



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**PEDRO MORIM SOUTO MAIOR**

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* NO ESTADO DA PARAÍBA.**

**CAMPINA GRANDE  
Dezembro de 2022**

PEDRO MORIM SOUTO MAIOR

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* NO ESTADO DA PARAÍBA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Saúde.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maricelma Ribeiro Moraes.

**CAMPINA GRANDE**

**2022**

M227p Maior, Pedro Morim Souto.  
Perfil de resistência antimicrobiana de cepas de  
*Mycobacterium tuberculosis* no estado da Paraíba  
[manuscrito] / Pedro Morim Souto Maior. - 2022.  
52 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Maricelma Ribeiro Morais ,  
Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Tuberculose . 2. *Mycobacterium tuberculosis* . 3.  
Resistência antimicrobiana. I. Título

21. ed. CDD 616.995

PEDRO MORIM SOUTO MAIOR

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* NO ESTADO DA PARAÍBA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Área de concentração: Saúde

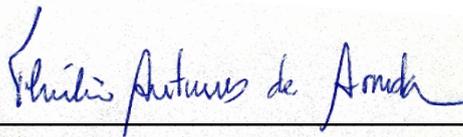
Aprovada em: 02 / 12 / 2022 .

**BANCA EXAMINADORA**



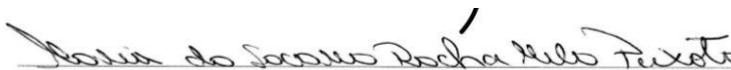
---

Profa. Dra. Maricelma Ribeiro Moraes (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Dr. Thulio de Antunes Arruda  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Profa. Dra. Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar a DEUS, por me conceder a vida, por me dar saúde e determinação para a conclusão do curso.

A minha filha Maria Isabella, meu amor maior, maior fonte de motivação e inspiração TE AMO MUITO!!!

Aos meus pais José Arnóbio e Anilde por não pouparem esforços para me ajudar em todos os momentos da minha vida, por me apoiarem sempre. Amo vocês!

Aos meus tios Maciel e Alaíde que me acolheram tão bem em Campina Grande durante esses 5 anos do curso.

Aos meus amigos que fiz durante o curso Walisson de Medeiros, Misael de Azevedo, Rayane Cibele, Karen Penaforte, Jessé de Oliveira, Yasmim Vilarim, Analara Cordeiro e Esdras Mathias.

A professora Maricelma Ribeiro Moraes, por ter sido minha orientadora e ter desempenhando essa função com bastante empenho e dedicação.

Ao professor Thúlio Antunes de Arruda e a professora Maria do Socorro Rocha Mello Peixoto, por terem aceitado o convite em participar da minha banca

Ao LACEN-PB nas pessoas de Bergson, Mateus e Rhayner que disponibilizaram os dados para a elaboração desse trabalho e tirando todas as dúvidas no decorrer do mesmo, sem os quais esse trabalho não seria possível .

## RESUMO

A tuberculose, doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT), por ser considerada uma doença negligenciada e relacionada a condições de pobreza e aglomerações de pessoas em situações de vulnerabilidade, afeta a população independente das suas características sociodemográficas. Um dos grandes problemas da tuberculose está no seu fácil contágio e disseminação. O diagnóstico precoce constitui uma ferramenta de grande importância para seu controle e cura. Nessa perspectiva, o laboratório de análises clínicas e o profissional farmacêutico são essenciais para a confirmação e controle da doença. Os principais testes diagnósticos incluem a baciloscopia, a cultura e os testes de sensibilidade da bactéria aos antimicrobianos (TSA). Pois a partir destes se consegue uma terapia de maior eficiência. O objetivo deste estudo foi avaliar o quantitativo de culturas positivas para MT e o seu perfil de resistência aos antimicrobianos rotineiramente utilizados no controle da doença. Trata-se de uma pesquisa documental, com abordagem quantitativa e descritiva, que aconteceu no período de janeiro de 2020 a outubro de 2022. Os dados foram coletados a partir de arquivos do Laboratório de Saúde Pública da Paraíba (LACEN-PB) os quais eram armazenados no gerenciador de ambiente laboratorial (GAL) e a amostra foi composta por 1.773 culturas e 754 TSA. Observou-se que dentre as 1.773 culturas realizadas, 570 (32,1%) foram positivas para MT, 1.022 (57,6%) foram negativas e 181 (10,2%) inconclusivas. No tocante aos 754 TSA testes de sensibilidades aos antimicrobianos, constatou-se que a Estreptomicina foi o antimicrobiano com maior número de cepas de MT resistentes, 377 cepas (49,74%). Em segundo lugar de maior índice de cepas resistentes esteve o Etambutol, 152 cepas (20,05%), seguido pela Isoniazida, com 111 cepas (14,64%). Observou-se que a Rifampicina foi o antimicrobiano com menor índice de cepas resistentes, 58 cepas (7,65%). Um fato de muita preocupação foi observado com as cepas que apresentaram multirresistência aos quatro antimicrobianos testados, perfazendo o total de 27 cepas (3,56%). Observou-se que a multirresistência foi crescente ao longo dos 3 anos estudados. Conclui-se que a quantidade de culturas positivas ainda é elevada. A resistência a estreptomicina aponta para a sua baixa eficiência, o que pode ser acarretado pelo seu uso exacerbado. Sugere-se que a rifampicina seja o antimicrobiano utilizado em casos onde o TSA não possa ser realizado. A análise dos resultados permite identificar uma tendência crescente do surgimento de cepas multirresistentes aos antimicrobianos comumente utilizados no tratamento da TB representando um grave problema de saúde pública.

**Palavras-chave:** tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; resistência antimicrobiana.

## ABSTRACT

Tuberculosis, a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MT), as it is considered a neglected disease and related to conditions of poverty and crowds of people in vulnerable situations, affects the population regardless of their sociodemographic characteristics. One of the great problems of tuberculosis is its easy contagion and dissemination. Early diagnosis is a very important tool for its control and cure. In this perspective, the clinical analysis laboratory and the pharmaceutical professional are essential for the confirmation and control of the disease. The main diagnostic tests include sputum smear microscopy, culture, and bacterial antimicrobial susceptibility (ADT) tests. Because from these you get a therapy of greater efficiency. The aim of this study was to evaluate the number of positive cultures for MT and their profile of resistance to antimicrobials routinely used to control the disease. This is a documentary research, with a quantitative and descriptive approach, which took place from January 2020 to October 2022. Data were collected from files of the Public Health Laboratory of Paraíba (LACEN-PB), which were stored in the laboratory environment manager (GAL) and the sample consisted of 1,773 cultures and 754 TSA. It was observed that among the 1,773 cultures performed, 570 (32.1%) were positive for MT, 1,022 (57.6%) were negative and 181 (10.2%) were inconclusive. With regard to the 754 TSA antimicrobial susceptibility tests, it was found that Streptomycin was the antimicrobial with the highest number of resistant MT strains, 377 strains (49.74%). In second place with the highest rate of resistant strains was Ethambutol, 152 strains (20.05%), followed by Isoniazid, with 111 strains (14.64%). It was observed that Rifampicin was the antimicrobial with the lowest rate of resistant strains, 58 strains (7.65%). A fact of great concern was observed with the strains that showed multidrug resistance to the four tested antimicrobials, making a total of 27 strains (3.56%). It was observed that multidrug resistance increased over the 3 years studied. It is concluded that the amount of positive cultures is still high. Resistance to streptomycin points to its low efficiency, which can be caused by its exacerbated use. It is suggested that rifampicin is the antimicrobial used in cases where TSA cannot be performed. The analysis of the results makes it possible to identify a growing tendency towards the emergence of strains that are multiresistant to the antimicrobials commonly used in the treatment of TB, representing a serious public health problem.

**Keywords:** tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; antimicrobial resistance.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Índices de abandono e cura da TB em alguns municípios da Paraíba entre os anos de 2017 a 2020.....	19
<b>Figura 2</b> - Porcentagem de casos confirmados de tuberculose no Nordeste brasileiro nos anos de 2017 a 2021 .....	24
<b>Figura 3</b> - Casos confirmados de TB no Estado da Paraíba nos anos de 2017 a 2021 .....	25
<b>Figura 4:</b> Casos de TB/100.000 habitantes em alguns municípios paraibanos nos anos de 2017 a 2021 .....	27
<b>Figura 5</b> - Taxa de Mortalidade/100 mil habitantes de Tuberculose na Paraíba entre os anos de 2017 a 2021 .....	28
<b>Figura 6</b> – Culturas para TB realizadas no LACEN-PB no período de Janeiro de 2020 a Outubro de 2022.....	34
<b>Figura 7</b> – Quantitativo de casos de TB no Estado da Paraíba entre os anos de 2020 a 2022 .....	36
<b>Figura 8</b> – Testes de sensibilidade de MT frente aos antimicrobianos testados entre os anos de 2020 a 2022.....	40
<b>Figura 9</b> – Número de cepas de TB multirresistentes aos antimicrobianos testados no LACEN-PB no período de janeiro de 2020 a outubro de 2022 .....	42
<b>Quadro 1</b> - Classificações de acordo com o padrão de resistência do MT aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose .....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BAAR</b>	Bacilos Álcool Ácido Resistente
<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>EMBB 306</b>	Mutação no códon 306 do Etambutol
<b>KAT G</b>	Enzima catalaseperoxidase
<b>LACEN-PB</b>	Laboratório Central de Saúde Pública da Paraíba
<b>LJ</b>	Lowenstein-Jensen
<b>LPA</b>	Hibridação com sonda em linha
<b>MT</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>ODM</b>	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PBF</b>	Programa Bolsa Família
<b>PNCT</b>	Plano Nacional de Controle da Tuberculose
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TSA</b>	Teste de Sensibilidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>13</b>
3.1 Generalidades sobre a <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> e a tuberculose	13
3.2 Diagnóstico e tratamento da tuberculose	14
3.3 Abandono e resistência ao tratamento da tuberculose	19
3.4 A Tuberculose no Brasil, no Nordeste e na Paraíba	21
3.5 Mortalidade por TB no Estado da Paraíba	26
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>28</b>
4.1 Tipo de estudo	28
4.2 Caracterização do campo de pesquisa	28
4.3 População e amostra	28
4.4 Critérios de inclusão	28
4.5 Critérios de exclusão	28
4.6 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados	28
4.7 Parâmetros avaliados	28
4.8 Metodologia empregada	29
4.8.1 Cultura	29
4.9 Aspectos éticos	30

<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>31</b>
<b>5.1 Quantitativo de culturas para TB realizadas no LACEN-PB</b>	<b>31</b>
<b>5.1.1 Número de culturas para TB positivas por anos estudados.</b>	<b>33</b>
<b>5.2 Testes de sensibilidade do MT aos antimicrobianos testados</b>	<b>35</b>
<b>5.2.1 Estreptomicina</b>	<b>36</b>
<b>5.2.2 Etambutol</b>	<b>37</b>
<b>5.2.3 Isoniazida</b>	<b>38</b>
<b>5.2.4 Rifampicina</b>	<b>38</b>
<b>5.2.5 Multirresistência</b>	<b>39</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é caracterizada por ser uma doença infectocontagiosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido no passado como Bacilo de Koch (BK), que pode comprometer principalmente os pulmões. Curável quando realizado o adequado tratamento, porém ainda se configura como um grave problema de saúde pública mundial (FERREIRA; SANTOS; e SOARES, 2020).

A TB pode acometer tanto o pulmão como também se disseminar por via linfohematogênica para qualquer outro órgão ou sistema do corpo caracterizando a TB extrapulmonar. Os bacilos se espalham para esses órgãos podendo provocar lesões granulomatosas, entretanto os sinais e sintomas causados dependem do órgão atingido (COSTA, 2021).

Dependendo do órgão afetado pela micobactéria, a doença pode se manifestar em diferentes condições clínicas. Portanto, além da tosse prolongada, febre tardia e perda de peso, diferentes sinais e sintomas podem estar presentes e devem ser investigados na avaliação clínica de cada indivíduo (BESERRA *et al.*, 2021).

A TB pode ser considerada uma doença negligenciada frequentemente relacionada a condições de pobreza, aglomerações de pessoas em situação de vulnerabilidade, moradia imprópria, contribuindo para a disseminação não apenas da doença, mas também do estigma e da exclusão desses indivíduos (ASSIS; ARAUJO-JORGE, 2021).

De acordo com dados epidemiológicos coletados pelo Ministério da Saúde (MS), o Brasil encontra-se entre os 30 países que concentram as maiores incidências, prevalências e mortalidades relacionadas à doença (BRASIL, 2017). E ainda apontam que a incidência de novos casos de TB teve um aumento entre os anos de 2017 e 2019, com ocorrência de 4,5 mil óbitos em decorrência da infecção no ano de 2019 (BRASIL, 2021).

Segundo dados do DATASUS (2020) foram notificados 86.166 mil novos casos de TB no Brasil. Na tentativa de reverter essas estatísticas se faz necessária a detecção precoce e implementação de políticas públicas voltadas ao combate da disseminação da doença e o impacto de forma epidemiológica, promovendo assim uma melhor qualidade de vida e saúde para indivíduos acometidos com a doença ou em situação de vulnerabilidade (WHO, 2020).

Concomitante a isso, entre os parâmetros considerados críticos que envolvem o cenário nacional e global, pode-se mencionar: o constante aumento do número de casos novos, a elevada resistência aos fármacos, retratamento, coinfeção e mortalidade (COELHO JÚNIOR, 2020).

Perfil de resistência antimicrobiana de cepas de *mycobacterium tuberculosis* no estado da Paraíba

O tratamento da TB consiste em esquema terapêutico básico composto por quatro fármacos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E), por período que varia de seis meses a um ano (BRASIL, 2019). No presente momento, um dos principais problemas encontrados no combate a TB no Brasil se dá pela considerável taxa de abandono do tratamento, o que gera o retratamento, por sua vez ocasionando resistência e multirresistência bacteriana aos medicamentos do esquema terapêutico (SANTOS e MARTINS, 2018).

O abandono é gerado por diversos fatores, dentre eles, tais como: baixa escolaridade, uso de drogas, desemprego, mas também as características do tratamento pelo esquema terapêutico em si (duração do tratamento e efeitos adversos) proposto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desta forma acabam por se tornar um obstáculo à cura, elevando o risco de retratamento, morbidade, mortalidade e resistência medicamentosa (SOUSA *et al.*, 2021).

É inegável o quanto o abandono de tratamento tem sido enfático no que tange ao elevado potencial de gerar novas linhagens da bactéria cada vez mais resistentes, isto acaba sendo um sério problema, tendo em vista que, o agravo da doença traz à tona também avanços para diagnosticar a doença, novos meios de intervenção e vigilância (COELHO JÚNIOR, 2020).

Sendo assim, para erradicar esta doença torna-se imprescindível a adoção de ações coordenadas mutuamente em prol de alcançar o objetivo principal. Entre as ações pode-se mencionar as práticas clínicas, serviços estruturados, interligação das distintas esferas do contexto da saúde, monitoramento e informação (FERREIRA *et al.*, 2020).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o quantitativo de culturas positivas e o perfil de resistência das cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas no Laboratório de Saúde Pública da Paraíba (LACEN-PB), no período de janeiro de 2020 a outubro de 2022.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Pesquisar a quantidade de culturas realizadas para MT no LACEN-PB;
- Avaliar o índice de positividade das culturas de *Mycobacterium tuberculosis*;
- Apontar os antimicrobianos testados e os mais eficazes no controle de tuberculose;

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Generalidades sobre a MT e a tuberculose

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo MT, conhecido como bacilo de Koch cujo agente etiológico foi identificado pela primeira vez no ano de 1882 pelo médico alemão Robert Koch, comprometendo principalmente os pulmões, podendo, entretanto, manifestar-se clinicamente de inúmeras maneiras e em diferentes órgãos (FORTUNA e SOARES, 2020).

A transmissão da TB acontece de forma direta de um indivíduo para outros através de tosse, fala ou espirro, quando são eliminadas gotículas de saliva contendo o MT. Apenas os indivíduos com TB pulmonar ativa são bacilíferos, ou seja, são capazes de transmitir a doença. Após o contato com o bacilo, este pode ser eliminado, desenvolver-se sem causar a doença ou causar a TB. Embora, esta doença afeta principalmente os pulmões (TB pulmonar), outros órgãos e sistemas também podem ser acometidos (TB extrapulmonar), como por exemplo: ossos, rins, linfonodos, meninges e outros locais do organismo (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Diante disso, verifica-se que o *Mycobacterium tuberculosis* é gerado em ambientes sintéticos, no meio lowenstein-Jensen (LJ) ou em animais infectados, e caracteriza-se por apresentar um crescimento lento, complexidade no envelope celular, dormência, uniformidade genética e patogênese intracelular. Todos esses fatores contribuem de forma direta para a natureza crônica da doença, impõem regimes de tratamento prolongados e colocam obstáculos à pesquisa. O estado dormente do bacilo permanecendo nos tecidos infectados pode refletir em uma parada metabólica causada pela ação de respostas imunes das células, as quais podem controlar, mas não erradicar a infecção (DIAS, 2020).

É possível ressaltar ainda que, dentre as sete espécies pertencentes ao MT, sendo elas: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. tuberculosis*, *M. microti*, *M. caprae* e *M. pinnipedi* podem causar a tuberculose. Dessa forma, torna-se perceptível ainda que, a MT é a espécie que apresenta uma maior relevância clínica para os seres humanos (BRASIL, 2018).

As primeiras comprovações da existência da TB em civilizações antigas foram encontradas em múmias egípcias, datadas de 4.400 anos atrás, que revelam deformidades esqueléticas típicas da TB. As lesões e as anormalidades características da doença são ilustradas no início da arte egípcia. Os primeiros documentos escritos sobre a TB foram encontrados na Índia e na China e datam de 3.300 e 2.300 anos atrás, respectivamente (BARBERIS *et al.*, 2017).

Diversos estudos afirmam que é uma doença curável em praticamente todos os casos sensíveis aos medicamentos, principalmente quando diagnosticada precocemente e quando o tratamento é realizado de forma correta, quebrando o ciclo de transmissão do bacilo (FERREIRA; OLIVEIRA e PIMENTA, 2020). No entanto, a falta de adesão ou a descontinuidade ao tratamento são os principais desafios para o tratamento de TB, pois geram resistência aos antibióticos e resulta em uma terapia mais tóxica e piora do prognóstico. Além disso, uma falha no tratamento gera uma maior disseminação do patógeno (SOEIRO; CALDAS e MENDES, 2022).

Nesse sentido, a existência de cepas resistentes a múltiplas drogas (TB-MDR) e de cepas extensivamente resistentes a drogas (TB-XDR) levam a tuberculose a ter um tratamento considerado desafiador retirando da patologia o reconhecimento de ser amplamente prevenível e curável. O esquema de tratamento pode levar até seis meses ou mais em alguns casos, pois a terapia necessária para a cura se estendeu devido à existência de cepas bacterianas resistentes (MORAES *et al.*, 2020).

### **3.2 Diagnóstico e tratamento da tuberculose**

A tuberculose é uma doença que permanece endêmica em condições precárias e perpetua as desigualdades sociais. Posto isso, surge uma preocupação não apenas pelo seu avanço notório, mas também pelo aumento significativo de resistência aos principais fármacos que são utilizados para o tratamento. O diagnóstico pode ocorrer das mais variadas formas, no entanto, os principais métodos utilizados são: exame radiológico, técnicas de identificação molecular, testes imunológicos, baciloscopia e a cultura (SILVA; MELLO e MIGLIORI, 2020).

A baciloscopia do escarro é importante para o diagnóstico de tuberculose porque detecta os pacientes bacilíferos, que alimentam a cadeia de transmissão da doença. A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) é um método rápido e

de baixo custo. Porém, apesar da sensibilidade da baciloscopia direta em escarro espontâneo chegar a 80% na presença de lesões cavitadas e extensas, em média, essa apresenta sensibilidade de 40-60% e é positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima. Além disso, a baciloscopia apresenta menor sensibilidade, cerca de 20 a 60% em pacientes que apresentam coinfeção por HIV (SILVA *et al.*, 2021).

Desse modo, o ideal para uma boa amostra de escarro é a que provém da árvore brônquica, obtida após esforço de tosse, e não a que se obtém da faringe ou por aspiração de secreções nasais, nem tampouco a que contém somente saliva. O aspecto ideal da amostra é mucopurulento. Amostras liquefeitas, com resíduos alimentares, aspecto de saliva ou sanguinolentas interferem na sensibilidade e consequentemente no resultado dos testes (BRASIL, 2019)

Sendo assim, a cultura representa o padrão-ouro por confirmar a bactéria e possibilitar o estudo do perfil de resistência. Para manter a qualidade das culturas, é necessário investimento na capacitação dos profissionais e melhorar a atividade da organização dos gestores municipais, já que são os principais responsáveis pelo controle da tuberculose, detecta 10 bacilos cultiváveis por mililitros de escarro ou mais na forma pulmonar da tuberculose, que é a mais comum (BRASIL, 2018).

Tendo em vista que a cultura é um método eficaz e sensível no diagnóstico da TB, as normas do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) dispõem que deve ser realizada para sintomáticos respiratórios com suspeita de TB, mas com baciloscopia repetidamente negativa; casos suspeitos de TB com amostras paucibacilares e/ou dificuldades de coleta da amostra; casos suspeitos de TB extrapulmonar e pulmonar que não escarro; pacientes com HIV; pacientes com indicação de retratamento após insucesso no tratamento de primeira escolha (para TB Polirresistente, TB multirresistente (TBMR) ou reinício de tratamento após abandono; casos suspeitos de infecções causadas por MNT e estudos epidemiológicos como atividades de vigilância, para determinar a resistência (BRASIL, 2019).

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares e consiste em distinguir as micobactérias do complexo MT das micobactérias não tuberculosas (MNT). Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade a antimicrobianos são o método das proporções, que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação e uma capela de fluxo laminar. É o método automatizado, que utiliza meio líquido, com resultados

disponíveis entre 5 e 13 dias. Os fármacos testados são estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (SILVA, *et al.*, 2021).

Devido à dificuldade em infraestrutura e biossegurança, a maioria dos laboratórios paraibanos não realizam a cultura e testes de sensibilidade aos antimicrobianos, ficando, nesse caso, o LACEN responsável pela realização destes testes.

Uma etapa bastante importante na quebra da cadeia de transmissão da TB consiste no correto diagnóstico e na escolha correta do antimicrobiano de acordo com perfil de resistência da bactéria. Os medicamentos antituberculose (anti TB) de forma geral atuam no sistema enzimático do bacilo ou bloqueando a síntese de algum metabólito essencial para o seu desenvolvimento, portanto para que haja efetividade no tratamento da TB os bacilos precisam estar em sua forma ativa, pois a atuação do fármaco ocorre apenas quando há atividade metabólica, bacilos em sua forma latente não sofrem ação dos fármacos (BRASIL, 2019).

Dessa forma, no Brasil para o tratamento da doença são adotados os esquemas recomendados pela OMS no qual divide-se o período de seis meses em basicamente duas etapas. Nos dois primeiros meses é a fase intensiva de intervenção, são utilizados os fármacos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Já na segunda fase que são os outros quatro meses, denominada como a fase de continuação utilizam-se os fármacos isoniazida e rifampicina (SILVA; MELLO e MIGLIORI, 2020),

A isoniazida é um antibacteriano de caráter bactericida, trata-se de um pró-fármaco ativado por *M. tuberculosis* catalase-peroxidase, sendo transformado em *N*-acetil isoniazida, o metabólito principal. É usada como monoterapia para tuberculose latente e seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da síntese de ácido micólico, afetando a parede celular micobacteriana. O mecanismo de resistência acontece com a mutação da isoniazida A proteína envolvida na síntese da parede celular micobacteriana e com a mutação da enzima catalase e peroxidase (DREW e STERLING, 2021).

O etambutol é um antimicobacteriano bacteriostático que tem atividade contra diferentes espécies de micobactérias, mas sem nenhum efeito em outros gêneros. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da arabinosil transferase, tendo como efeito a interrupção da síntese da parede celular micobacteriana. Quando fala-se do mecanismo de resistência envolve mutações dos genes etambutol B,

tendo como efeito o aumento da produção de arabinosil transferase, causando vários graus de resistência (DREW e STERLING 2021).

Já em relação a rifampicina, Centrangolo (2018), aponta que é um derivado da rifamicina, introduzido em 1972 como agentes antituberculose. É um dos fármacos mais eficazes no tratamento da doença e, juntamente com a isoniazida, constitui a base de uma terapêutica múltipla para a tuberculose. O mecanismo de ação deste antibiótico baseia-se no bloqueio da atividade da RNA-polimerase bacteriana, dependente do ADN, inibindo, assim, a síntese do mRNA e de novas cadeias proteicas.

A resistência é determinada por uma das diversas mutações na cadeia de aminoácidos, que se encontra na região curta do gene *rpoB*, que codifica para a subunidade B da enzima polimerase (CETRANGOLO, 2018).

A estreptomicina utilizada para o tratamento da tuberculose, se encaixa no grupo dos aminoglicosídeos que são antibióticos que possuem como mecanismo de atuação a inibição da síntese proteica. Entretanto, seus mecanismos de ligação em seus sítios são distintos: a estreptomicina é capaz de se ligar a ambas as subunidades ribossomais (30S e 50S) (VIANNA, 2017).

No entanto, apesar da alta eficácia do esquema terapêutico com medicamentos anti TB que é de até 95%, a efetividade do tratamento nos pacientes que se curam ao final do tratamento pode variar de acordo com o país, ficando em torno da média nacional que é de 70%. Essa baixa na efetividade pode estar associada à falta de adesão ao tratamento, muitas vezes os pacientes abandonam o tratamento pela complexidade terapêutica atual para tratar TB, e esses problemas de adesão levam a falência terapêutica, surgimento de novas formas do patógeno mais resistentes e recidivas da doença. Diante disso, as novas perspectivas terapêuticas surgem a fim de minimizar o problema que é o abandono do tratamento (RABAHI *et al.*, 2017).

A duração do tratamento varia de acordo com o padrão de resistência, visto isso, é importante mencionar que são perceptíveis baixos índices de cura para os casos que vêm emergindo a nível mundial. Estudos apontam estimativas de que até 2050, haverá o aumento em cerca de 25% dos casos, e que esse fato será justificado pelo surgimento de novas cepas que serão mais resistentes à tuberculose (SANTOS e BARROSO, 2015).

Alguns parâmetros contribuem de forma bastante enfática para a incidência dos casos de tuberculose resistente, entre eles, pode-se enfatizar a escassez de um tratamento padronizado, a grande dificuldade em realizar um tratamento eficaz, bem como o desprovimento de medicamentos adequados em áreas que apresentam maior vulnerabilidade socioeconômica, além disso, há ainda problemáticas relacionadas a não adesão do paciente ao tratamento o que acaba aumentando a resistência para os medicamentos (BUSATTA *et al.*, 2019).

O tratamento primário da tuberculose consiste em duas fases: a fase intensiva tem um período de 2 meses é constituída de quatro drogas: rifampicina (150mg), isoniazida (75mg), pirazinamida (400mg) e etambutol (275mg). A posologia varia de acordo com o peso do paciente: com menos de 20kg é utilizado 10 mg de Rifampicina, 10 mg de Isoniazida 35 mg de Pirazinamida e 25 mg de Etambutol por kg, de 20 a 35kg 2 comprimidos, de 36 a 50 kg 3 comprimidos e acima de 50 kg, 4 comprimidos ao dia. A outra fase é a de manutenção a qual tem duração de 4 meses e são utilizadas 2 drogas em um só comprimido (Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg). Pacientes com menos de 20kg são utilizados 10 mg de Rifampicina, e 10 mg Isoniazida por kg já os pacientes com peso entre 20 a 35 kg são indicados 2 comprimidos, de 36 a 50 kg recomenda-se 3 comprimidos e acima de 50 kg são necessários 4 comprimidos ao dia (RABAHI *et al.*, 2017).

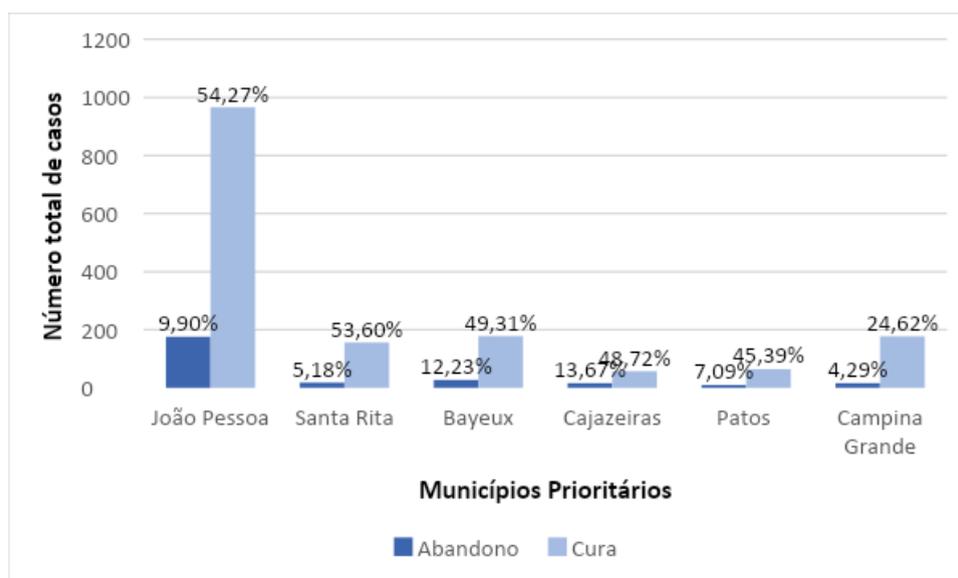
De acordo com Feitosa *et al.*, (2022), o índice de cura nos anos analisados (2017 a 2021) foi relativamente estável entre os municípios analisados, porém havendo uma queda preocupante em Campina Grande. Este fato pode ser justificado por fatores que podem estar diretamente associados à prevalência desse resultado como por exemplo a educação em saúde, infraestrutura apropriada, facilidade de acesso aos serviços de saúde, suporte farmacológico eficaz e atenção no cuidado ao indivíduo, respeitando suas características socioculturais.

Esses resultados demonstram estarem bem abaixo do estimado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) pois é estimado que até 2035 a porcentagem seja de no mínimo 85% de cura da tuberculose e máximo de 5% de abandono do tratamento. (SOUSA *et al.*, 2019). Conforme apresentado na Figura 1 apontando a taxa de mortalidade por 100 mil habitantes.

De acordo com a Figura 1, é possível observar que os que apresentam maior porcentagem de abandono. Esses dados corroboram com a pesquisa realizada por

Feitosa *et al.* (2022), os quais analisaram alguns municípios da Paraíba dentre eles João pessoa, Campina Grande e Patos e observaram um aumento significativo de abandono (13,85%) e de acordo com os autores, estes resultados podem estar relacionados a duração do tratamento, bem como a desinformação acerca da doença, baixo nível socioeconômico, regressão dos sintomas no início da terapia e comorbidades associadas, em especial o HIV, e organização dos serviços de saúde. Em consequência este abandono pode acarretar reingresso no tratamento, desenvolvimento da doença em sua forma drogarresistente (TB-DR) e, paralelo a isso, gerando maior dificuldade na diminuição dos números de casos.

**Figura 1** - Índices de abandono e cura da TB em alguns municípios da Paraíba entre os anos de 2017 a 2020.



Fonte: SINAN (2022) adaptado pelo autor.

### 3.3 Abandono e resistência ao tratamento da tuberculose

O abandono ao tratamento da TB só é considerado quando o paciente tendo iniciado o tratamento deixa de comparecer a unidade de saúde que o acompanha por mais de 30 dias consecutivos, após a data marcada para seu retorno, o que gera um dos maiores desafios para o controle da TB atualmente, que é o retratamento (SÁ *et al.*, 2017). A proporção do abandono do tratamento varia entre países e suas populações. Segundo a (OMS), em 2018, a Europa apresentou elevada taxa de insucesso no seguimento dos casos de TB, 16% em virtude das também altas proporções de abandono da terapêutica, enquanto na América a proporção de

abandono de tratamento ficou em torno de 8% (SOEIRO; CALDAS e MENDES, 2022).

As mutações que levam à resistência aos medicamentos no *M. tuberculosis* são espontâneas e acidentais, por isso é importante entender a proporção de mutações adquiridas na população bacteriana e as taxas de mutação dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose (FERREIRA; OLIVEIRA e PIMENTA, 2020). Sendo assim, diversos fatores podem contribuir para que a resistência do *M. tuberculosis* como: o uso irracional dos antimicrobianos, o abandono ao regime de tratamento, estilo inadequado de vida como uso de drogas injetáveis e abuso de álcool, presença de comorbidade, além das condições de vulnerabilidade socioeconômica do portador da doença (DALMANN-SAUER *et al.*, 2018).

Analisando a quadro 1, é possível observar o padrão de resistência do MT aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose. e verificar que a TB pode ser classificada como drogarresistente (TBDR), caso inclua um dos seguintes padrões de resistência a fármacos antituberculose: monorresistência (resistência a um fármaco de 1ª linha: rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida); polirresistência (resistência a dois ou mais do medicamentos de 1ª linha, exceto a associação de rifampicina e isoniazida); multirresistência (resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida) e resistência extensiva (resistência a rifampicina e isoniazida, uma fluoroquinolona e a, pelo menos, um dos medicamentos injetáveis de segunda linha) (VIANA; REDNER e RAMOS, 2018).

**Quadro 1** - Classificações de acordo com o padrão de resistência do MT aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
Monorresistência	Resistência a um fármaco
Polirresistência	Resistência a dois ou mais fármacos, exceto a rifampicina e isoniazida simultaneamente.
Multirresistência-MDR	Resistência a rifampicina isoniazida simultaneamente
Resistência Extensiva- XDR	Resistência simultânea a Rifampicina e Isoniazida, a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

Fonte: BRASIL, (2019).

A tuberculose multirresistente (TBMR) apresenta uma estimativa de 480 mil casos novos e 250 mil mortes no mundo, ao passo que a tuberculose extensivamente-resistente (TBXDR) foi referida em 117 países em 2015. O número de casos de TBDR vem aumentando no Brasil, e em 2015 foram relatados 1.027 casos no país (VIANA; REDNER e RAMOS, 2018).

Devido à Multirresistência, para o tratamento da MDR-TB é necessário um regime terapêutico com pelo menos cinco fármacos (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida e Estreptomicina) de 5 a 7 meses durante a fase intensiva seguida da fase de continuação que deve ser com uma combinação de quatro fármacos (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Pirazinamida). A terapêutica inicial compreende fármacos da 1ª linha, exceto isoniazida e rifampicina, uma Fluoroquinolona e um injetável (amicacina, canamicina ou capreomicina) (INOCÊNCIO, 2021).

### **3.4 A Tuberculose no Brasil, no Nordeste e na Paraíba**

A TB é uma doença que afeta diversos países. Neste cenário o Brasil conta com quatro divisões populacionais mais vulneráveis: os moradores de rua, os infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a população carcerária e os indígenas, que de forma geral vivem em situação precária e têm três vezes mais chances de contrair a doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 2017).

No Brasil, em 2019 foram notificadas 4,5 mil mortes causadas por tuberculose, apresentando um índice de mortalidade de 2,2 óbitos a cada 100 mil habitantes. Já em 2020, o país registrou 66.819 novos casos da doença, apresentando um coeficiente de 31,6 casos a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2021). Neste mesmo ano o Brasil, junto com outros 15 países, foi responsável por 93% da redução das notificações da TB no mundo. Essa variação negativa pode ser justificada pelos impactos causados pela pandemia de covid-19 nos serviços e sistemas de saúde. No ano seguinte, em 2021 foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes (WHO, 2021).

Segundo Barreira (2018), é importante ressaltar que o Brasil busca se tornar referência global no controle da tuberculose, contando com a articulação de políticas públicas sociais, como o Sistema Único de Saúde (SUS) e o Programa Bolsa Família (PBF), para levar o país a atingir as metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) antes do ano de 2035. Portanto, com o auxílio do SUS que possui condições técnicas e estruturais para erradicar a doença, dispondo de cobertura universal, acesso a diagnóstico e tratamento que são ofertados gratuitamente, pode-se então atingir melhores índices no país.

A tuberculose é identificada em todo o território da Paraíba, havendo maior concentração nos municípios considerados prioritários para TB que são: João Pessoa, Bayeux, Santa Rita, Campina Grande, Cajazeiras e Patos, necessitando de atenção. Homens e mulheres em idades reprodutivas foram maioria nos casos de tuberculose do estado (SILVA, 2018). Em 2021 foram notificados 1.283 novos casos de tuberculose na Paraíba, esse aumento na detecção quando comparado ao ano anterior, sugere uma melhora nas ações de busca ativa devido ao retorno das atividades de vigilância da TB pelos serviços de saúde municipais (SINAN, 2022).

O Brasil tem um papel de destaque ao ser o principal proponente da estratégia para enfrentamento da tuberculose, e principalmente, por sua experiência

com o Sistema Único de Saúde e com a Rede de Pesquisa em Tuberculose do Brasil (Rede-TB). Continua entre os 30 países com maiores cargas de TB, ocupando a 20ª posição em número de casos novos, sendo considerado prioritário pela OMS para o controle da doença no mundo (FEITOSA *et al.*, 2022). Alguns dos pontos críticos que contemplam o cenário global da tuberculose são: o número de casos novos, retratamento, coinfeção, resistência a drogas e mortalidade (DIAS, 2020).

A região nordeste tem historicamente se caracterizado pelas elevadas incidências no Brasil. Em 2018 foi registrado um coeficiente de incidência de 33,1 casos por cem mil habitantes. Conforme é mostrado na Figura 1, demonstrando a porcentagem de casos confirmados de tuberculose na região Nordeste nos anos de 2017 a 2021 (FEITOSA, 2022).

Analisando a Figura 2, elaborada com base nos dados retirados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação SINAN (2022), observa-se que nos anos de 2017 a 2019 ocorreu um aumento nos números de casos confirmados de TB na região nordeste de 23.815 em 2017 para 25.134 em 2018, aumento de 1,16% e uma leve queda em 2019, de 0,10% totalizando 25.021 casos de TB. Isto pode ter ocorrido devido ao tratamento longo e os efeitos colaterais dos antibacterianos, temos o exemplo do uso de álcool que é proibido durante o tratamento, um dos principais fatores de abandono, principalmente em pacientes do sexo masculino.

**Figura 2** - Porcentagem de casos confirmados de tuberculose no Nordeste brasileiro nos anos de 2017 a 2021.



Fonte: SINAN (2022) adaptado pelo autor.

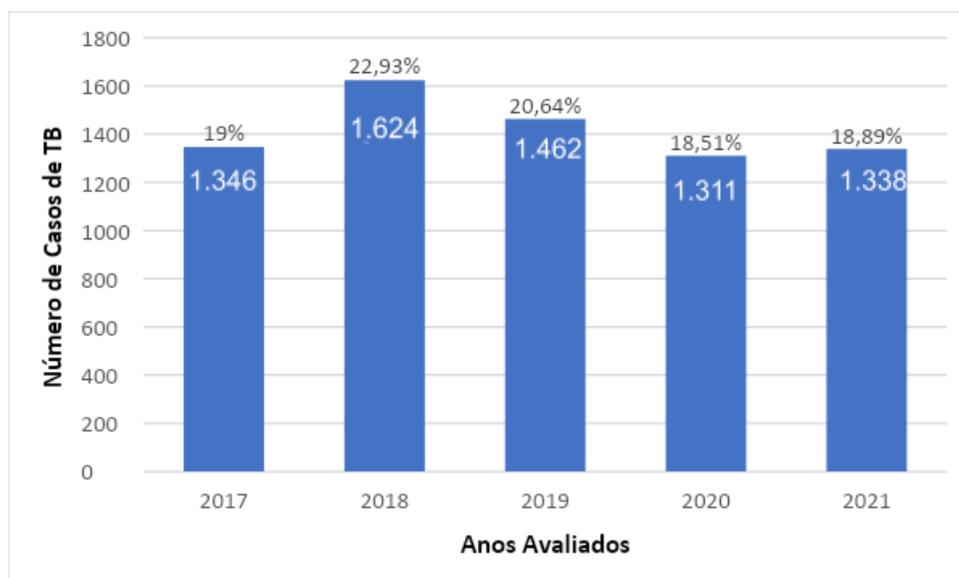
Em relação aos casos confirmados na Paraíba, de acordo com dados obtidos através da plataforma Datasus (2022), observa-se na Figura 3 que o ano de 2018 apresentou maior número de casos confirmados com um total de 1.624 (22,93%) em segundo lugar de maior registro de casos positivos de TB esteve o ano de 2019, com 1.462 casos (20,64%), que pode estar relacionado a um maior relaxamento nas medidas de combate a TB acendendo um sinal de alerta para vigilância epidemiológica estadual, essa variação também foi observada no estudo de Oliveira (2020).

No ano de 2020 foi observado uma diminuição de (2,13%), com 1.311 casos que segundo Maia *et al.*, (2022), pode estar associada a uma priorização do combate ao Covid-19 em relação a outras doenças que podem ser tratadas pela saúde pública, conforme observamos em 2021 teve-se um aumento de 0,38% nos casos de tuberculose na Paraíba, apresentando 1.338 casos, esse aumento na detecção, quando comparado ao ano anterior, sugere uma melhora nas ações de busca ativa devido ao retorno das atividades de vigilância da TB pelos serviços de saúde municipais (PARAÍBA, 2022).

Ademais, estudos têm demonstrado uma variação no número de casos na população em diferentes anos, o qual observou que em 2017 foram registrados 1.483 casos. Em 2018 houve um aumento de 1.763 casos, afirmando uma preocupação em relação ao estado da Paraíba, uma vez que, este manteve sua taxa de infecção por tuberculose extremamente elevada, quando comparada às metas desejadas por autoridades de saúde (NASCIMENTO,2021).

Logo, apresentando semelhança com o estudo feito por Oliveira (2020), que revela dados da Paraíba entre os anos de 2017, 2018 e 2019 a qual apontou coeficiente de 26,26; 31,00 e 29,84 respectivamente, demonstrando um aumento no número de casos nesses anos, podendo isso ser justificado devido a reincidência da doença, pois esquemas terapêuticos mais longos e complexos além de alterar as condições clínicas do doente, diminuem consideravelmente os índices de adesão ao tratamento, e, por conseguinte, aumentam os índices de desfechos desfavoráveis como o óbito, o abandono, a falência do tratamento, e o desenvolvimento ou amplificação de resistência aos medicamentos.

**Figura 3** - Casos confirmados de TB no Estado da Paraíba nos anos de 2017 a 2021.

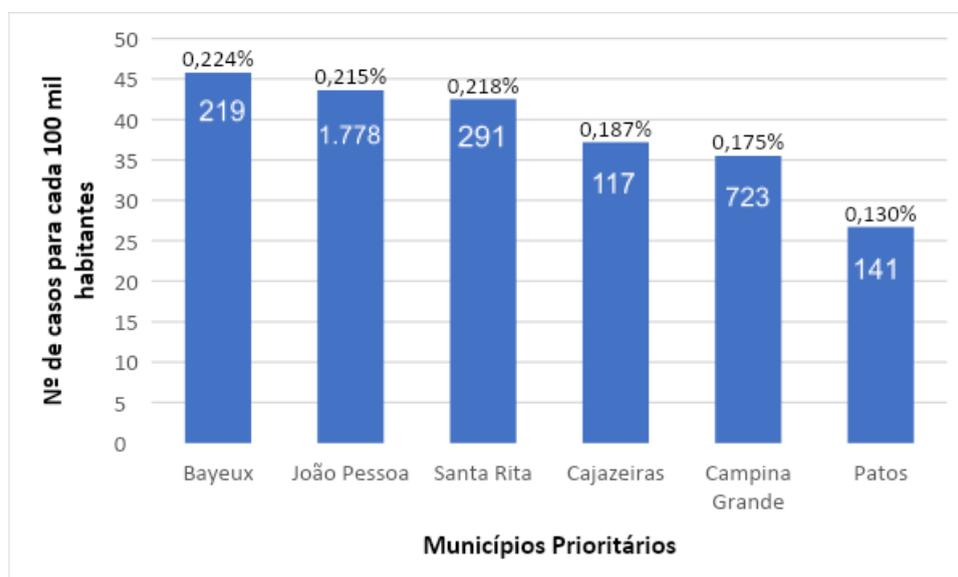


**Fonte:** SINAN (2022) adaptado pelo autor

Analisando a Figura 4, que demonstra a média do número de casos confirmados de TB/100.000 habitantes em alguns municípios no Estado da Paraíba nos anos de 2017 a 2021, de acordo com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), é possível verificar que os municípios avaliados são os que atendem a 1 dos critérios 7 João pessoa: Capital de estado, Santa Rita e Bayeux: Município de região metropolitana de capitais com mais de 30 casos em um dos últimos três anos, Campina Grande e Patos: Municípios com número de habitantes igual ou superior a 100 mil e coeficiente de mortalidade superior a três óbitos por TB na população do município, Cajazeiras: Município com número de habitantes inferior a 100 mil, e carga de TB igual ou superior a 30 casos em um dos últimos três anos (trata-se de um parâmetro baseado no coeficiente de incidência de 30 casos dentro da população) (NUNES *et al.*, 2021).

Avaliando a média nacional do boletim epidemiológico da TB, no mesmo período observa-se que as cidades de Bayeux (45,8%), João Pessoa (43,6%), e Santa Rita (42,5%), Cajazeiras (37,2%) e Campina Grande (35,5%) apresentaram média de casos superiores à média nacional de 34,9% evidenciando que esses municípios merecem uma atenção especial para atingir níveis mais baixos na incidência de casos de TB. Como aponta a Figura 4, mostrando os Índices de abandono e cura da TB entre os anos de 2017 a 2020.

**Figura 4** - Casos de TB/100.000 habitantes em alguns municípios paraibanos nos anos de 2017 a 2021.



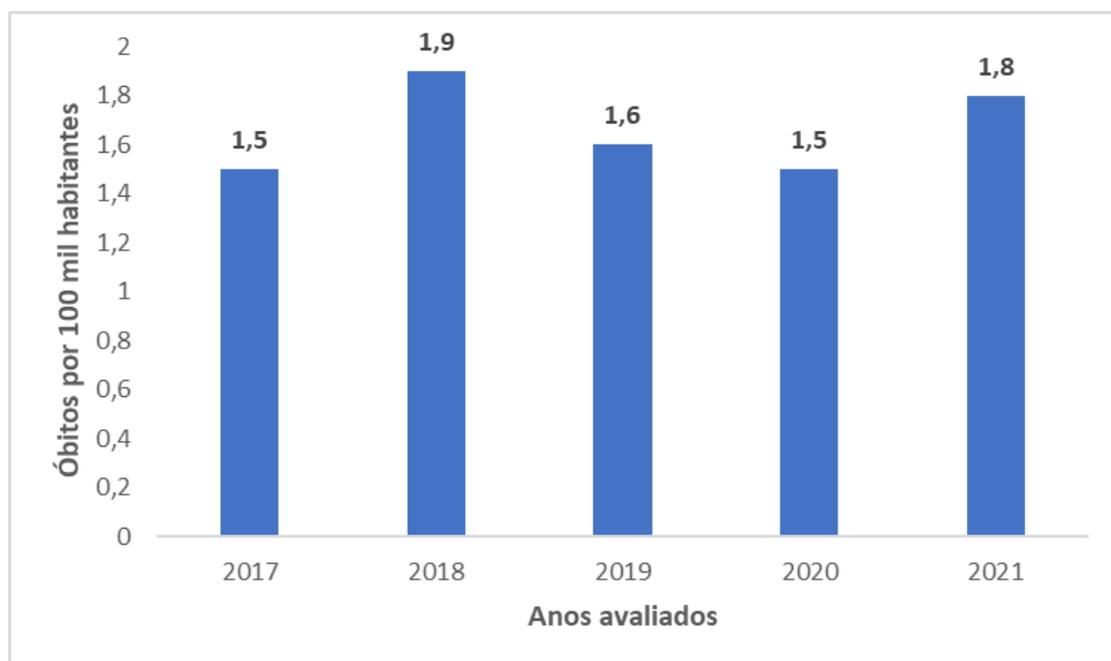
Fonte: SINAN (2022) adaptado pelo autor

### 3.5 Mortalidade por TB no Estado da Paraíba

Embora a TB seja uma doença bastante curável quando diagnosticada e iniciado o tratamento muito precocemente, ela ainda é responsável por elevados números de morbidade e mortalidade. Conforme visto na Figura 5, o ano de 2018 foi o que mostrou maiores números de óbitos (1,9/ 100 mil habitantes) na Paraíba, tendo ainda um coeficiente melhor do que a média nacional (2,2 óbitos/100 mil habitantes). Segundo o boletim epidemiológico da TB do Ministério da Saúde (2022) os números nacionais ficaram estáveis de 2017 a 2019 (2,2 óbitos/100 mil habitantes), sendo observado uma leve queda em 2020 (2,1 óbitos).

Observa-se que entre os anos de 2011 a 2020 a Paraíba se encontrava em uma situação favorável (1,5 óbito) levando-se em consideração que no estado de Pernambuco (3,1 óbitos) e no Rio Grande do Norte (2,2 óbitos) (BRASIL,2021). Verifica-se um aumento na média de mortes (1,5 para 1,7/100 mil habitantes), nos anos avaliados, servindo de alerta para o aumento da morbimortalidade de TB no estado da Paraíba.

**Figura 5** - Taxa de Mortalidade/100 mil habitantes de Tuberculose na Paraíba entre os anos de 2017 a 2021.



Fonte: SINAN (2022) adaptado pelo autor

Para minimizar os agravos da TB se faz necessário a disseminação de informações acerca do diagnóstico precoce e a importância de tratamento adequado, uma vez que se realizado de forma incorreta pode desencadear maior resistência da bactéria e conseqüentemente gerar maior custo às políticas de saúde no País. A elucidação diagnóstica da TB se baseia na história clínica e epidemiológica, exames radiológicos, prova tuberculínica, exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura), testes bioquímicos e moleculares (SICSÚ, 2016).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e documental.

### 4.2 Caracterização do campo de pesquisa

A pesquisa foi realizada com os dados coletados no Laboratório Central de Saúde Pública da Paraíba (LACEN-PB) no período de janeiro de 2020 a outubro de 2022.

### 4.3 População e amostra

A população foi representada pelas amostras enviadas ao LACEN-PB para realização de culturas e TSA. A amostra foi constituída apenas pelas culturas positivas e pelos resultados dos TSA.

As amostras enviadas ao LACEN-PB eram provenientes dos municípios paraibanos que realizavam baciloscopias e mostraram a presença de Bacilos Álcool Ácido Resistente (BAAR).

O Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba, Dra. Telma Lobo (LACEN/PB) foi criado no ano de 1978, tendo como missão apoiar e fortalecer a rede de diagnóstico laboratorial, vinculada ao Sistema Único de Saúde, expandindo, monitorando e realizando ensaios clínicos e sanitários de média e alta complexidade com interesse em Saúde Pública, contribuindo efetivamente com as ações de Vigilância em Saúde.

#### **4.4 Critérios de inclusão**

Foram incluídas todas as amostras que tiveram suas baciloscopias de escarros positivas e foram encaminhadas para o laboratório o LACEN-PB.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídas as amostras que foram negativas na cultura no período de até 56 dias de incubação.

#### **4.6 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados**

Os dados foram coletados a partir dos arquivos do LACEN/PB com a permissão do responsável pelo setor. Estes eram armazenados no gerenciador de ambiente laboratorial (GAL).

#### **4.7 Parâmetros avaliados**

- Quantitativo de amostras encaminhadas ao LACEN-PB para realização da cultura e teste de sensibilidade.
- Número de culturas positivas para TB.
- Os antimicrobianos avaliados.
- O Perfil de resistência das MT dos seguintes antimicrobianos: (Estreptomicina, Isoniazida, Etambutol e Rifampicina)

#### **4.8 Metodologia empregada**

#### **4.8.1 Cultura**

O exame de cultura abrange 5 etapas: pré-tratamento das amostras, fluidificação-descontaminação, semeadura em meio de cultura incubação e leitura dos tubos semeados(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

#### **4.8.2 TSA**

O resultados das culturas eram concluídas em até 56 dias, o método utilizado foi o das proporções em meio LJ para investigar a sensibilidade do *M. tuberculosis* às drogas antituberculose de primeira linha (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Estreptomicina). Consiste em detectar a proporção de bacilos resistentes contidos em uma amostra de MT frente a uma concentração da droga que é capaz de inibir o desenvolvimento das células sensíveis, mas não o das células resistentes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

#### **4.9 Aspectos éticos**

Esta pesquisa foi desenvolvida em conformidade com as normas vigentes expressas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde CNS/MS. Foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB, e no seu desenvolvimento foram observadas as orientações e demais normas e recomendações éticas para a realização de pesquisas no Brasil.

A coleta de dados só ocorreu após autorização do Comitê de ética e pesquisa (CAA N° 63012122.0.0000.5187) (ANEXO 1)

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Quantitativo de culturas para TB realizadas no LACEN-PB

No intuito de se controlar os casos de TB é importante que periodicamente os dados obtidos pelos laboratórios regionais sejam analisados e discutidos com as equipes de vigilância em TB. Dessa forma, analisando a Figura 6, observa-se que no período estudado foram realizadas 1.773 culturas para MT. Destas, 570 (32,1%) foram positivas, 1.022 (57,6%) foram negativas e 181 (10,2%) foram inconclusas. O fato dessas culturas não poderem ter sido executadas ocorreu em virtude de diversos fatores, tais como: amostra insuficiente, contaminação da amostra ou possível erro técnico, dentre outros.

Os dados desta pesquisa, com relação ao Estado da Paraíba, estão de acordo com dados de outros Estados brasileiros. Assim, esses achados corroboram com uma pesquisa realizada por Cunha *et al.* (2022) no estado do Mato Grosso do Sul, os quais constataram que 32,03% das amostras submetidas a culturas mostraram a presença de MT.

Percebe-se a importância da cultura, teste padrão-ouro, na confirmação dos casos de TB. Quaisquer que sejam os resultados das culturas, estes são de extrema importância. Acredita-se que a TB se não diagnosticada precocemente, favorece a propagação do bacilo e aumenta significativamente os casos da doença, já que uma pessoa contaminada com MT, segundo o Manual de Controle Da tuberculose (2019), pode contaminar até 15 pessoas. Além do controle na disseminação da TB, a confirmação laboratorial fornece a farmacoterapia adequada, já que, todas as culturas positivas são submetidas a testes de sensibilidades aos antimicrobianos e evita que pacientes façam uso de antimicrobianos cujas cepas causadoras da doença sejam resistentes, assim o tratamento terá maior eficácia.

Os testes que foram negativos também são importantes, pois este achado juntamente com a anamnese do paciente, e outros exames laboratoriais, podem excluir a possibilidade de uma TB, o que leva a equipe de saúde a fazer outras buscas rumo a descoberta da real patologia que acomete estes pacientes. Soma-se a isso, o fato de que, em casos em que a TB seja descartada, o tratamento com os antibióticos usados no controle da TB será evitado, e dessa forma, evita que o

paciente use desnecessariamente os antimicrobianos e evitem seus efeitos colaterais. Segundo a literatura, os antimicrobianos usados no controle da TB são comumente passíveis de efeitos colaterais.

A Rifampicina costuma causar reações cutâneas, distúrbios gastrointestinais, disfunção hepática e púrpura trombocitopênica. A Isoniazida pode provocar hepatite, náuseas, vômitos, dor no estômago e reações de hipersensibilidade que incluem febre, linfadenopatia, erupção cutânea e vasculite, eritema multiforme, púrpura e agranulocitose. O Etambutol tem como efeitos colaterais náuseas, aumento do ácido úrico no sangue, diminuição das plaquetas no sangue, redução na capacidade visual, coceira, dor nas articulações e no abdômen, mal-estar, dor de cabeça, vertigem, confusão mental, sensação de formigamento, gota, alergia na pele. A estreptomicina pode causar náuseas, vômitos, vertigens, parestesias de face, erupções cutâneas, febre, urticária, angioedema. Com menor frequência surge surdez, visão dupla, dermatite esfoliativa e efeitos tóxicos nos rins (GONÇALVES *et al.*, 2020).

De acordo com a Figura 6 também se constata que um número expressivo (181) de amostras de escarro (10,2%) não permitiu a realização das culturas para TB. Este é um achado bastante preocupante, visto que estes pacientes se forem portadores de TB, devido à não execução dos testes, podem ser obrigados a iniciar a antibioticoterapia empiricamente, o que pode acarretar falhas no tratamento, e até favorecer a resistência da MT.

Outra possível situação é que estes pacientes suspeitos de terem TB podem apresentar melhoras nos sintomas e não iniciarem o tratamento, e desta forma, serem possíveis transmissores. No caso específico destes dados, estes 181 pacientes, se não forem tratados, podem contaminar até 2.715 pacientes, pois segundo POPEJOY *et al.* (2017), a bactéria pode ser propagada em até 1 metro nos casos de tosse e espirro, o que facilita, ainda mais sua disseminação e surgimento de novos casos de TB.

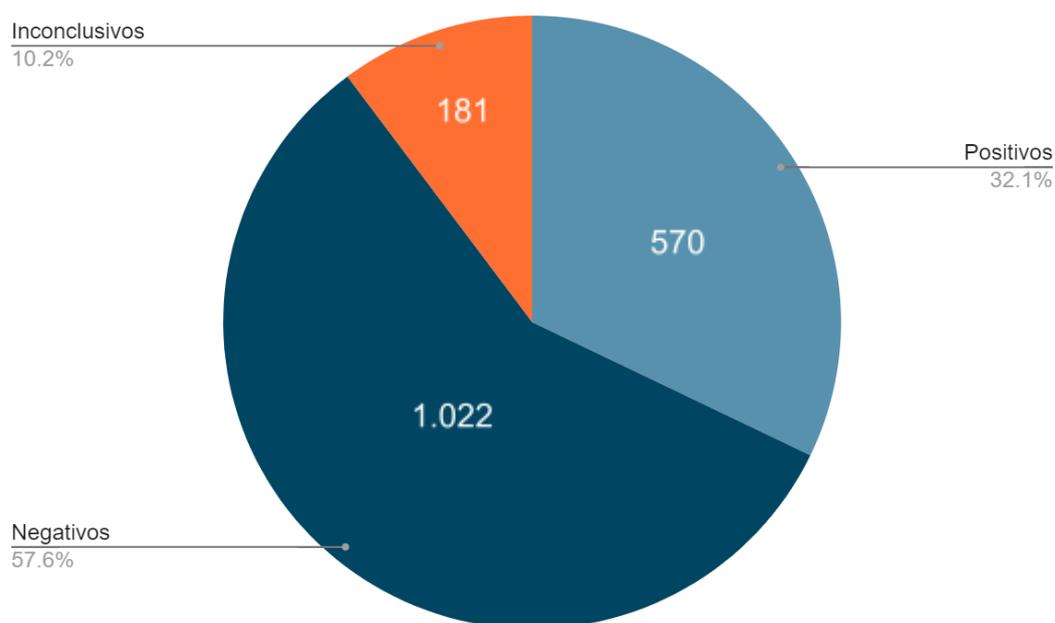
Ainda se faz necessário mais esclarecimentos à população e aos municípios que enviam as amostras ao LACEN, para que os mesmos tenham mais atenção com relação à qualidade das amostras, pois muitas delas tiveram seus resultados inconclusivos.

Ademais, segundo Silva *et al.* (2022), a orientação sobre os passos da coleta de escarro associada ao uso de tecnologias educativas facilita a replicação pelas

peças proporcionando conhecimento dos passos para coleta de escarro, facilitando a compreensão da importância no diagnóstico, o monitoramento da doença e subsequente eficácia do tratamento.

Ainda de acordo com Silva *et al.* (2022), o acesso às informações sobre a importância dessas orientações leva à melhoria da qualidade do escarro, demonstrando que o diagnóstico da TB não requer necessariamente a introdução ou produção de novos métodos diagnósticos. Afinal o enfoque na qualidade do escarro aumenta significativamente a confirmação bacteriológica e deve ser incorporada para melhorar a sensibilidade e precisão do diagnóstico de TB.

**Figura 6** – Culturas para TB realizadas no LACEN-PB no período de Janeiro de 2020 a Outubro de 2022.



**Fonte:** LACEN, adaptado pelo autor (2022)

### 5.1.1- Número de culturas para TB positivas por anos estudados.

Para se entender melhor a epidemiologia da TB, analisou-se a quantidade de casos confirmados por ano. Assim, conforme mostrado na Figura 7 observa-se que os casos de TB confirmados pelas culturas mostraram redução gradual ao longo dos anos avaliados.

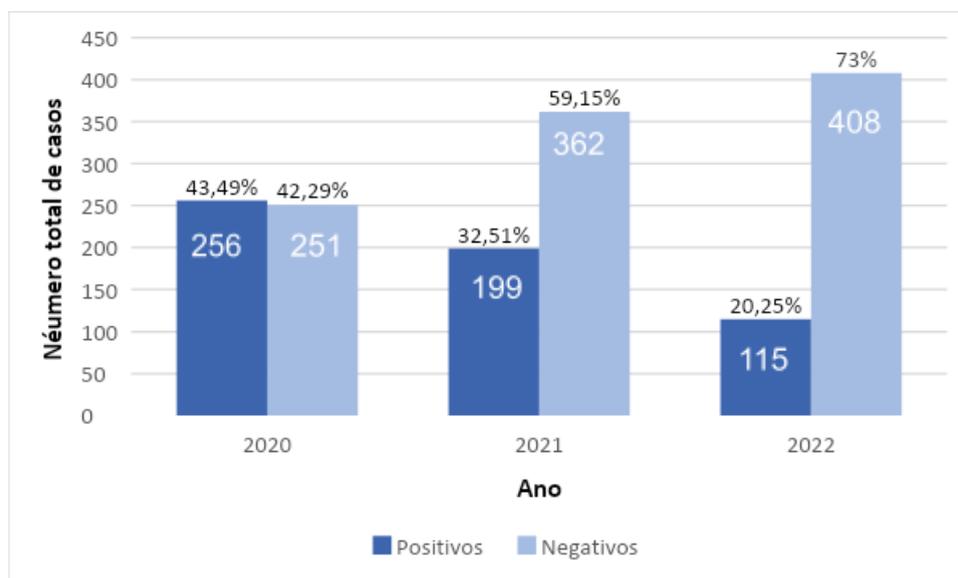
Os maiores registros de TB ocorreram no ano de 2020, com 256 casos confirmados (43,29%). Como esses dados se referem ao ano de 2020, é possível que estes pacientes tenham se contaminado antes ou no início da Pandemia de Covid-19, a qual iniciou em março de 2020. Antes da instalação da pandemia a maior procura dos pacientes nos centros de saúde pode ter sido responsável por esses maiores índices de confirmação de TB.

Ainda na Figura 7 percebeu-se, no ano de 2021, uma redução nos números de culturas positivas, de 256 (43,29%) para 199 (32,51%). Como em 2021 a pandemia estava bastante intensa, muitos dos profissionais envolvidos na assistência à saúde de pacientes com TB foram designados para cuidar de pacientes com COVID-19, causando grande impacto negativo na assistência à saúde de pacientes com TB. Em consequência disso o PNCT, diminuiu a investigação de TB latente em adultos e adolescentes assintomáticos em contato com indivíduos com TB ativa, associados ainda a falta de procura pelos serviços de saúde para a realização de culturas, contribuindo para atrasos no diagnóstico e tratamentos tardios de novos casos (MACIEL, SILVA, 2021).

Entre os três anos avaliados, o ano de 2022 foi o que mostrou uma maior redução de cultura positivas para MT nas amostras de escarros, 115 casos (20,25%). Tais resultados corroboram com estudos realizados por Souza *et al.* (2022), na região Nordeste, os quais observaram, também, uma queda nos números entre os anos 2020 e 2021, caindo de 22.197 casos em 2020 para 21.939 casos em 2021, uma diminuição de 0,22%.

Segundo Souza *et al.* (2022), essas reduções também podem estar relacionadas com mau rastreamento da doença, bem como, a falta de notificação e procura pessoal por serviços médicos já que o momento era focado na prevenção e cuidados com o coronavírus. Acredita-se que esta situação também possa justificar os dados de nosso estudo

**Figura 7** - Quantitativo de casos de TB no Estado da Paraíba entre os anos de 2020 e 2022.



Fonte: LACEN (adaptado), 2022.

## 5.2 Testes de sensibilidade do MT aos antimicrobianos testados

É importante ressaltar que todos os testes usados no diagnóstico da TB (baciloscopia, cultura de escarro, etc) são de extrema importância no controle da TB, porém os testes de sensibilidades aos antimicrobianos (TSA) constituem uma etapa fundamental, já que não existe cura nem prevenção de novos casos sem lançar mão do esquema terapêutico. Assim sendo, a melhor ferramenta para se conseguir, isto é, através da execução dos testes capazes de avaliar a resistência das MT frente aos antimicrobianos rotineiramente utilizados. Partindo desse pressuposto o estudo destes testes foram avaliados.

De acordo com a Figura 8, constatou-se que, no período analisado foram realizados 758 testes de sensibilidade (TSA). Importante ressaltar que o fato de ter mais testes de sensibilidades realizados do que a quantidade de culturas positivas realizadas no LACEN/PB (570), dar-se pelo fato de alguns laboratórios paraibanos realizarem apenas a cultura, e por motivos técnicos, não realizarem os testes de sensibilidades, os quais são encaminhados para o LACEN-PB para a realização apenas dos TSA.

Dentre os quatro antimicrobianos testados de acordo com Ministério da Saúde (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Estreptomicina), foi possível observar uma elevada resistência bacteriana com destaque para a estreptomicina.

### **5.2.1 Estreptomicina**

Analisando a Figura 8, observa-se que antimicrobiano que mostrou o maior número de cepas resistentes a MT foi estreptomicina, com 377 cepas (49,74%), corroborado pelo estudo de Vargas-Ponce *et al.* (2021), os quais observaram que este antimicrobiano foi o que mostrou maior número de cepas de MT resistentes (56,76%). Segundo estes autores essa resistência tão elevada está associada a uma mutação genética *kat G* que tem um nível de resistência de 77%.

Entretanto, os dados de nossa pesquisa divergem de alguns estudos mostrando a necessidade de se realizar, sempre que possível, os testes de sensibilidade aos antimicrobianos, pois a resistência bacteriana depende de muitos fatores tais como a facilidade de acesso, o abandono do tratamento, transmissão de cepas resistentes entre os portadores de TB, fator econômico e nível de conhecimento da população, o que pode mostrar diferentes comportamentos da MT em diferentes regiões.

Contrariamente aos achados do presente estudo, Dias *et al.* (2021), obtiveram um baixo número de cepas de MT resistentes a este fármaco. Apenas 8,3% das cepas. Os dados de nossa pesquisa também mostraram divergência com os estudos realizados por Marques *et al.* (2017), os quais mostraram uma porcentagem de 6,8% de cepas de MT resistentes à estreptomicina, o que não deixa de ser preocupante, pois todos os tratamentos alternativos para resistência à rifampicina ou isoniazida utilizam a estreptomicina como fármaco de escolha.

A maior parte da resistência à estreptomicina se dá pela mutação no gene *rpsL*, mas pode ocorrer também em decorrência de mutações no gene *rrs*, como foi constatado por Feliciano (2017). Sendo assim, é possível que esta elevada resistência tenha ocorrido devido ao uso da estreptomicina de forma indiscriminada nas primeiras décadas de seu descobrimento, conforme observado por Stremel (2021).

De acordo com o estudo de Arias *et al.* (2015), também demonstrou um pequeno número (5,9%) de cepas de MT resistente à Estreptomicina. Essa baixa

resistência à estreptomicina pode ter relação com o fato de que esta droga tem sido usada cada vez menos no tratamento da tuberculose, já que até a mudança do regulamento, estava reservada apenas para pacientes tratados ou casos especiais.

Valores também discrepantes em relação a nossa pesquisa verifica-se no estudo realizado no Perú por Flores e Espinoza (2015). Estes autores observaram que dentre as 319 cepas de MT, apenas 31 delas foram resistentes à estreptomicina (7,8%).

### **5.2.2 Etambutol**

Ainda de acordo com a Figura 8 verifica-se que o etambutol foi o antimicrobiano que esteve em segundo lugar com maior número de cepas resistentes aos antimicrobianos. Assim sendo este fármaco mostrou 152 (20,05%) cepas de MT resistentes.

Segundo Gupta *et al.* (2015), a resistência desta bactéria a este fármaco pode estar associada a mutações gênicas como a do *embB* 306, sendo o principal mecanismo de resistência em estudos clínicos isolados. Esses dados corroboram com dados obtidos por esses autores, os quais detectaram 31,92% de cepas de MT resistentes, números estes que se aproximam dos encontrados no estudo.

De modo semelhante, no trabalho realizado no Irã, por Mohammadi *et al.* (2018), foi evidenciado que 14% das cepas de MTs eram resistentes ao etambutol e 85,71% dos isolados resistentes tinham mutações *embB* 306.

O alvo do etambutol é a parede celular da bactéria, este fármaco interfere com a arabinosil transferase. Essa enzima é codificada pelo operon *embCAB* e está relacionada com a biossíntese de arabinogalactana e lipoarabinomanana. Diversos estudos mostraram que a resistência ao etambutol está associada ao gene *embB*, sobretudo ao códon 306 (ZHAO *et al.*, 2015).

Segundo Alderwick *et al.* (2015) Aproximadamente 60% das cepas de MT, que são resistentes ao etambutol, têm mutações em *embB* 306. Sendo semelhante ao estudo realizado na China por Zhao *et al.* (2015), o qual foi relatado que 56% das cepas de MT eram resistentes ao etambutol e que 79,10% dos isolados MDR-TB continham mutações em *embB* 306. Dados estes diferentes dos da pesquisa, na qual foi observado um menor número de cepas de MT resistente (20,05%).

O etambutol é usado como fármaco alternativo à estreptomicina na terapia padrão de combinação de quatro drogas para TB. Entretanto, em virtude do rápido aumento da resistência ao etambutol entre isolados clínicos de MT, a detecção precoce e correta da resistência a este medicamento é fundamental para evitar o risco de reações adversas (KHOSRAVI *et al.*, 2019).

### **5.2.3 Isoniazida**

No tocante a Isoniazida observa-se que este fármaco esteve na terceira colocação, e apresentou 111 cepas (14,64%) de MT resistentes. Sua resistência também pode estar associada às mutações, a exemplo de mutações no gene *katG*, que codifica a enzima necessária para a ativação da isoniazida, pois dificultam a acomodação do fármaco no sítio catalítico da enzima, conseqüentemente, leva a um aumento na concentração inibitória mínima (CIM) de isoniazida para MT, conforme explica Pimentel *et al.* (2017).

Outra forma de resistência pode estar relacionada a mutações no gene *inhA*, como foi constatado por Pinhata (2020), a qual observou que entre os 95 isolados com mutação no promotor do *inhA*, 73,7% tiveram baixo nível de resistência, 26,3% apresentaram resistência intermediária e 4,2% tiveram alta resistência à isoniazida. Os valores encontrados neste estudo foram semelhantes aos do estudo de Dias *et al.* (2021), que obtiveram uma taxa de 8,3% de cepas resistentes, estando em consonância com nossos achados.

### **5.2.4 Rifampicina**

Os menores índices de resistência de cepas de MT aos antimicrobianos foram observados com a Rifampicina, que apresentou apenas 58 cepas (7,65%) resistentes. Esse fato pode ser relacionado ao seu mecanismo de ação, que bloqueia a transcrição, inibindo a síntese de RNA inibindo especificamente a RNA-polimerase-DNA-dependente (DDRP) da bactéria sensível, cessando a síntese de proteínas da célula bacteriana. Esse mecanismo continua bem efetivo apesar da Rifampicina ter mais de 50 anos de uso terapêutico (DIAS *et al.*, 2021).

Em uma pesquisa realizada em 2009 no Chile, por Peña e Escobar (2021), foi constatado que a resistência de MT à rifampicina foi baixa (apenas 2,2%). Valores estes menores que os do estudo (7,65%), porém não divergentes.

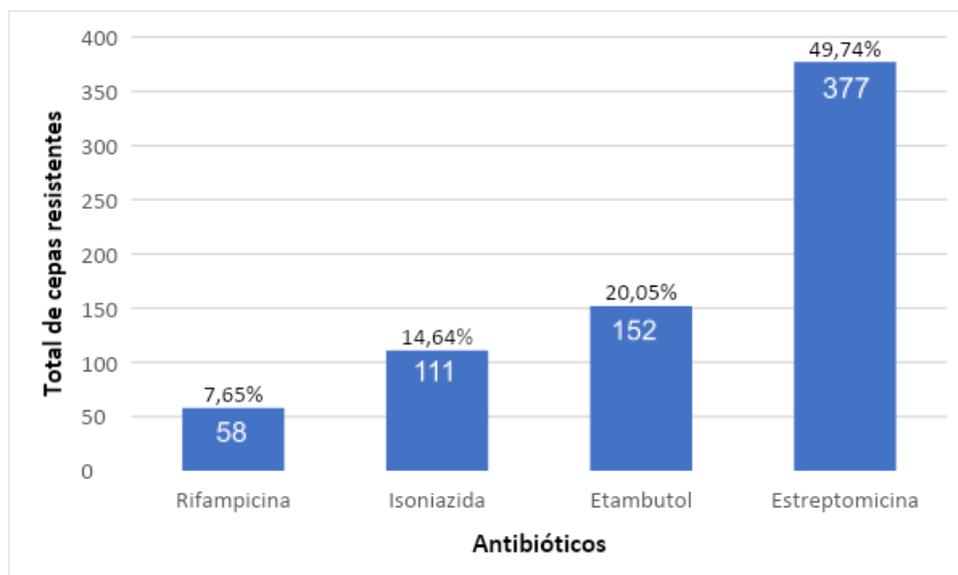
Também foram encontrados resultados semelhantes aos da presente pesquisa no estudo realizado por Dias *et al.* (2021), o qual constatou que 5,7% de cepas de MT foram resistentes a este fármaco, corroborando com os dados deste estudo.

A resistência à rifampicina está associada a mutações no gene *rpoB*, como avaliado por Feliciano (2017), em estudo fenotípico e molecular. Alguns autores consideram que pessoas com cepas resistentes à rifampicina, provavelmente serão resistentes aos outros fármacos conforme enfatiza Carvalho *et al.* (2007).

Os resultados obtidos com este antimicrobiano mostram que o mesmo é uma boa alternativa para o tratamento da TB, já que *in vitro* este foi o antimicrobiano de maior eficácia.

Estudos realizados por Silva; Mello e Migliori no ano de 2020, demonstraram a eficácia deste antimicrobiano no tratamento da TB, onde houve relação entre doses mais altas de rifampicina e esterilização mais rápida do escarro, com toxicidade semelhante à da dose-padrão, que varia de acordo com o peso.

**Figura 8** – Testes de sensibilidade de MT frente aos antimicrobianos testados entre os anos de 2020 a 2022.



Fonte: LACEN adaptado pelo autor (2022)

### **5.2.5 Multirresistência**

A resistência de MT aos antimicrobianos é um fator de extrema importância no combate a TB e por isso deve ser avaliada. Um dos grandes desafios da atualidade é evitar o surgimento de cepas de bactéria com resistência aos vários antimicrobianos concomitantemente, pois esse mecanismo é uma das principais causas de insucesso no tratamento da TB.

Analisando a Figura 9, percebe-se que a quantidade de cepas que apresentou resistência a todos os fármacos utilizados nos TSAs (Estreptomicina, Etambutol, Isoniazida, Rifampicina) foi bastante expressiva.

Assim sendo, observou-se que dentre as 758 cepas submetidas aos TSA, 27 delas (3,56%) mostraram resistência a todos os quatro antimicrobianos testados. Esses números são bastante preocupantes, visto que podem ser responsáveis pelo insucesso no tratamento e pela cura da TB.

Ainda nesta Figura, observa-se um aumento expressivo entre os anos estudados, pois a multirresistência vem aumentando. No ano de 2020, foram 6 cepas (22,2%), no ano de 2021, foram 7 (25,9%) e em 2022, o número de cepas multirresistentes duplicou, 14 (51,9%). O que nos remete certa preocupação no sentido da queda de eficiência destes fármacos.

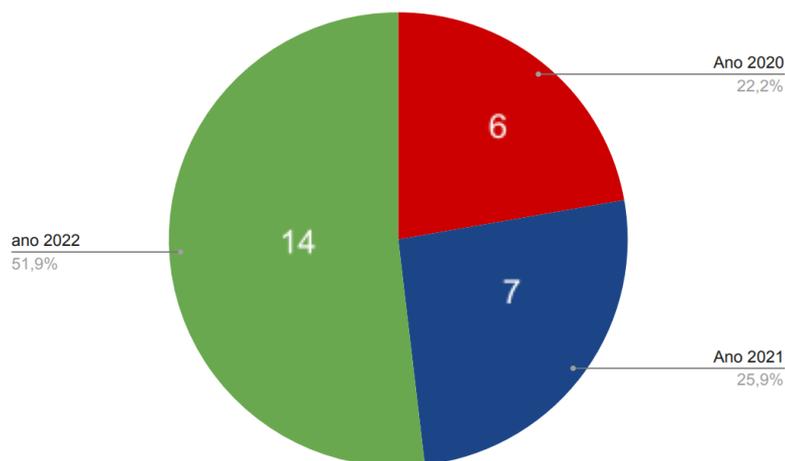
É possível que esta multirresistência possa ter ocorrido pelo fato de muitos pacientes abandonarem o tratamento antes da cura ou terem usado estes fármacos indiscriminadamente. Em se tratando de TB, o longo tempo necessário (70 dias) para isolar a bactéria e avaliar seu perfil de resistência é um fator limitante para que os pacientes só iniciem o tratamento após liberação dos TSA.

Nessa perspectiva o LACEN-PB vem trabalhando com novas metodologias como a hibridação com sonda em linha LPA, o tempo de até 70 dias para de 35 dias.

Diante do propósito de uma efetiva redução dos casos novos de TB-MDR, torna-se necessário o desenvolvimento de um processo que identifique áreas com diferentes necessidades e ações. Desta forma, o programa de controle da tuberculose irá investir na busca de pacientes sintomáticos respiratórios e na identificação de população de risco para a TB latente. A identificação e o fortalecimento do uso racional dos medicamentos (esquemas padronizados e

adesão ao tratamento), acarretará uma real redução do número de casos novos (OLIVEIRA *et al* ,2021).

**Figura 9** – Número de cepas de TB multirresistentes aos antimicrobianos testados no LACEN-PB no período de janeiro de 2020 a outubro de 2022.



**Fonte:** LACEN adaptado pelo autor (2022).

Sugerimos que em estudos posteriores os casos de multirresistência possam ser avaliados juntamente com o histórico dos pacientes para tentar fazer uma associação mais segura dos motivos do aumento da multirresistência das MT, já que isto é um fator preponderante para o insucesso no tratamento dos pacientes acometidos com TB, o que onera os gastos com internação, tratamento e cura e acarreta grande impacto na saúde pública.

## 6 CONCLUSÃO

- Constatou-se que o número de casos de TB no período estudado ainda é bastante preocupante, visto que por ser uma doença curável está ainda apresenta dados preocupantes;
- Se faz necessário mais investimentos em capacitação dos profissionais de saúde que trabalham com TB para que estes sejam multiplicadores de informações até os pacientes, em especial quando se tratar de coleta das amostras;
- É importante que se analise periodicamente os casos de multirresistência de MT a fim de que se pode identificar quais as causas e, assim, promover a cura dos pacientes;
- Sempre que possível a cultura e os TSA sejam realizados. Apenas quando estes não puderem, o tratamento deve ser feito com a rifampicina já que este foi o antimicrobiano de maior eficácia;
- Precisa-se de mais investimentos na rede de laboratórios públicos municipais a fim de descentralizar os exames enviados ao LACEN o que culminará em agilidade na entrega dos exames, pois como o LACEN-PB se encontra na Capital, João Pessoa, muitos municípios têm dificuldades no envio das amostras o que causa maior demora no envio dos exames laboratoriais;
- Por se tratar de um problema de saúde pública, maiores investimentos na parte educativa da população são necessários, pois é possível que muitos pacientes só procuram os serviços de saúde quando já estão há bastante tempo com a doença, o que colabora com sua disseminação;
- Estudos dos anos subsequentes aos desta pesquisa são necessários para se fazer uma análise comparativa, pois não podemos afirmar seguramente, com estes dados, que os casos de TB na Paraíba realmente diminuíram, pois em decorrência da pandemia muitos pacientes ficaram com medo de irem às unidades de saúde, o que pode ter influenciado esta redução nos registros do LACEN-PB;
- Se faz necessário fomentar mais pesquisas com engajamento do tripé ENSINO-PESQUISA-EXTENSÃO, pois não basta a existência dos dados. Estes devem ser discutidos e apresentados pelas equipes de saúde competentes

## REFERÊNCIAS

- ALDERWICK, L. J.; HARRISON, J. LLOYD, G. S.; BIRCH, H. L. The Mycobacterial Cell Wall: peptidoglycan and arabinogalactan. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 8, a021113, 2015.
- ARIAS, F.; SCAPPATICCIO, A.; HERRERA, T. Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012. **Revista chilena de infectología**, v. 32, n. 4, p. 382-386, 2015.
- ASSIS, S. S. ARAUJO-JORGE, T.C. Incursões, doenças negligenciadas e a promoção da saúde no programa saúde na escola (pse): a visão dos gestores locais. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, e, Cajazeiras, 8 (único): 759-777, 2021
- BARBERIS, I. BRAGAZZI, N. L., GALLUZZO, L., & MARTINI, M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus, **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**. v. 58, n. 1, p. E9-E12, 2017.
- BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, 27 (1), 2018.
- BESERRA, K. A; SILVA K. N; JANUÁRIO T. G. F. M.; et al. Itinerário terapêutico de pessoas com tuberculose resistente e em retratamento. **Av Enfermagem**.;39 (1): 21-29, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2 ed, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). **Boletim epidemiológico de tuberculose**. Brasília, 2021.
- BUSATTA, J.; SANTOS, L. F. R. CALEFFI-FERRACIOLI, K. R. *et al.* Diagnóstico laboratorial da tuberculose e infecções causadas por micobactérias não tuberculosas (2018-2019). **2º Encontro Anual de Extensão Universitária UEM: Ciência e Inovação para uma Sociedade Sustentável**, 2019.
- CARVALHO, W. D. S.; SPÍNDOLA, S. M.; PESQUERO, J. L.; GOMES, M. A. Diagnóstico de resistência do Mycobacterium tuberculosis à rifampicina utilizando-se da reação em cadeia da polimerase. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 31–38, 2007.

CETRANGOLO, N. **Prevalência da *Mycobacterium Tuberculosis* em pacientes HIV em relação à sensibilidade da Rifampicina no Genexpert no HUGG.** Dissertação de Mestrado, 2018.

COELHO D. J. **Perfil epidemiológico dos casos de Tuberculose resistente diagnosticados no Estado de São Paulo no período de 2012 a 2017, 2020**

COSTA, R. M. P. J. D. (2021). **Avaliação do desempenho da PCR em tempo real utilizando insumos nacionais em amostras biológicas de pacientes com tuberculose extrapulmonar.** 2021.107p. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2021.

CUNHA, J. P. A. *et al.* Magnitude da tuberculose na Rota Bioceânica: uma descrição epidemiológica. **Interações (Campo Grande)**, v. 22, p. 1385-1395, 2022.

DALMANN-SAUER, M.; CORREA-MACEDI, W.; SCHURR, E. **Human genetics of mycobacterial disease.** *Mammalian Genome*. 29:523–538, 2018

.DIAS, J. S, *et al.* **tuberculose: fatores que levam a ocorrência da resistência da rifampicina associada a isoniazida**, v. 3, n. 36, p. 466-484, 2021.

DIAS, N, P, C. **Avaliação do perfil diagnóstico, resistência de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina e proposta de aplicativo móvel para assistência ao tratamento da tuberculose em hospital de referência do estado da Paraíba.** Dissertação de Mestrado (BIOTECNOLOGIA APLICADA À SAÚDE) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

DREW, R., STERLING, T. (2021). **Antituberculous drugs: an overview.** **UpToDate.** Acesso em 17 de outubro de 2022, em <https://www.uptodate.com/contents/antituberculous-drugs-an-overview>

FEITOSA, S, D, M *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no estado da Paraíba no período de 2010 a 2019. **Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e3111829047, 2022.

FELICIANO, C. S. **Avaliação da resistência de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas através de testes fenotípicos, moleculares comerciais e do sequenciamento genômico total.** 2017. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

FERREIRA, M.R.L. *et al.* Abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 7, n. 1, p. 63-71, 2018.

FERREIRA, T. F.; DOS SANTOS, A. M. OLIVEIRA, B. L. C. A. Tendência da tuberculose em indígenas no Brasil no período de 2011-2017. **Ciência e Saúde Coletiva**, 25 (10), 2020.

FERREIRA, P. T. P.; OLIVEIRA, V. G.; PIMENTA, F. P. novas tecnologias para o tratamento da tuberculose: o que as patentes nos dizem. **Revista Química Nova**, 43 (7), 2020.

FLORES, R.; ESPINOZA, M. A. V. Susceptibilidad y Perfil de Resistência de Mycobacterium tuberculosis a drogas de primera línea, Lambayeque 2011. **Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque**, v. 1, n. 1, p. 11-14, 2015.

FORTUNA, J. L.; SOARES, Paula A. O. Perfil epidemiológico da tuberculose no município de Teixeira de Freitas de 2001 a 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 7171-7192, 2020.

GONÇALVES, L. S. LOURENÇÃO, L. G., BAPTISTA, M. Á., OLIVEIRA, J. F. D., XIMENES NETO, F. R. G., & GAZETTA, C. E. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 3, 2020.

GUPTA, A. Singh, S. K., & Anupurba, S. Mutations at embB306 codon and their association with multidrug resistant M. tuberculosis clinical isolates. **Indian journal of medical microbiology**,; 33: 387–92, 2015.

INOCÊNCIO, A. S. F. **Evolução da resistência em Tuberculose**. 2021. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

KHOSRAVI, A. D.; SIROUS, M.; ABDI, M.; AHMAD KHOSRAVI, N. Characterization of the most common embCAB gene mutations associated with ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from Iran. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 579–584, 2019.

INSTITUCIONAL. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://lacen.pb.gov.br/institucional>. Acesso em: 29 nov, 2022.

MACIEL, E. L; SILVA, P. E. A. Combate à tuberculose: de 1993 a 2035 durante a era da COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 2021.

MAIA, C. M. F. MARTELLI, D. R. B., SILVEIRA, D. M. M. L. D., OLIVEIRA, E. A., & MARTELLI JÚNIOR, H. Tuberculose no Brasil: o impacto da pandemia de COVID-19. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, 2022.

MARQUES, M. Cunha, E. A. T., EVANGELISTA, M. D. S. N., BASTA, P. C., MARQUES, A. M. C., CRODA, J., & DE ANDRADE, S. M. O. **Resistência às drogas antituberculose na fronteira do Brasil com Paraguai e Bolívia**. Rev. Panam. Salud. Publica, v. 41, 2017.

MOHAMMADI, B.; MOHAJERI, P.; ROUHI, S.; RAMAZANZADEH, R. The relationship between *embb306* and *embb406* mutations and ethambutol resistant in Mycobacterium tuberculosis isolated from patients in west of Iran. **Medicinal Journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 32, n. 117, 2018.

MORAES, K. M. BARROS, I. F., TOBIAS, R. F., & JÚNIOR, E. E. E. G. Tuberculose pulmonar relacionada à resistência medicamentosa na população: Uma revisão sistemática. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 7, n. 1, 2020.

NASCIMENTO, A, M, V. **Análise da distribuição espacial dos casos de tuberculose no estado da Paraíba e verificação de fatores associados**.

Dissertação de Mestrado (Mestrado em Saúde pública) - Universidade Estadual Da Paraíba, Campina Grande, 2021.

NUNES, E. M. DE CARVALHO, I. C. P. S., DANTAS, M. C. S., FONSECA, G. N., DA SILVA JACOBINO, K., DE ALMEIDA SANTOS, S. M. R., & DE LIMA, W. M. D. O desempenho do Programa do Controle da Tuberculose em municípios prioritários do Estado da Paraíba, Brasil. **Revista Cereus**, v. 13, n. 4, p. 38-54, 2021.

OLIVEIRA, B, C, B. **A tuberculose no estado da paraíba, brasil: análise da incidência, proporção de cura e tempo de tratamento.** Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Saúde Pública) - Universidade Estadual Da Paraíba, Campina Grande, 2020.

OLIVEIRA, C. C., CRUZ, E. M., MAGALHÃES, G. D., SUZART, M. V., DE PRINCE, M. A. GONÇALVES, C. T., DE PRINCE, K. A Tuberculose resistente e multirresistente no brasil. **Revista Unimontes Científica**, v. 23, n. 2, p. 01-15, 2021.

OLIVEIRA, L. M. P. CAVALCANTE, S. C. GARCIA, J. S.O conhecimento sobre tuberculose entre pacientes de uma comunidade de elevada incidência da doença, na cidade do Rio de Janeiro. **XI encontro nacional de pesquisa em educação em ciências – IX ENPEC.** Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2017.

PEÑA, C. M. ESCOBAR N. S. Tuberculosis con resistencia a rifampicina en Chile. **Revista Chilena De Enfermedades Respiratorias**, v. 37, n. 1, p. 74–81, 2021.

Disponível em:

<<https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/976/1796>> Acesso em: 10 nov, 2022.

PIMENTEL, A. L. Arethusa Lobo *et al.* Mutations in catalase-peroxidase KatG from isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates: insights from molecular dynamics simulations. **Journal of molecular modeling**, v. 23, n. 4, p. 1-6, 2017.

PINHATA, J. M. W. **Determinação do nível de resistência a isoniazida em cepas de Mycobacterium tuberculosis e correlação com mutações nos genes que conferem resistência a este fármaco: katG e inhA.** Tese de Doutorado. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2020.

POPEJOY, M. et al. The pandemic nature of reemerging tuberculosis and the role of population migration in its spread. **MOJ Public Heal**, v. 6, p. 383-392, 2017.

RABAHI, M.J. FERREIRA, J. L. R. S.; FERREIRA, A. C. G.; *et al.* Tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 43 (06), 2017.

SÁ, A.M.M. *et al.* Causas de abandono do tratamento entre portadores de tuberculose. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 15, n. 3, p. 155-160, 2017.

SANTOS, L. L; BARROSO, N. V. C. **Pcr Em Tempo Real Utilizado Na Rotina Laboratorial Para o Diagnóstico da Tuberculose.** Belo Horizonte, 2015.

SANTOS T. A., MARTINS M. M. F. Perfil dos casos de reingresso após abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil. **Caderno saúde coletiva.**; 26(3): 233-240, 2018.

SECRETÁRIA DE SAÚDE (Paraíba). Executiva de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Tuberculose.** <https://paraiba.pb.gov.br/>, ed. 1, 17 jun, 2022.

SICSÚ, A. N., SALEM, J. I., FUJIMOTO, L. B. M., GONZALES, R. I. C., CARDOSO, M. D. S. D. L., & PALHA, P. F. Intervenção educativa para a coleta de escarro da tuberculose: um estudo quase experimental. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.

SILVA, K. N., SANTOS, P. S. P. D., BARBOSA, R. D. S., LOPES, M. D. S. V., PINTO, A. G. A., & CAVALCANTE, E. G. R. Tecnologias educativas para orientação da coleta de escarro da tuberculose pulmonar: revisão sistemática. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, 2022.

SILVA, D. R., RABAHI, M. F., SANT'ANNA, C. C., SILVA-JUNIOR, J. L. R. D., CAPONE, D., BOMBARDA, S., MELLO, F. C. D. Q. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 2021.

SILVA, D. R.; MELLO, F.C; MIGLIORI, G. B. Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.

SILVA, J. N., TPC B. SILVA, T.C F. SOUTO. "Perfil epidemiológico da tuberculose na paraíba." **Open Journal of Statistics and Probability**, (2018).

SINAN. Disponível em: <https://portalsinan.saude.gov.br/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. **Tuberculose: uma doença dos pobres**, 2017.

SOEIRO, V. M. S.; CALDAS, M. A. J.; FERREIRA, T. F. Abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, 2012-2018: tendência e distribuição espaço-temporal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 825-836, 2022.

SOUSA, G. J. B., GARCES, T. S., PEREIRA, M. L. D., MOREIRA, T. M. M., & SILVEIRA, G. M. D. Temporal pattern of tuberculosis cure, mortality, and treatment abandonment in Brazilian capitals. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 27, p. e3218, 12 jun, 2019.

SOUSA, G. J. B.; MARANHÃO, T. A.; LEITÃO, T. M. J. S. Prevalência e fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 55, 2021.

SOUZA, C. E. A. *et al.* Covid-19 e a incidência de tuberculose no Nordeste: Uma análise transversal. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, 2022

STREMEL, M.R. . **Euforia e desencanto: representações sociais sobre estreptomicina e tuberculose na imprensa brasileira nas décadas de 1940 e 1950**, 2021.

TUBERCULOSE: **Boletim Epidemiológico. 2021**. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Tuberculose>. Acesso em: 26 nov, 2022.

VARGAS-PONCE, K. G. *et al.* Mutaciones genéticas que confieren resistencia a Isoniacida en pacientes con tuberculosis en Lima Centro, Perú 2017-2018. **Acta Médica Peruana**, v. 38, n. 2, p. 151-153, 2021.

VIANA, P. V. S.; REDNER, P.; RAMOS, J. P. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogarr resistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

VIANNA, J. F. **Bioquímica quântica da capreomicina e da estreptomicina em complexo com o ribossomo bacteriano**. Dissertação de Mestrado. Brasil, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2020**. Genebra, 2020.

Zhao, L. *et al.* **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 4, p. 2045–2050, 2015.

**ANEXO A**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DA PARAÍBA

**TERMO DE ANUÊNCIA PARA PESQUISA**

A Escola de Saúde Pública da Paraíba, por ter sido informada por escrito sobre os objetivos e metodologia da pesquisa intitulada **PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS NO ESTADO DA PARAÍBA**, autoriza a realização das etapas do projeto de pesquisa, a ser desenvolvido pelo(a) pesquisador(a) **Pedro Morim Souto Maior**, sob orientação de **Maricelma Ribeiro Moraes**, a ser realizado no(a) **Laboratório Central de Saúde Pública da Paraíba (LACEN-PB)**, da Rede Estadual de Saúde da Paraíba.

Esta autorização está condicionada à aprovação prévia da pesquisa acima citada por um Comitê de Ética em Pesquisa e ao cumprimento das determinações éticas propostas na Resolução 466/12 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares.

Informamos que para emissão de Encaminhamento para acesso a Rede Estadual de Saúde fica condicionada a apresentação a ESP-PB do **Parecer Consubstanciado de Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa**, devidamente credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

O(a) pesquisador(a) deverá estar ciente de suas responsabilidades, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem estar dos sujeitos envolvidos na pesquisa. Após a realização da pesquisa, deve ser dada uma devolutiva do resultado final nos locais em foi realizada a coleta de dados e entrega da versão final da pesquisa em formato digital no Núcleo de Investigação Científica da ESP-PB.

O descumprimento desses condicionamentos assegura a ESP-PB o direito de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa.

João Pessoa - PB, 13 de outubro de 2022

**Thais Maira de Matos**  
Coordenadora - Núcleo de Investigação Científica  
Matrícula: 184.750-3  
Escola de Saúde Pública da Paraíba

**Thais Maira de Matos**  
Escola de Saúde Pública da Paraíba  
Núcleo de Investigação Científica

**ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DA PARAÍBA**  
Av. Dom Pedro II, 1826 – Torre – João Pessoa-PB  
CEP: 58.040-440 Tel.: (83) 3214-1732

**ANEXO B**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS NO ESTADO DA PARAÍBA.

**Pesquisador:** Maricelma Ribeiro Moraes

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 63012122.0.0000.5187

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.686.499

**Apresentação do Projeto:**

Lê-se: " O trabalho proposto remete informações relevantes e relacionadas a Mycobacterium tuberculosis e sua resistência antimicrobiana no Estado da Paraíba.... Devido ao grande problema decorrente de falhas no tratamento em virtude da resistência das Mycobacterium tuberculosis aos antimicrobianos, tornou-se oportuno fazer este estudo visando apontar os fármacos de melhor eficácia frente ao tratamento da tuberculose, e desta forma, fornecer subsídios a respeito da resistência da Mycobacterium tuberculosis no estado da Paraíba, e colaborar com as melhores opções de tratamento de modo a reduzir os índices de morbi e mortalidade pela TB."

DIANTE DO EXPOSTO, O ESTUDO SE MOSTRA RELEVANTE.

**Objetivo da Pesquisa:**

OS OBJETIVOS ATENDEM AO RECORTE TEMÁTICO.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

ATENDE A RESOLUÇÃO

466/12

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@setor.uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP



Continuação do Parecer: 5.686.499

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

SEM PENDÊNCIAS

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

ATENDE A RESOLUÇÃO

466/12

**Recomendações:**

APÓS A PESQUISA CONCLUÍDA, RECOMENDAMOS A INCLUSÃO NA PLATAFORMA DO RELATÓRIO FINAL DO ESTUDO.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

ATENDE A RESOLUÇÃO

466/12

**Considerações Finais a critério do CEP:**

APÓS A PESQUISA CONCLUÍDA, RECOMENDAMOS A INCLUSÃO NA PLATAFORMA DO RELATÓRIO FINAL DO ESTUDO.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2012846.pdf	01/10/2022 19:06:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Documentacao_Termos.pdf	01/10/2022 19:04:40	Maricelma Ribeiro Morais	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/10/2022 16:15:36	Maricelma Ribeiro Morais	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	05/09/2022 23:06:49	Maricelma Ribeiro Morais	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@setor.uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP



Continuação do Parecer: 5.686.499

CAMPINA GRANDE, 06 de Outubro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Gabriela Maria Cavalcanti Costa**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@setor.uepb.edu.br