMS, 2015). Entretanto, mesmo em países com baixa prevalência da TB na população em geral, esta se torna preocupante devido às taxas de mortalidade e morbidade, e também pelo surgimento de formas resistentes aos medicamentos, o que representa uma das principais ameaças para o controle da doença em todo o mundo.

A propagação da tuberculose está intimamente ligada às condições de vida da população, como pobreza, desnutrição, cuidados inadequados com a saúde, crescente urbanização, entre outros. Nesse cenário, a deterioração dos programas de controle da TB resultou em desafios no campo das doenças infecciosas, destacando-se o aumento da resistência aos fármacos existentes para tratamento da TB e a emergência das formas multirresistentes. Em função disso, alguns fatores são apontados como potencializadores da resistência aos tuberculostáticos no Brasil, como o alto índice de abandono ao tratamento, irregularidades do tratamento e a coinfecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

Neste sentido, a TB representa um importante problema de saúde pública nas unidades prisionais brasileiras, ocasionando altas taxas de mortalidade e apresentando índices de incidência superiores aos encontrados na população em geral. No cenário carcerário, o risco é ainda mais elevado de infecção e adoecimento por TB devido ao ambiente do confinamento, às condições estruturais das penitenciárias brasileiras e aos hábitos dos detentos que favorecem a disseminação da doença no interior das unidades prisionais.

A incidência de tuberculose é maior entre a população carcerária, pois mesmo antes da prisão, muitos detentos estão expostos a fatores de alto risco para a doença (DARA et al., 2015). Além disso, as penitenciárias oferecem fatores de risco adicionais para sua transmissão, como a superlotação, a pouca ventilação, as condições sanitárias inadequadas e o uso de drogas (SANCHEZ et al., 2007).

A população da prisão é considerada particularmente em alto risco de MDR-TB por causa das péssimas condições do encarceramento e da alta prevalência da TB nas prisões. Entretanto, pouco se sabe sobre a real magnitude da resistência aos tuberculostáticos dentro do sistema prisional em virtude dos escassos estudos sobre o tema e da limitação de recursos físicos e humanos que se constitui em obstáculo para a implementação de estratégias de controle da TB em grande parte das unidades prisionais brasileiras.

Em virtude das altas taxas de prevalência e incidência da tuberculose na população carcerária e do aumento expressivo de resistência aos fármacos para o tratamento da TB, além da emergência das formas multirresistentes, este estudo tem como objetivo descrever a resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em pacientes oriundos do sistema penitenciário diagnosticados no Laboratório de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar do Presídio Central de Porto Alegre (RS).

2 CONTEXTO DO ESTUDO

Apesar de todos os avanços na terapêutica para o tratamento das infecções causadas por micro-organismos, desde a Antiguidade, a tuberculose (TB) permanece como uma das principais doenças infectocontagiosas que acometem a humanidade. De acordo com o último relatório divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014 a TB causou a morte de 1,5 milhão de pessoas no mundo todo, 400 mil destas coinfectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Do total de casos, 54% dos casos de TB ocorreram na China, Índia, Indonésia, Nigéria e Paquistão e, entre os novos casos de TB, estima-se que 3,3% são de tuberculose multirresistente - MDR (OMS, 2015). Dentre os principais fatores associados com a persistência da TB, encontram-se o empobrecimento da população, o advento do HIV, a crescente urbanização, o aumento nas taxas de abandono dos medicamentos utilizados no tratamento e o aparecimento da resistência aos fármacos tuberculostáticos (BRASIL, 2007; 2011).

O Brasil faz parte do grupo dos 22 países de alta carga priorizados pela OMS, que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo, ocupando a 18ª posição em número absoluto de casos (OMS, 2015). No período de 2005 a 2014 foram diagnosticados cerca de 73 mil casos novos de tuberculose no país, sendo que em 2013 ocorreram 4.577 óbitos ocasionados por esta doença (BRASIL, 2015a).

Apesar do decréscimo das taxas de mortalidade de TB no Brasil, que diminuiu pela metade em comparação aos anos 1990, o Ministério da Saúde (MS) tem como uma de suas prioridades a estratégia de controle da tuberculose, o que se torna um desafio diante da associação desta doença com as inúmeras vulnerabilidades sociais presentes no país, dentre elas o aumento da pobreza, o crescimento populacional e as desigualdades sociais (BRASIL, 2011; 2015a).

Entretanto, a grande diversidade das condições epidemiológicas, sociais e demográficas no Brasil faz com que a incidência desta doença demonstre a realidade dos centros urbanos onde o problema é mais grave. Dentre as capitais brasileiras que apresentaram os maiores coeficientes de incidência de TB em 2014, destacam-se Porto Alegre, com 99,3 casos para cada 100 mil habitantes, Cuiabá com 98,7/100 mil hab. e Recife com 98/100 mil hab., apresentando valores superiores à média nacional que correspondeu a 33,5 casos para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2015a).

Peruhype et al. (2014) realizaram um estudo de série histórica de casos de TB em Porto Alegre, demonstrando que dezessete bairros da capital apresentaram taxas de prevalência acima de 79,2 casos/100 mil habitantes entre os anos de 2007 a 2011. Além disso, a capital gaúcha tem merecido destaque em relação às demais capitais brasileiras no que concerne às altas taxas de coinfecção TB-HIV, em torno de 30%, o que salienta a necessidade de ações conjuntas de prevenção e assistência a essas doenças.

Em relação ao sistema carcerário, a tuberculose (TB) nas prisões apresenta alta incidência, cerca de vinte vezes superior à população em geral e constitui um importante problema de saúde, especialmente nos países de alta e média endemicidade como o Brasil (BRASIL, 2011; DARA et al., 2015; SANCHEZ et al., 2007).

Segundo Dara et al. (2015) a frequência de formas resistentes e multirresistentes é também particularmente elevada nas prisões e está relacionada ao tratamento irregular e à detecção tardia dos casos de resistência. Entretanto, no Brasil a magnitude deste problema ainda é pouco conhecida, devido aos poucos estudos abrangendo a população carcerária e a ausência de programas de vigilância epidemiológica específicos para o monitoramento da doença em todos os estados brasileiros (SANCHEZ et al., 2007).

Em estudo de 2013, realizado no Complexo Penitenciário de Charqueadas-RS, verificou-se que entre os isolados bacterianos avaliados pelo teste de sensibilidade (TS), 15% apresentaram resistência a pelo menos um dos medicamentos, dos quais 89% foram resistentes apenas à isoniazida, um importante fármaco do esquema básico da TB (KÜHLEIS, 2013).

Nas prisões européias, a prevalência de TB é cerca de 17 vezes maior do que na população em geral e situação epidemiológica semelhante tem sido descrita em países do continente asiático e africano, como Bangladesh, Tailândia, Etiópia, além do Brasil, onde a prevalência de TB tem sido relatada até cerca de 64 vezes superior entre os detentos em comparação com a comunidade em geral (DARA et al., 2015).

A partir de 2007, a introdução da informação sobre a origem prisional na ficha de notificação de TB do Sistema de Informação de Notificação de Agravos (SINAN) possibilitou a primeira avaliação nacional a respeito da prevalência desta doença na população carcerária. Assim, a população prisional, que representa apenas 0,2% da população do país, contribuiu com 5% dos casos notificados no ano de 2008 (BRASIL, 2011). Além disso, um estudo em que a prevalência de TB foi avaliada através de inquérito radiológico em prisões do estado do Rio de Janeiro mostrou prevalências entre 4,6% e 8,6% na população já encarcerada e de 2,7% no momento do ingresso no sistema penitenciário (SANCHEZ et al., 2007).

Dentre os fatores que contribuem para a alta endemicidade da TB na população privada de liberdade encontram-se: alta prevalência de infecção pelo HIV, maior frequência de tratamento anterior para TB, uso de drogas ilícitas, antecedente frequente de encarceramento, celas superpopulosas, mal ventiladas e pouco iluminadas e a exposição frequente ao *M. Tuberculosis* em ambiente confinado (BRASIL, 2011; DARA et al., 2015).

O aparecimento de resistência a um ou mais medicamentos associada às cepas de *M. tuberculosis*, está diretamente relacionado ao uso inadequado dos medicamentos padronizados de primeira linha para o tratamento de casos de TB, o que representa uma das principais ameaças para o controle e a prevenção da doença em todo o mundo (BRASIL, 2007; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; DARA et al., 2015).

Os casos de MDR-TB (*multidrug resistant tuberculosis* ou tuberculose multirresistente) podem ser definidos, no Brasil, como dos indivíduos que apresentam a doença causada por cepas com resistência *in vitro* à rifampicina e isoniazida. Entretanto, quando a resistência envolve as medicações mais potentes, como a rifampicina e a isoniazida, são necessários outros esquemas terapêuticos alternativos para o seu controle, que usualmente apresentam uma taxa de cura menor, mais efeitos colaterais e o custo mais elevado (BRASIL, 2007).

A multirresistência é considerada um fenômeno biológico que é resultado principalmente de tratamentos inadequados quer por uso irregular de medicamentos, quer por esquemas de baixa potência (BRASIL, 2007; 2011). Em algumas regiões do mundo o número desses casos vem aumentando nos últimos anos e exige atenção, medidas locais mais efetivas para seu controle e o monitoramento constante das áreas endêmicas. São exemplos desse fato, hoje, países do Leste Europeu, além de Irã, Israel, China, e na América Latina, Argentina e Peru, além de países do continente africano como, por exemplo, Moçambique, que tem apresentado altas taxas de resistência aos tuberculostáticos (DARA et al., 2015).

Estudo realizado em Moçambique demonstrou que, das 641 cepas de *M. tuberculosis* analisadas, 58,3% (374) apresentaram resistência a pelo menos um tuberculostático e 43,7% (280) revelaram-se multirresistentes (PIRES et al., 2014).

Lourenço, Silva e Fonseca (2000) observaram alta taxa de resistência em isolados de pacientes oriundos de um sanatório penal masculino do Rio de Janeiro, quando comparada com as taxas encontradas para a população em geral. O estudo demonstrou ainda que a taxa de resistência foi de 17,2%, sendo que 3,4% dos isolados apresentaram multirresistência (LOURENÇO; SILVA; FONSECA, 2000).

A incidência dos casos de resistência tem crescido desde a introdução dos primeiros tratamentos com tuberculostáticos a partir de 1944. Já a emergência das formas multirresistentes está associada principalmente ao amplo uso da rifampicina a partir da década de 1970 (BRASIL, 2007; DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007).

Segundo Vareldzis et al. (1994), o aumento expressivo de casos de TB com cepas resistentes à rifampicina aponta para uma maior incidência de linhagens MDR, uma vez que, a resistência à rifampicina está associada a outros fármacos, principalmente a isoniazida. Portanto, a resistência à rifampicina pode ser utilizada como um marcador para a MDR-TB.

Em 2006, foram publicados os primeiros estudos revelando a chamada "XDR-TB" *(extensively drug-resistant tuberculosis)*, ou tuberculose extensivamente resistente, a partir de epidemia ocorrida em uma província da África do Sul. A letalidade deste tipo de resistência verificada foi de 98% dos pacientes infectados, com sobrevida de menos de um mês após o diagnóstico. As cepas predominantes nestes casos mostraram resistência à rifampicina, à isoniazida, à pirazinamida, ao etambutol, aos aminoglicosídeos (estreptomicina, canamicina e amicacina) e a todas as quinolonas testadas (BRASIL, 2007; 2008).

Através do inquérito desenvolvido pela OMS, sabe-se que formas de XDR-TB já foram identificadas em 37 países, incluindo Estados Unidos, Canadá, México, os países pertencentes ao G8 e o Brasil. Entretanto, estima-se que esta frequência seja ainda maior estendendo-se para outros países, devido à falta de serviços com infraestrutura apropriada para o diagnóstico (BRASIL, 2007).

Em relação ao impacto das cepas super-resistentes, os inquéritos epidemiológicos avaliados no país, demonstraram que do total de casos apresentados, o padrão de resistência revelou 95,9% de resistência adquirida e 4,1% de resistência primária, o que evidencia que o fenômeno da multirresistência no Brasil tem sido gerado principalmente por tratamentos anteriores inadequados (BRASIL, 2007).

Além disso, o desenvolvimento de resistência aos tuberculostáticos pode estar associado: (a) à seleção inapropriada do esquema terapêutico; (b) ao desconhecimento de um tratamento anterior; (c) à ignorância sobre a importância de esquemas padronizados; e, (d) aos erros de conduta, como a prescrição de um único fármaco para o tratamento da TB (BRASIL, 2008). A coinfecção TB/HIV também tem sido apontada como um fator de risco para o desenvolvimento da resistência aos tuberculostáticos (MARCH et al., 2000).

A oferta de cultura para micobactérias e testes de sensibilidade (TS) aos antimicrobianos nos laboratórios é de fundamental importância também, tanto quanto a definição de esquemas de tratamento eficazes para a TB (BRASIL, 2007; 2008).

De acordo com o último relatório sobre a situação da TB da OMS, o Brasil é um país de alta carga de TB, mas com baixa carga de MDR-TB, porém, o problema da resistência adquirida, que é aquela observada em indivíduos com história prévia de uso desses medicamentos, não deve ser desconsiderado (OMS, 2015). Além disso, no cenário mundial, a MDR-TB gera ameaças para a saúde pública e o seu controle representa um desafio.

O *Mycobacterium tuberculosis* é um patógeno de multiplicação lenta e que apresenta elevada taxa de mutantes resistentes. Dos quatro mecanismos conhecidos pelos quais se dá resistência bacteriana (conjugação, transformação, transdução e mutação), o *M. tuberculosis* adquire resistência aos fármacos apenas por mutação. A resistência à isoniazida está mais frequentemente associada à mutação observada no gene katG e, para resistência à rifampicina, no gene rpoB (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; KÜHLEIS, 2013).

O diagnóstico da TB resistente deve ser realizado através da cultura e do TS que pode ser feito para os fármacos de primeira linha e de segunda linha. Este último, no Brasil, é realizado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga no Rio de Janeiro (BRASIL 2007; 2008). O objetivo do TS é determinar se os micro-organismos presentes no paciente responderão ao tratamento com as drogas de primeira linha.

Em 2014 foi implantado em 92 municípios brasileiros o Teste Rápido Molecular para a Tuberculose (TRM-TB). Este teste além de possibilitar a identificação do material genético do *M. tuberculosis* presente na amostra de escarro em duas horas, também permite a detecção de mutações do gene rpoB, associadas com a resistência à rifampicina (BRASIL, 2015a; OMS, 2015). Logo, a implantação desse novo teste na atenção primária, possibilitou uma antecipação do diagnóstico da TB e da confirmação da resistência à rifampicina, que é um dos principais fármacos utilizados no esquema básico.

O tratamento da TB no Brasil para casos novos, sem tratamento anterior para TB e para os casos de retratamentos (recidivas ou retorno após abandono do tratamento) adota hoje o esquema básico e utiliza isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (BRASIL, 2011). A partir de 2009, introduziu-se o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico, devido à constatação do aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e da resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%), observadas a partir do II Inquérito Nacional de resistência aos fármacos antituberculose conduzido entre 2007 e 2008 (BRASIL, 2011).

Para os casos específicos de MDR são indicados esquemas especiais com drogas de segunda linha (alternativas), sob os cuidados de um sistema de Vigilância Epidemiológica da

MDR-TB, pois a transmissão de isolados de *M. tuberculosis* resistentes pode ter graves repercussões no controle da doença (BRASIL, 2008).

Apesar dos esforços dos Programas de Controle da Tuberculose em desenvolver ações que visem o controle da doença intramuros e extramuros, a otimização destas ações depende fundamentalmente de uma ação conjunta de todos os órgãos responsáveis, da melhoria das condições do ambiente de encarceramento e do acesso da população carcerária aos serviços de saúde (BRASIL, 2014; KÜHLEIS, 2013; SANCHEZ et al., 2007).

Neste contexto, estudos voltados para a obtenção de dados referentes ao perfil epidemiológico, transmissibilidade da doença, fatores de risco e perfil da resistência são fundamentais para auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento desta enfermidade, notadamente no ambiente prisional.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Descrever a frequência de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em pacientes oriundos do sistema penitenciário diagnosticados no Laboratório de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar do Presídio Central de Porto Alegre (RS), triênio 2013- 2015.

Objetivos Específicos

a) Descrever para quais tuberculostáticos do esquema básico esta resistência foi mais prevalente;

b) Identificar o perfil dos casos de resistência nesta população específica, sistematizando segundo casos novos (pacientes virgens de tratamento) ou casos de retratamento da TB (recidiva ou retorno após abandono do tratamento);

c) Sistematizar segundo faixa etária, cor da pele e coinfecção por HIV como doença associada os casos que apresentaram algum tipo de resistência aos tuberculostáticos.

4 MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um estudo observacional, do tipo transversal, que visa descrever os dados secundários do Laboratório de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar do Presídio Central de Porto Alegre (RS), no triênio 2013/2015.

O Presídio Central de Porto Alegre (PCPA) possui capacidade para 1900 apenados, mas concentra atualmente em torno de 5 mil detentos distribuídos entre 9 pavilhões.

O laboratório está localizado no interior do Presídio Central de Porto Alegre (PCPA), tendo sido implantado em 2009 pelo governo estadual em parceria com o Departamento Penitenciário Nacional (DEPEN), para a realização do diagnóstico dos pacientes com suspeita de tuberculose, oriundos predominantemente desta unidade prisional.

A escolha desta unidade prisional deve-se à presença de um laboratório para o diagnóstico da TB e de um serviço de saúde que é referência dentro do sistema penitenciário em tuberculose. Este presídio é caracterizado como uma casa de passagem, voltado a abrigar apenas presos provisórios, o que conflita com sua realidade atual, de superlotação.

Foram considerados como casos de resistência os indivíduos que apresentaram amostra de escarro com cultura positiva e, na sequência, para as quais foi realizado o teste de sensibilidade no Laboratório Central do Estado de Porto Alegre (LACEN) a algum dos seguintes fármacos: rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina. Respeitou-se o método padronizado e validado para a investigação da sensibilidade de *M. tuberculosis* às drogas antituberculose de primeira linha segundo as recomendações nacionais (BRASIL, 2008).

Além disso, também foram considerados casos de resistência à rifampicina aqueles pacientes diagnosticados através do TRM-TB implantado no Laboratório do PCPA desde agosto de 2014. Para isso, foram considerados resistentes à rifampicina os casos que apresentaram duas amostras de escarro com resistência detectada à rifampicina através do TRM-TB, segundo as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) (BRASIL, 2015).

Os isolados de bactérias multirresistentes (MDR-TB) identificados neste trabalho foram enviados do LACEN-RS para o Laboratório do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, no Rio de Janeiro, para a realização do teste de sensibilidade aos medicamentos de segunda linha.

Existem quatro tipos de resistência aos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose: (a) a monorresistência, que é o caso de resistência à apenas um medicamento

antituberculose; (b) a polirresistência, que é a resistência à mais de um medicamento antituberculose. Além disso, consideram-se no Brasil, (c) casos confirmados de MDR-TB, para fins de notificação e tratamento, aqueles casos que apresentem resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida (BRASIL, 2011). E, (d) são considerados casos de TB extensivamente resistente (XDR-TB) os casos de TB multirresistentes a uma fluorquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha, que não a estreptomicina (amicacina, canamicina e capreomicina).

Além disso, são considerados casos de resistência primária ou inicial, aquela detectada em indivíduos sem história prévia de tratamento antituberculose, ou seja, que foram infectados com bacilos já resistentes (BRASIL, 2007). Já a resistência secundária ou adquirida é considerada aquela detectada em indivíduos em uso de medicamentos antituberculose ou com história prévia de uso desses medicamentos por pelo menos 30 dias (BRASIL, 2007).

Segundo as recomendações do PNCT, a cultura com identificação da micobactéria e o teste de sensibilidade, independente do resultado da baciloscopia, está indicada para populações vulneráveis com maior risco de adoecimento por TB e consequente surgimento de cepas multirresistentes, como, por exemplo, a população privada de liberdade (BRASIL, 2008; 2015a).

Os dados secundários do Laboratório do PCPA (dados da cultura, teste de sensibilidade, dados do TRM-TB e histórico de tratamento do paciente, além das variáveis, idade, cor da pele e presença de coinfecção por HIV) foram coletados a partir dos livros de registro do laboratório e do setor de tuberculose da unidade. Todos os casos positivos que apresentaram resistência à rifampicina através do TRM-TB e de cultura positiva para *M. tuberculosis* com teste de sensibilidade, foram inseridos em um banco de dados e analisados através do programa SPSS.

Por empregar dados secundários, este trabalho não demandou encaminhamento para Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, o projeto de pesquisa foi encaminhado para autorização (Apêndice A) da Direção Administrativa do Presídio Central de Porto Alegre (PCPA).

5 RESULTADOS

Durante o período analisado foram realizados 10.118 exames de tuberculose[1]. No total, foram identificados 553 pacientes com a doença, 180, em 2013, 174, em 2014, e 199, em 2015. A prevalência de resistência aos tuberculostáticos entre os pacientes diagnosticados com a doença foi de 9,2% no período, aumentando de 2,8%, em 2013, e 9,8%, em 2014, a 14,6%, em 2015 (tabela 1).

Tabela 1. Número de exames realizados, de pacientes positivos e resistentes aos tuberculostáticos, e prevalência de resistência aos tuberculostáticos entre os pacientes positivos.

Ano	Exames realizados[1]	Pacientes positivos para tuberculose[2]	Pacientes com resistência aos tuberculostáticos[2]	Prevalência de resistência aos tuberculostáticos entre pacientes positivos para tuberculose[2]
2013	2.835	180	5	2,8%
2014	3.775	174	17	9,8%
2015	3.508	199	29	14,6%
Total	**10.118**	**553**	**51**	**9,2%**

[1]Unidade de análise = exames.
[2]Unidade de análise = pacientes.

Os pacientes com resistência aos tuberculostáticos de primeira linha tinham uma mediana de idade de 31 anos (intervalo interquartílico de 24 a 38 anos). Os casos foram caracterizados como sendo, em sua maioria, novos (virgens de tratamento) e 28 (54,9%) eram de cor branca. Dentre os pacientes com resistência aos tuberculostáticos que realizaram exame para HIV, 41,2% era positivo. De acordo com os testes de sensibilidade realizados, 50,0% dos pacientes com algum tipo de resistência a tuberculostáticos de primeira linha era resistente à rifampicina, 60,4% à isoniazida, 6,3% a etambutol e 39,6% à estreptomicina (tabela 2). Dos 51 casos identificados com resistência aos tuberculostáticos, 26 (50,9%) foram resistentes a uma droga e 25 (49,1%) revelaram-se polirresistentes. Destes, 14 (56%) eram pacientes com tratamento prévio para tuberculose. Além disso, 23 (45,1%) dos 25 casos de polirresistência eram multirresistentes.

[1] Alguns pacientes realizaram mais de um exame. A forma como o banco de dados analisado foi elaborado não permite saber quantos exames cada paciente realizou. Portanto, optamos por não apresentar uma análise de prevalência de tuberculose para esta população.

Identificou-se apenas um paciente com resistência à ofloxacina, um fármaco de 2ª linha. No teste rápido molecular para tuberculose (TRM), um teste que detecta a resistência à rifampicina com 95% de sensibilidade, 60% dos pacientes apresentaram resistência a essa droga (tabela 2).

Tabela 2. Descrição da amostra (n=51) segundo variáveis demográficas e relativas aos testes de sensibilidade.

Variáveis	**n (%)**
Idade (anos)[1]	31 (24-38)
Cor da pele	
Branca	28 (54,9%)
Negra	12 (23,5%)
Parda	11 (21,6%)
Tipo de entrada	
Caso novo	27 (52,9%)
Retorno após abandono de tratamento	9 (17,6%)
Recidiva após cura	15 (29,4%)
Teste rápido para HIV[2]	
Reagente	14(41,2%)
Não reagente	20 (58,8%)
Teste de sensibilidade para Rifampicina[2]	
Resistente	24 (50,0%)
Sensível	24 (50,0%)
Teste rápido molecular para Rifampicina[2]	
Resistente	18 (60,0%)
Sensível	10 (33,3%)
Não detectada bactéria na amostra	3 (6,7%)
Teste de sensibilidade para Isoniazida[2]	
Resistente	29 (60,4%)
Sensível	19 (39,6%)
Teste de sensibilidade para Etambutol[2]	
Resistente	3 (6,3%)
Sensível	45 (93,7%)
Teste de sensibilidade para Estreptomicina[2]	
Resistente	19 (39,6%)
Sensível	29 (60,4%)

[1]Mediana (Intervalo Interquartílico).
[2]Os totais podem diferir devido à não realização de testes em alguns pacientes.

6 DISCUSSÃO

A prevalência de resistência encontrada neste estudo foi de 9,2%, apresentando um aumento de 2,8% em 2013, para 9,8% em 2014 e 14,6% em 2015, que poderia estar associado com a implantação do TRM-TB no laboratório do PCPA, a partir de 2014, teste que consiste na detecção da principal mutação associada ao gene de resistência à rifampicina, configurando assim um diagnóstico mais rápido da resistência, principalmente para as populações com alta prevalência de tuberculose e em situação de maior vulnerabilidade social, como a população privada de liberdade.

Em estudo realizado em Moçambique, país com elevadas taxas de tuberculose, 58,3% das cepas de *M. tuberculosis* analisadas apresentaram resistência a pelo menos um tuberculostático e 43,7% revelaram-se multirresistentes (PIRES et al., 2014).

Além disso, o que pode ter influenciado neste aumento do número de casos de TB resistente no local do presente estudo foi a busca ativa de sintomáticos respiratórios (SR) quando ingressam no sistema prisional, dos já encarcerados e dos comunicantes dos casos diagnosticados com a doença, bem como a oferta da cultura com realização do teste de sensibilidade para todos os apenados da unidade prisional.

Dos pacientes diagnosticados com TB resistente, 28 (54,9%) se autodeclararam brancos, tinham uma mediana de idade de 31 anos e apresentaram a forma pulmonar da doença. De acordo com o boletim epidemiológico de 2012, do Ministério da Saúde, 91,4% dos casos de TB em população privada de liberdade, no país, foram de pacientes do sexo masculino, na faixa etária dos 35 aos 64 anos e apenas 34,7% se declararam “brancos” (BRASIL, 2012).

Em estudo realizado por Pereira et al. (2013), 80,4% dos casos identificados com TB em uma penitenciária do Sul do Brasil eram da cor branca. O Brasil apresenta uma população ricamente miscigenada, entretanto, o estado do Rio Grande do Sul foi colonizado predominantemente por imigrantes europeus, como, por exemplo, italianos e alemães, o que explicaria uma maior concentração de indivíduos de cor branca encontrados no presente estudo.

Quanto ao diagnóstico da coinfecção TB-HIV, 66,7% dos casos tiveram testagem realizada, o que corresponde a um percentual de coinfecção TB-HIV para os pacientes que apresentaram algum tipo de resistência de 41,2%, próximo ao percentual de Porto Alegre, onde a prevalência de coinfecção é superior a 30%, de modo que a TB constitui a principal causa de óbito dos pacientes com HIV (BRASIL, 2012). Entretanto, a baixa realização do

teste verificada neste estudo, demonstra que a recomendação nacional para testagem de HIV em 100% dos casos diagnosticados de TB ainda não foi alcançada na referida unidade de saúde prisional.

Os resultados do presente estudo mostram que a monorresistência de *M. tuberculosis* à rifampicina (13,7%), isoniazida (7,8%) e estreptomicina (25,5%) foi mais comum em amostras provenientes de casos novos (virgens de tratamento). Por outro lado, a maioria dos casos de polirresistência era de pacientes já submetidos previamente ao tratamento da TB – suspeita de recidiva ou com histórico de abandono.

Natal et al. (2003) demonstraram que o principal fator relacionado com a resistência aos tuberculostáticos em doentes imunocompetentes foi o histórico de tratamento prévio para TB.

Avaliando-se os dados do II Inquérito Brasileiro de Resistência aos Tuberculostáticos, realizado no período de 2007-2008, envolvendo 4.421 pacientes, a taxa de MDR-TB adquirida foi de 7,5%. Para a monorresistência adquirida à isoniazida foi de 15,3% e à rifampicina, de 8% (BRASIL, 2007). No presente estudo, 25,5% dos casos foram de MDR-TB secundária, sendo 7,8% para monorresistência à rifampicina e 5,8% para isoniazida.

A falência terapêutica, a baixa adesão ao tratamento e as mutações espontâneas em cepas de *M. tuberculosis* provavelmente desempenharam um papel importante no surgimento da TB multirresistente. Isso poderia explicar por que o número de casos de TB multirresistente nesta unidade prisional foi maior entre os pacientes previamente tratados. Além disso, o estudo mostra que são necessários mais esforços para assegurar o diagnóstico rápido de TB multirresistente.

A multirresistência é uma preocupação mundial, uma vez que neste caso, as taxas de cura são menores, o tratamento é menos eficaz e apresenta mais efeitos colaterais, com um custo mais elevado.

Uma das estratégias do MS para o controle da doença é o tratamento supervisionado, reduzindo-se assim, o abandono e elevando-se as taxas de cura, o que interfere, portanto na transmissão e no desenvolvimento de resistência aos tuberculostáticos (BRASIL, 2011).

O elevado número de casos transferidos de uma unidade prisional para outra facilita o abandono ao tratamento, que pode levar ao surgimento de formas resistentes, além da possibilidade de transmissão da doença (BRASIL, 2011). Logo, o tratamento irregular poderia ser uma das causas associadas ao aumento da resistência nas prisões.

Com o intuito de fortalecer o diagnóstico da TB no Brasil, o MS em 2014 disponibilizou o TRM-TB capaz de detectar a presença do bacilo causador da doença em duas

horas e também identificar a resistência à rifampicina (BRASIL, 2015). Como a monorresistência à rifampicina é relativamente rara e sua detecção serve como um marcador para MDR-TB, com esse teste é possível agilizar o diagnóstico da TB e da resistência a este fármaco no nível primário de assistência à saúde, possibilitando o rápido encaminhamento do paciente com TB resistente para a referência secundária (BRASIL, 2014).

Como limitação do presente estudo pode-se citar a dificuldade de se obter informações completas sobre os pacientes, uma vez que os dados encontram-se disponibilizados em diferentes livros de registro. Outra limitação em relação à coinfecção TB/HIV foi que nem todos os pacientes diagnosticados com TB aceitaram realizar o teste rápido para HIV, portanto este dado não se encontrava disponível para acesso.

7 CONCLUSÕES

A emergência da resistência bacteriana aos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose e em particular a MDR-TB tornaram-se um dos maiores problemas de saúde pública em vários países, incluindo o Brasil. Essa resistência é também um grande obstáculo para o controle efetivo da doença, principalmente em países com elevada prevalência do HIV.

Além disso, a TB é uma doença que afeta principalmente populações em situação de maior vulnerabilidade social, como a população privada de liberdade. As precárias condições do ambiente carcerário, como a superlotação das celas, a falta de iluminação solar, a pouca ventilação, as péssimas condições de higiene e a dificuldade de acesso à assistência à saúde podem favorecer a transmissão do bacilo nestes locais para toda a comunidade em contato com a população confinada (por exemplo: familiares, profissionais da segurança e da saúde). Logo, a TB permanece fortemente endêmica no ambiente prisional.

No Brasil, a dimensão do problema da resistência aos tuberculostáticos no sistema carcerário ainda é pouco conhecida, portanto, estes dados mostram-se relevantes no contexto da saúde pública para fortalecer os Programas de Controle da Tuberculose com o intuito de intensificar a detecção de casos de TB resistente e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento dentro das unidades prisionais.

REFERÊNCIAS

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias** - 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

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. Boletim Epidemiológico. **Especial Tuberculose**. Brasília. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. V. 43, 2012.

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

BRASIL. Boletim Epidemiológico **O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios.** Brasília. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. V. 45, n. 2, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Ofício circular Nº 05/2015/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.** Estabelece o modelo de Procedimento Operacional Padrão para a realização do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Brasília, 12 de março de 2015.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, Supl. 1, p. 34-42, 2007.

DARA, M. et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. **Int J Infect Dis**, Hamilton, v. 32, p. 111-117, 2015.

KÜHLEIS, D. C. **Epidemiologia da tuberculose em uma penitenciária do Rio Grande do Sul**. 2013. 124 fl. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

LOURENÇO, M. C. S.; SILVA, M. G.; FONSECA, L. S. Multidrug-resistant tuberculosis among male inmates in Rio de Janeiro. **Braz J Microbiol**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 17-19, 2000.

MARCH, F. et al. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. **AIDS**, Londres, v. 14, n. 15, p. 525-535, 2000.

NATAL, S. et al. Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1277-1281, 2003.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Global tuberculosis report 2015.** Geneva, 2015: World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/globalreport/en>. Acesso em: 20 dez. 2015.

PEREIRA, C. C. et al. Prevalência de Sintomáticos Respiratórios e Tuberculose Ativa em uma penitenciária do Sul do Brasil. **Rev Epidemiol Control Infect**, Santa Cruz do Sul, v. 3, n. 3, p. 99-104, 2013.

PERUHYPE, R. C. et al. Distribuição da tuberculose em Porto Alegre: análise da magnitude e coinfecção tuberculose-HIV. **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 1035-1043.

PIRES, G. M. et al. Resistência de *Mycobacterium Tuberculosis* aos tuberculostáticos em Moçambique. **J Bras Pneumol**, Brasília, v. 40, n. 2, p. 143-147, 2014.

SANCHEZ, A. R. et al. A tuberculose nas prisões do Rio de Janeiro, Brasil: uma urgência de saúde pública. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 545-552, mar, 2007.

VARELDZIS, B. P. et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization Recommendations. **Int J Tuberc Lung Dis,** Paris, v. 75, n. 1, p. 1-7, 1994.

APÊNDICE A – SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA NO PRESÍDIO CENTRAL DE PORTO ALEGRE-RS

Porto Alegre, 07 de janeiro de 2016

Prezado Diretor:

Eu, Roberta Stefanello de Jesus, Farmacêutica-Bioquímica contratada da Susepe, lotada nesta unidade prisional, venho solicitar autorização para realizar um projeto de pesquisa junto ao Laboratório de Diagnóstico da Tuberculose deste presídio. A pesquisa se configura como trabalho de conclusão do Curso de Pós-Graduação – Especialização em Saúde Pública, que estou cursando no Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O estudo terá como objetivo descrever a frequência e o perfil da resistência aos tuberculostáticos nas amostras dos pacientes diagnosticados com tuberculose no Presídio Central de Porto Alegre e será orientado pelo Prof. Dr. Ronaldo Bordin.

Atenciosamente,

Roberta Stefanello de Jesus

Ilmo. Sr.
Tenente-Coronel Marcelo Gayer Barboza
MD. Diretor do Presídio Central de Porto Alegre

APÊNDICE B – QUADRO COM A DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS E DOS CÓDIGOS UTILIZADOS NO PREENCHIMENTO DA TABELA 3

Variável	Descrição	Tipo de medida
Coinfecção	Coinfecção por HIV	HIV + = 1 HIV - = 2 NR = teste não realizado
TRM-TB	Teste rápido molecular para tuberculose	5 = resistência à rifampicina NR = teste não realizado
TSR	Teste de sensibilidade à rifampicina	1 = resistência à rifampicina NR = teste não realizado
TSH	Teste de sensibilidade à isoniazida	2 = resistência à isoniazida NR = teste não realizado
TSE	Teste de sensibilidade ao etambutol	3 = resistência ao etambutol NR = teste não realizado
TSES	Teste de sensibilidade à estreptomicina	4 = resistência à estreptomicina NR = teste não realizado
Entrada	Tipo de entrada	CN = caso novo RA = retorno após abandono RR = recidiva após cura

APÊNDICE C - TABELA 3

Tabela 3. Descrição dos casos diagnosticados com resistência aos tuberculostáticos na Unidade de Saúde do PCPA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2015.

Paciente	Idade	Cor da pele	Coinfecção	TRM-TB	TSR	TSH	TSE	TSES	Entrada
P1	38	Parda	1	NR	1				CN
P2	76	Branca	2	NR		2			CN
P3	54	Negra	1	NR	1	2			RR
P4	42	Branca	2	NR				4	CN
P5	24	Branca	NR	NR				4	CN
P6	50	Branca	2	NR	1	2			CN
P7	55	Branca	1	NR		2		4	CN
P8	31	Branca	NR	NR	1	2			RR
P9	22	Branca	NR	NR	1	2			RA
P10	18	Parda	NR	NR	1	2			CN
P11	32	Parda	2	NR	1	2			CN
P12	32	Negra	NR	NR	1	2			RR
P13	28	Branca	NR	NR	1	2			RA
P14	35	Negra	1	NR	1	2	3		RA
P15	22	Branca	NR	NR	1	2			RA
P16	33	Branca	1	NR	1	2			RA
P17	21	Parda	2	NR				4	CN
P18	20	Branca	2	NR	1	2	3		CN
P19	18	Branca	NR	NR				4	RR
P20	42	Negra	1	NR				4	RR
P21	19	Negra	NR			2			RA
P22	38	Branca	2			2			RR
P23	26	Branca	2	5	1	2			CN
P24	30	Parda	2	NR	1	2			CN
P25	34	Parda	2	5	NR	NR	NR	NR	RR
P26	30	Negra	1	5	NR	NR	NR	NR	RR
P27	34	Parda	NR	NR	1	2	NR	NR	RR
P28	27	Parda	2	5	NR	NR	NR	NR	CN
P29	30	Negra	1	5					CN
P30	48	Branca	1	5	1	2		4	CN
P31	35	Negra	1	5	1	2			RR
P32	54	Branca	1		1	2			RR
P33	24	Branca	NR	5					CN
P34	39	Branca	2	5	1	2			RR
P35	31	Branca	NR			2		4	CN
P36	38	Parda	1					4	CN
P37	22	Negra	2		1	2	3	4	RA
P38	61	Branca	NR					4	CN
P39	23	Branca	2	5	1	2			CN
P40	51	Branca	1	5					CN

P41	19	Branca		2	5	1	2	4	CN
P42	23	Branca		2	5	1			RR
P43	20	Parda		2				4	CN
P44	26	Branca		2	5				RA
P45	27	Negra	NR					4	CN
P46	36	Negra		2				4	RR
P47	27	Parda	NR					4	CN
P48	24	Negra	NR					4	CN
P49	32	Branca	NR					4	CN
P50	43	Branca		2			2	4	RA
P51	37	Branca		1			2		RR

APÊNDICE D – TABELA 4

Tabela 4. Nº de exames de diagnóstico de TB realizados no laboratório do PCPA, do nº de casos diagnosticados na unidade de saúde do presídio e do nº de casos de resistência aos tuberculostáticos nos anos de 2013, 2014 e 2015.

Ano	Nº de exames de diagnóstico de TB realizados	Nº de casos positivos de TB	Nº de casos de resistência aos tuberculostáticos
2013	2835	180	5
2014	3775	174	17
2015	3508	199	29
Total	**10118**	**553**	**51**