

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA  
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA**

**NÍVEA PAULA CORDEIRO DIAS**

**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**

**João Pessoa – PB**

**2020**

**NÍVEA PAULA CORDEIRO DIAS**

**Área de concentração:** BIOTECNOLOGIA APLICADA À SAÚDE

**Linha de pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE AGENTES TERAPÊUTICOS,  
PROFILÁTICOS E DE DIAGNÓSTICO

**Título da dissertação:**

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 apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

**Orientadora: Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira**

**João Pessoa – PB**

**2020**

**Catálogo na publicação  
Seção de Catalogação e Classificação**

D541a Dias, Nívea Paula Cordeiro.

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 / Nívea Paula Cordeiro Dias. - João Pessoa, 2020.

87 f.

Orientação: Giciane Carvalho Vieira.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CBIOTEC.

1. Biotecnologia. 2. Aplicativo móvel. 3. Resistência a antibióticos. 4. Teste de sensibilidade. 5. Teste rápido molecular. I. Vieira, Giciane Carvalho. II. Título.

UFPB/BC

CDU 60(043)

**Nívea Paula Cordeiro Dias**

**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**

Aprovada em 04/12/2020

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra Giciane Carvalho Vieira

Orientadora



---

Prof. Dr. Ian Porto Gurgel do Amaral

Membro interno

---

Prof. Dr. Hemílio Fernandes Campos Coêlho

Membro externo

*Dedico este trabalho e tudo que ele significa para mim a meu avô Job Lopes de Carvalho, in memoriam, e a meu pai Paulo Pereira da Silva, in memoriam, pelo nobre legado que me deixaram nesta vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me conduzido até esse momento, acolhendo-me, guiando-me, renovando minha fé, força e esperança.

À Ele que nessa jornada de conhecimento possibilitou o apoio incondicional da minha família principalmente minha mãe Nilda Cordeiro, uma mãe maravilhosa, ser humano e educadora incrível, obrigada por me apoiar de todas as formas possíveis, por me inspirar a ser batalhadora, firme e humilde.

À meu esposo Deiwisson Dias por todo companheirismo, por segurar firme a minha mão e não deixar o nosso lar a deriva quando estava ausente, por cuidar tão bem dos nossos filhos.

Aos meus filhos Miguel e Helena que me incentivam da maneira mais genuína a ser uma pessoa melhor.

À minha irmã Nádia Cordeiro por todo incentivo, por sempre acreditar em mim, pelas conversas que tocam a alma e sempre me ajudam a evoluir.

À minha tia Nilma Cordeiro por seu carinho incondicional, apoio e ajuda em todos os momentos até aqui.

Agradeço toda compreensão e ternura com que me acolheram e me ajudaram de alguma forma em momentos difíceis, compartilhando conhecimento, cedendo a escuta e apoio, aos amigos antigos e os que encontrei nesse caminho do mestrado: Annie, Normanda, Fernanda, Jonisson, Agar, Geisi, Yasmim, e demais colegas de turma, e das demais turmas onde passei, e aos colegas queridos do trabalho.

À minha orientadora Giciane Carvalho por sua imensa generosidade, compreensão e apoio, obrigada por compartilhar sua experiência e conhecimento, pela oportunidade de trabalharmos juntas, sua humanidade brilhou muito no nosso projeto e minha vida.

À colaboração prestada pela professora Cecir Barbosa e Ravenna Lins, da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido – UFCG/CDSA, obrigada por toda ajuda ao tornar

executável as ideias que abrigavam-se em pensamentos, compartilhando conhecimento e me ajudando a agregar conteúdo de qualidade a este trabalho.

Aos professores do Centro de Biotecnologia, os quais me inspiraram da melhor forma possível: Adna, Tatjana, Ian, Jailson, Enéias, Sandra e Luciana do Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

Aos coordenadores do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia e secretaria, por serem tão solícitos sempre que precisei.

À Universidade Federal da Paraíba por proporcionar um ambiente de vivências valiosas e experiências enriquecedoras.

Ao Laboratório de análises clínicas e Núcleo de Ensino e Pesquisa do Complexo Hospitalar de Doenças Infecto Contagiosas Dr. Clementino Fraga.

Aos integrantes da banca examinadora, muito obrigada pela dedicação à leitura deste trabalho e pela gentileza em ter aceito o convite.

*“Cada pessoa deve trabalhar para o seu  
aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo,  
participar da responsabilidade coletiva por  
toda a humanidade.”*

*(Marie Curie)*



## RESUMO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa e grave problema de saúde pública a nível mundial. Segundo a OMS em seu último relatório, cerca de 10 milhões de pessoas contraíram tuberculose e 1,5 milhão de pessoas morreram por causa da doença. Em 2018, cerca de meio milhão de pessoas desenvolveram a tuberculose resistente à rifampicina e 78% delas apresentaram a forma multirresistente. No Brasil, foram notificados cerca de 76.000 novos casos e em decorrência da doença 4,5 mil mortes. O presente estudo teve por objetivo avaliar o perfil diagnóstico realizado para detecção da tuberculose por meio molecular e fenotípico, resistência a rifampicina e a partir dos dados observados propor inovação através da criação de um protótipo de aplicativo móvel para auxiliar na assistência ao tratamento da tuberculose em pacientes atendidos no hospital de referência em doenças infectocontagiosas da Paraíba. A pesquisa possui caráter epidemiológico, retrospectivo, observacional, transversal, individualizado com ênfase na análise quantitativa de dados e a partir desses o desenvolvimento de protótipo de aplicativo móvel, estruturado através da plataforma Adobe XD. Os dados foram armazenados em uma estrutura tabular e consistem em valores numéricos e categóricos, bem como, séries temporais. De maio de 2015 à maio de 2019 foram realizados anualmente uma média de 827 testes de diagnóstico molecular como exame principal para detecção da tuberculose. A incidência de casos com resultado de sensibilidade à rifampicina apontada no Teste Rápido Molecular (TRM) foi superior aos casos que apresentaram resistência; 95,52% casos com sensibilidade verificada e 4,47% de resistência. Os testes que apresentaram mutação do gene *rpoB* variaram e destes, apenas 18 seguiram com a realização do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA), dos quais 12 obtiveram resultado fenotípico concordante no TSA comparado ao TRM, com resistência a rifampicina confirmada e 6 pacientes apresentaram resultado discordante; o perfil fenotípico acusou maior índice de resistência para isoniazida 24,07% e a maior sensibilidade, 98,14% para etambutol. O protótipo intitulado “TRATE TB” foi desenvolvido baseado no cenário criado a partir da análise de dados, com acesso visual, manuseio e simulação de funcionalidades como: programação de lembretes para ingestão de medicamentos, anexo de exames, agendamento de consultas, cadastro de estoque de medicamentos, geração de relatório de progresso e adesão ao tratamento, bem como o compartilhamento de informações com a assistência médica e familiar. Mesmo de forma parcialmente remota o aplicativo “TRATE TB” deve desempenhar um reforço considerável na assistência ao paciente em tratamento para tuberculose no Hospital de Referência Clementino Fraga, além de que, o fácil acesso a recursos em uma única ferramenta, pode intervir no número de casos novos, no desenvolvimento de resistência às principais drogas, abandono do tratamento e cura do paciente.

**Palavras-Chave:** Aplicativo Móvel; Resistência a Antibióticos; Teste de Sensibilidade; Teste Rápido Molecular.

## ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease and a serious public health problem worldwide. According to the WHO in its latest report, about 10 million people contracted tuberculosis and 1.5 million people died from the disease. In 2018, about half a million people developed rifampin-resistant tuberculosis and 78% of them presented the multidrug-resistant form. In Brazil, about 76,000 new cases were reported and 4,500 deaths from the disease. The present study aimed to evaluate the diagnostic profile performed for the detection of tuberculosis by molecular and phenotypic means, resistance to rifampicin and from the observed data to propose innovation through the creation of a mobile application prototype to assist in the treatment of tuberculosis in patients seen at the referral hospital for infectious diseases in Paraíba. The research has an epidemiological, retrospective, observational, transversal, individualized character with an emphasis on quantitative data analysis and from these the development of a mobile application prototype, structured through the Adobe XD platform. The data were stored in a tabular structure and consist of numerical and categorical values, as well as time series. From May 2015 to May 2019, an average of 827 molecular diagnostic tests were performed annually as the main test for tuberculosis detection. The incidence of cases with results of sensitivity to rifampicin indicated in the Rapid Molecular Test (TRM) was higher than the cases that presented resistance; 95.52% cases with verified sensitivity and 4.47% resistance. The tests that showed a mutation of the *rpoB* gene varied and of these, only 18 continued with the Antimicrobial Sensitivity Test (TSA), of which 12 obtained a concordant phenotypic result in the TSA compared to the TRM, with confirmed rifampicin resistance and 6 patients presented discordant result; the phenotypic profile had a higher resistance index for isoniazid 24.07% and the highest sensitivity, 98.14% for ethambutol. The prototype entitled "TRATE TB" was developed based on the scenario created from data analysis, with visual access, handling and simulation of features such as: scheduling of reminders for medication intake, exam attachment, appointment scheduling, inventory registration medicines, generating progress reports and adhering to treatment, as well as sharing information with medical and family assistance. Even partially remotely, the "TRATE TB" application should play a considerable role in assisting patients undergoing treatment for tuberculosis at the Reference Hospital Clementino Fraga, in addition to the fact that easy access to resources in a single tool can intervene in the number of new cases, in the development of resistance to the main drugs, abandonment of treatment and cure of the patient.

**Keywords:** Mobile Application; Antibiotic resistance; Sensitivity Test; Molecular Test.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Fluxograma de estudo piloto.....                                                                                                                                          | 42 |
| <b>Figura 2</b> - Fluxograma de estrutura e navegação do aplicativo.....                                                                                                                    | 44 |
| <b>Figura 3</b> - Simulação do ícone na tela de um smartphone Android.....                                                                                                                  | 55 |
| <b>Figura 4</b> - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de cadastro e preenchimento dos dados <i>login</i> do usuário; (B) simulação de <i>login</i> do usuário do aplicativo..... | 55 |
| <b>Figura 5</b> - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de mostruário; (B) menu.....                                                                                               | 56 |
| <b>Figura 6</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Meu perfil”.....                                                                                                    | 57 |
| <b>Figura 7</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Anotações”.....                                                                                                     | 58 |
| <b>Figura 8</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Sintomas”.....                                                                                                      | 58 |
| <b>Figura 9</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> (A) tela “medições”; (B) tela “altura”; (C) tela “pressão arterial”; (D) tela “peso”.....                            | 59 |
| <b>Figura 10</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> (A) configurações e sair; (B) configurações.....                                                                    | 60 |
| <b>Figura 11</b> - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de “mostruário” ; (B) “consultas”.....                                                                                    | 62 |
| <b>Figura 12</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> “Exames” ....                                                                                              | 62 |
| <b>Figura 13</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> (A) medicamentos; (B) cadastro individual; (C) bula; (D) efeitos colaterais.....                           | 63 |
| <b>Figura 14</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário -> “Estoque” .....                                                                                             | 65 |
| <b>Figura 15</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> “Alarme” .....                                                                                             | 65 |
| <b>Figura 16</b> - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> (A) “progresso”; (B) compartilhar relatório.....                                                           | 66 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gráfico 1</b> - Detecção de MTB - Análise Molecular - 2015-2019.....                                                     | 44 |
| <b>Gráfico 2</b> - Sensibilidade e Resistência à rifampicina - Análise molecular -<br>2015-2019.....                        | 46 |
| <b>Gráfico 3</b> - Índice de pacientes que realizaram um único exame para diagnóstico<br>de TB.....                         | 47 |
| <b>Gráfico 4</b> - Prevalência de casos de resistência à rifampicina no Teste Rápido<br>Molecular (TRM).....                | 48 |
| <b>Gráfico 5</b> - Prevalência de casos de resistência à rifampicina no Teste de<br>Sensibilidade Antimicrobiano (TSA)..... | 49 |
| <b>Gráfico 6</b> - Tempo entre o diagnóstico inicial e a realização da Cultura.....                                         | 50 |
| <b>Gráfico 7</b> - Sensibilidade e resistência das principais drogas no TSA.....                                            | 51 |
| <b>Gráfico 8</b> - Prevalência de casos de tuberculose por sexo.....                                                        | 51 |
| <b>Gráfico 9</b> - Prevalência de casos de tuberculose por idade.....                                                       | 52 |
| <b>Gráfico 10</b> - Prevalência de coinfeção HIV-TB.....                                                                    | 53 |
| <b>Gráfico 11</b> - Prevalência de casos positivos por município.....                                                       | 54 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |                                               |
|--------------|-----------------------------------------------|
| <b>BAAR</b>  | Bacilo Álcool-Ácido Resistente                |
| <b>BCG</b>   | Bacille Calmette-Guérin                       |
| <b>C</b>     | Citosina                                      |
| <b>CMTB</b>  | Complexo <i>M. tuberculosis</i>               |
| <b>DNA</b>   | Desoxy Acid Nucleic                           |
| <b>EMB</b>   | Etambutol                                     |
| <b>ETH</b>   | Etionamida                                    |
| <b>GAL</b>   | Gerenciador de Ambiente Laboratorial          |
| <b>G</b>     | Guanina                                       |
| <b>HIV</b>   | Vírus da Imunodeficiência Humana              |
| <b>INH</b>   | Isoniazida                                    |
| <b>LJ</b>    | Löwenstein-Jensen                             |
| <b>MGIT</b>  | Mycobacteria growth indicator tube            |
| <b>MNT</b>   | Micobactérias Não Causadoras de Tuberculose   |
| <b>MS</b>    | Ministério da Saúde                           |
| <b>MTB</b>   | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>             |
| <b>NCBI</b>  | National Center for Biotechnology Information |
| <b>OMS</b>   | Organização Mundial da Saúde                  |
| <b>ONU</b>   | Organização das Nações Unidas                 |
| <b>PCR</b>   | Reação em Cadeia da Polimerase                |
| <b>PCT</b>   | Plano de Controle da Tuberculose              |
| <b>PDA's</b> | Assistentes Pessoais Digitais                 |
| <b>PNB</b>   | Ácido p-nitrobenzóico                         |
| <b>PZA</b>   | Pirazinamida                                  |
| <b>RIF</b>   | Rifampicina                                   |
| <b>RMN</b>   | Ressonância Magnética Nuclear                 |
| <b>RMP</b>   | Rifampicina                                   |
| <b>RMPR</b>  | Resistência à Rifampicina                     |
| <b>RNAP</b>  | RNA polimerase                                |

|               |                                            |
|---------------|--------------------------------------------|
| <b>RNA</b>    | Ribonucleic Acid                           |
| <b>RRDR</b>   | Rifampicin Resistance Determining Region   |
| <b>SM</b>     | Estreptomicina                             |
| <b>SUS</b>    | Sistema Único de Saúde                     |
| <b>TB MDR</b> | Tuberculose Multidroga Resistentes         |
| <b>TBMR</b>   | Tuberculose Multidroga Resistente          |
| <b>TB</b>     | Tuberculose                                |
| <b>TCH</b>    | Hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico   |
| <b>TCLE</b>   | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| <b>TDO</b>    | Tratamento Diretamente Observado           |
| <b>TIC</b>    | Tecnologia da Informação e Comunicação     |
| <b>TRM-TB</b> | Teste Rápido Molecular Para Tuberculose    |
| <b>TRM</b>    | Teste Rápido Molecular                     |
| <b>TSA</b>    | Teste de Sensibilidade Antimicrobiano      |
| <b>TS</b>     | Teste de Sensibilidade                     |
| <b>UX</b>     | Experiência do Usuário                     |

## SUMÁRIO

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                                                      | <b>17</b> |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>                                           | <b>19</b> |
| 2.1 Tuberculose                                                          | 19        |
| 2.2 Mycobacterium tuberculosis                                           | 20        |
| 2.3 Diagnóstico                                                          | 23        |
| 2.3.1 O Teste Rápido Molecular Para Tuberculose (TRM-TB)                 | 24        |
| 2.3.2 Cultura para micobactérias, identificação e teste de sensibilidade | 24        |
| 2.4 Tratamento e resistência                                             | 27        |
| 2.5 Aplicativos móveis e protótipos                                      | 30        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA</b>                                                   | <b>34</b> |
| <b>4 OBJETIVOS</b>                                                       | <b>35</b> |
| 4.1 Geral                                                                | 35        |
| 4.2 Específicos                                                          | 35        |
| <b>5 METODOLOGIA</b>                                                     | <b>35</b> |
| 5.1 Tipo de pesquisa                                                     | 35        |
| 5.2 Local de realização da pesquisa                                      | 35        |
| 5.3 Aspectos éticos                                                      | 36        |
| 5.3 População e amostra                                                  | 36        |
| 5.4 Critérios de inclusão                                                | 36        |
| 5.5 Critérios de exclusão                                                | 36        |
| 5.6 Riscos                                                               | 37        |
| 5.7 Benefícios                                                           | 37        |
| 5.8 Instrumentos e técnica para coleta de dados                          | 37        |
| 5.9 Dispensa de TCLE                                                     | 38        |
| 5.10 Tratamento e análise de dados                                       | 39        |
| 5.11 Prototipação                                                        | 40        |
| 5.11.1 Estudo Piloto                                                     | 40        |
| 5.11.2 Desenvolvimento de conteúdo                                       | 41        |
| 5.11.3 Plataforma de Criação                                             | 42        |
| 5.11.4 Formatação e <i>layout</i>                                        | 43        |
| <b>6 RESULTADOS</b>                                                      | <b>44</b> |
| 6.1 Análise molecular                                                    | 44        |
| 6.2 Prevalências                                                         | 47        |
| 6.3 Protótipo                                                            | 54        |

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>7 DISCUSSÃO</b>                | <b>67</b> |
| <b>8 CONCLUSÃO</b>                | <b>77</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> | <b>78</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, desencadeada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a infecção pulmonar a principal forma clínica da doença. Considerada um grave problema de saúde pública a nível mundial a tuberculose (TB) possui relatos milenares, no entanto nas últimas décadas a insurgência da doença está atrelada a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em países ricos e nos países subdesenvolvidos, devido ao crescimento da miséria, urbanização descontrolada, além da instabilidade dos serviços de saúde e programas de controle da tuberculose (SAVACOOOL, 1986; BLOOM, 1992; ROSSMAN e MACGREGOR, 1995; BRASIL 2008).

A doença eventualmente pode manifestar-se sob diferentes condições clínicas dependendo de qual órgão seja acometido pela micobactéria. Desta forma, diferentes sinais e sintomas, além da tosse prolongada, febre vespertina e perda de peso podem ocorrer e devem ser investigados na avaliação diagnóstica de cada indivíduo. (HOPEWELL, 2006; CONDE; FITERMAN; LIMA, 2011). As características estruturais de *M. tuberculosis* diferem bruscamente de outras bactérias. O Bacilo de Kock é ligeiramente curvo, fino, mede de 0,5 a 3 µm, possui propriedade álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio e com parede celular rica em lipídios, e são essas propriedades estruturais e químicas que garantem o potencial patogênico da espécie, permitindo por exemplo a sobrevivência frente aos mecanismos de defesa (ROSSMAN e MACGREGOR, 1995; COLE et al., 1998).

Os dados sobre tuberculose reportados anualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram grande inquietude o que torna necessária a elaboração de um plano para combater os principais pontos identificados mundialmente como limitantes ao enfrentamento da doença. Alguns dos pontos críticos que contemplam o cenário global da tuberculose são: o número de casos novos, retratamento, coinfeção, resistência a drogas e mortalidade. O controle da tuberculose envolve um grupo de ações associadas a práticas clínicas, estruturação de serviços, interações em diferentes áreas no âmbito da saúde,

sistemas de informação e monitoramento. Sendo estes, temas de interesse em diversas áreas, cujo resultado é o desenvolvimento de estudos e publicações nacionais e internacionais (BRASIL, 2018).

Estratégias que visam contribuir com a erradicação da doença, ganharam destaque em 2015, quando a OMS elaborou um plano onde propunha o fim da tuberculose em todo o mundo e dentro deste contexto um grande desafio ganha notoriedade, a resistência aos medicamentos. O abandono do tratamento tem sido um problema em potencial para gerar cepas resistentes, um agravamento que requer avanços nos métodos de diagnóstico, vigilância e terapêutica. Nos anos seguintes, relatórios globais apontam aumento de casos de TB multirresistente e reforçam a necessidade de pesquisas sobre essa problemática (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; BRASIL, 2018).

Segundo a OMS, os esforços globais de combate a TB evitaram cerca de 54 milhões de mortes desde o ano 2000, contudo a tuberculose permanece como a doença infecciosa mais fatídica do mundo. Portanto, a tecnologia voltada à saúde torna-se uma alternativa de esforço para combater a doença. A tecnologia móvel é uma realidade crescente cujo impacto corrobora para construção de um novo perfil de interatividade entre informação e usuário, transformando a forma como nos comunicamos. A concepção de aplicativos com conteúdo voltado à saúde, viabiliza um novo recurso de autocuidado. A área da saúde vem se adaptando à essas tecnologias que propiciam meios para otimizar a prestação de serviço e ensino, onde a utilização de aplicativos, através de dispositivos móveis, podem simplificar a consulta, diagnóstico e acompanhamento de pacientes (OEHLER; SMITH; TONEY, 2010; SOUZA et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Os aplicativos móveis tornaram-se ferramentas úteis para melhorar a adesão aos tratamentos medicamentosos de saúde, os quais devem possuir características ideais que auxiliem os pacientes a seguirem o tratamento com disciplina ingerindo os medicamentos conforme prescrito. Portanto, a criação de uma ferramenta tecnológica que se aplique responsivamente e auxilie no tratamento da tuberculose, elaborada com base em estudo do diagnóstico da

doença, integrando vários recursos, que possibilitem a adesão do paciente no processo de cura, deve representar um excelente recurso no enfrentamento da tuberculose (HAASE; FARRIS; DORSCH, 2017).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Tuberculose**

O cenário recente da doença no último relatório global aponta que 10 milhões de pessoas contraíram tuberculose e 1,5 milhão de pessoas morreram por causa da doença. Em 2018, cerca de meio milhão de pessoas desenvolveram a tuberculose resistente à rifampicina, e 78% delas apresentaram a forma multirresistente. No Brasil, foram notificados cerca de 76.000 novos casos e em decorrência da doença 4,5 mil mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). A tuberculose pode ser dividida em pulmonar e extrapulmonar, isto é, toda forma de tuberculose que ocorre fora do parênquima pulmonar.

A tuberculose pulmonar é comumente transmitida por via aérea quando aerossóis contendo a bactéria são eliminados no ambiente através de tosse, espirro e escarro de uma pessoa portadora da TB pulmonar ou laríngea. Diferentes mecanismos de defesa, pouco específicos, contrários à instalação do bacilo, são ativados, entre eles, barreiras físicas, como os pêlos nasais, a angulação das vias respiratórias, turbilhonamento aéreo, secreção traqueobrônquica e, o mais importante, a limpeza mucociliar (LUNA, 2003; LYON e ROSSMAN, 2017).

Em condições de ineficiência da resposta imune a população bacilar se prolifera intracelularmente em lesões localizadas denominadas tubérculos. A evolução dessa necrose dos tecidos pulmonares formam granulomas, apresentando cavidades que favorecem maior acúmulo de bacilos. Esses bacilos podem se multiplicar livremente dentro dos macrófagos chegando a destruí-los, onde ocorre a liberação dos patógenos para o espaço extracelular, eventualmente, chegando aos gânglios linfáticos. Em alguns casos, esses bacilos

podem ser transportados por via linfo-hematogênica de forma sistêmica, nesse caso, disseminando-se por todo o organismo (LUNA, 2003; BRASIL, 2014a).

Os sinais clínicos são externalizados na forma ativa da doença, ocorrendo com maior frequência: tosse por período superior a três semanas com escarro espesso, fosco e, em alguns casos, sanguinolento, febre, sudorese noturna, exaustão, diminuição ou perda de apetite e dificuldade de respiração com dor no peito (DAVID et al., 2004; SPADA, 2009; SMITH; WOLFF; NGUYEN, 2012). A tuberculose é desencadeada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch.

## **2.2 *Mycobacterium tuberculosis***

Lehmann e Neumann em 1896, agruparam os agentes *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, respectivamente, como pertencentes ao gênero *Mycobacterium*, por suas características morfológicas de bacilos e tintoriais de álcool-ácido resistência (BRASIL, 2008). Vários outros bacilos com características semelhantes aos aspectos anteriormente observados em *M. tuberculosis* foram visualizados e isolados tanto do homem como do meio ambiente, todavia, com diferenças no tempo de crescimento *in vitro*, produção de pigmentos e patogenicidade aos seres humanos. Após observação de distinções nas características supracitadas, as espécies foram distribuídas em dois grupos ou complexos: Complexo *M. tuberculosis* (CMTB) e as Micobactérias Não Causadoras de Tuberculose (MNT); excluindo *M. leprae* por não poder ser cultivado *in vitro* (BRASIL, 2008, 2018).

Qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, pode causar tuberculose: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Mediante estudos taxonômicos utilizando critérios operacionais e de diagnóstico, foi possível demonstrar entre essas espécies, similaridades fenotípicas, relação entre antígenos citoplasmáticos e homologia do DNA, sendo *Mycobacterium tuberculosis* a espécie de maior representatividade clínica para o ser humano (BRASIL, 2008, 2018).

Em 1905, com o isolamento da cepa H37Rv, *M. tuberculosis* (MTB) tem encontrado extensa aplicação mundial em pesquisa biomédica. Em termos evolutivos, após estudo do genoma de MTB foi concluído que a espécie é relativamente jovem (COLE et al., 1998) e provavelmente o ancestral do complexo *M. tuberculosis* surgiu a partir de uma bactéria do solo e o bacilo humano pode ter sido derivado de uma forma bovina após a domesticação do gado. O complexo não apresenta diversidade genética enfática e as alterações nucleotídicas são muito raras (SREEVATSAN et al., 1997). Esse fato é importante em termos de imunidade e desenvolvimento de vacinas, já que a maioria das proteínas será idêntica em todas as cepas e, portanto, a variação antigênica será restrita (SREEVATSAN et al., 1997; COLE et al., 1998). Até o momento, no *National Center for Biotechnology Information* estão registrados (NCBI), 6.571 genomas das micobactérias do CMTB, dos quais apenas 158 possuem anotação completa e as espécies *M. pinnipedii* e *M. caprae* possuem somente 3 anotações incompletas.

O envelope celular de *M. tuberculosis*, com um genoma rico em G + C, contém uma camada adicional além da peptidoglicana que é excepcionalmente rica em lipídios, glicolipídios e polissacarídeos incomuns (BRENNAN e DRAPER, 1994; KOLATTUKUDY, et al., 1997). Algumas vias biossintéticas geram componentes da parede celular, como os ácidos micólico, micocérico, fenoliociocina, lipoarabinomanana e arabinogalactana, os quais podem contribuir para a longevidade micobacteriana, desencadear reações inflamatórias no hospedeiro e atuar na patogênese. Pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos na vida dentro do macrófago, ou a extensão e natureza dos fatores de virulência produzidos pelo bacilo e sua contribuição para a doença (COLE et al., 1998).

O tempo de geração de *M. tuberculosis* em meio sintético ou em animais infectados é aproximadamente de 24 horas, caracterizado por crescimento lento, dormência, envelope celular complexo, patogênese intracelular e homogeneidade genética (WHEELER e RATLEDGE, 1994). Isso contribui para a natureza crônica da doença, impõe regimes de tratamento longos e representa um obstáculo para

pesquisas. O estado de dormência em que o bacilo permanece no tecido infectado pode refletir o desligamento metabólico resultante da ação de uma resposta imune mediada por células que pode conter, mas não erradicar, a infecção. Através do envelhecimento ou da imunossupressão, à medida que a imunidade diminui, as bactérias quiescentes reativam-se, causando um surto da doença mesmo após décadas da infecção inicial (CHAN e KAUFMANN, 1994). Os mecanismos moleculares do repouso e reativação permanecem pouco elucidados, no entanto acredita-se que seja algo geneticamente programado e envolva vias de sinalização intracelular (COLE et al., 1998).

A resistência natural a muitos antibióticos, deve-se principalmente ao envelope celular altamente hidrofóbico que age como uma barreira de permeabilidade (BRENNAN e DRAPER, 1994), no entanto muitos determinantes de resistência em potencial também são codificados no genoma. Estes incluem enzimas hidrolíticas ou modificadoras de fármacos, tais como  $\beta$ -lactamases e aminoglicosídeos acetil transferases e muitos sistemas potenciais de efluxo de droga (KUNST et al., 1997). O conhecimento desses mecanismos de resistência promove melhorias no uso dos medicamentos existentes e facilita a concepção de novas terapias. Apesar da disponibilidade de quimioterapia eficaz e da vacina *Bacille Calmette-Guérin* (BCG), o bacilo da tuberculose continua dissipando vidas mais do que qualquer outra doença causada por um único agente infeccioso (SNIDER; RAVIGLIONE; KOCHI, 1994).

### **2.3 Diagnóstico**

A Tuberculose é uma doença que possui prevenção, diagnóstico e cura, mas, ainda prevalece em condições de pobreza e contribui para perpetuação da desigualdade social (BRASIL, 2010).

A presença desta enfermidade neste século é preocupante, não somente por seu avanço, mas também pelo crítico aumento nos índices de casos de resistência às principais drogas administradas no tratamento, entre as quais a rifampicina, ganha evidência devido aos avanços no diagnóstico molecular e fenotípico (LAHIRI et al., 2016). O teste de PCR (Reação em Cadeia da

Polimerase), a automação e a descentralização das culturas e Teste de Sensibilidade Antimicrobiano às drogas (TSA) permitem respectivamente desde o diagnóstico à nível de DNA do *M. tuberculosis* à detecção de mutações que conferem à bactéria uma provável resistência, bem como a identificação do comportamento *in vitro* da espécie, de forma mais ágil e integrada (TORREA et al., 2019).

Na tuberculose pulmonar, os sinais, sintomas e as manifestações radiológicas dependem do tipo de apresentação da doença. Entre os métodos de imagem, a radiografia é o mais indicado tanto na avaliação inicial, quanto no acompanhamento. Neste exame podem ser observados vários padrões radiológicos característicos da patologia como cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial (miliar), derrame pleural e alargamento de mediastino (BOMBARDA et al., 2001).

A investigação bacteriológica é imprescindível seja para o diagnóstico ou tratamento da doença. A baciloscopia é um exame microscópico direto cujo método simples, através da técnica de Ziehl-Nielsen, permite a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente – BAAR (BRASIL, 2008).

Resultados positivos na baciloscopia, inferem um quadro de tuberculose ativa, principalmente quando o paciente apresenta cenário clínico e epidemiológico compatível com a doença. A sensibilidade do exame varia de acordo com a amostra biológica e execução das etapas pré analítica e analítica, considerando a qualidade da amostra uma correta execução de todas as etapas. A baciloscopia é capaz de detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar em indivíduos adultos, entretanto, no caso do diagnóstico de tuberculose infantil, esses valores diminuem consideravelmente, pois há grande dificuldade de obter-se uma amostra de qualidade em crianças. Portanto, para que a sensibilidade do exame seja otimizada, são solicitadas duas amostras de escarro do paciente, colhidas em dias distintos, a primeira pode ser obtida ainda no serviço de saúde que o acolheu e a segunda, realizada no dia seguinte, deve obrigatoriamente ser colhida em jejum. De acordo com a perspectiva epidemiológica, um resultado positivo na baciloscopia é considerado um fator de

impacto na manutenção da cadeia de transmissão da doença, já que o exame direto positivo representa os casos bacilíferos (BRASIL, 2008, 2018).

### **2.3.1 O Teste Rápido Molecular Para Tuberculose (TRM-TB)**

O Teste Rápido Molecular (TRM) é um método de detecção do complexo *M. tuberculosis* e de cepas resistentes à rifampicina através da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). A metodologia molecular permite a identificação de fragmentos alvo do DNA das espécies que compõem o complexo *M. tuberculosis* e identifica se há mutação no gene *rpoB*, responsável por conferir resistência à rifampicina, apresentando sensibilidade de até 95%. O teste é considerado rápido, pois libera o resultado da análise em até duas horas. Diferente da baciloscopia, para realização do TRM é necessária somente uma amostra de escarro e o mesmo apresenta uma sensibilidade em torno de 90% excedendo à da baciloscopia (STEINGART et al., 2013; BRASIL, 2014b).

A implementação do Xpert MTB/RIF no Brasil através do Sistema Único de Saúde, ocorreu em 2013, e sua difusão iniciou-se em 2014, originando a Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose. Logo, o Programa Nacional de Controle de Tuberculose tem beneficiado, preferencialmente, todas as capitais das Unidades Federadas, municípios que sediam presídios, municípios situados nas fronteiras e aqueles cuja notificação de casos de tuberculose seja superior a 130 casos por ano (BRASIL, 2014; CASELA, 2018).

### **2.3.2 Cultura para micobactérias, identificação e teste de sensibilidade**

No diagnóstico da tuberculose, a cultura é considerada um método de alta especificidade e sensibilidade. A cultura é de suma importância nos casos de diagnóstico de tuberculose pulmonar com resultado negativo na baciloscopia. A realização desse exame pode elevar em torno de 30% o diagnóstico bacilífero (BRASIL, 2011).

Os meios de cultura de escolha para semeio das amostras clínicas sob investigação de tuberculose geralmente são os meios sólidos, cuja base é



constituída por ovos, como o Löwenstein-Jensen (LJ) e Ogawa-Kudoh. A alta representatividade deste método, deve-se a sua baixa taxa de contaminação e menor custo. No entanto, por apresentar um longo período de crescimento micobacteriano, em média 30 dias ou até 8 semanas, o meio sólido torna-se desvantajoso comparado ao meio líquido, vinculado à automação. O MGIT® (*Mycobacteria growth indicator tube*) é o método de automação mais difundido no país, com o tempo de liberação de resultado inferior aos dos meios sólidos, quando positivo fornece o resultado em cerca de 5 a 12 dias, e quando negativo 42 dias (BRASIL, 2008, 2018).

Após cultivo, para realização de identificação da espécie e testagem de drogas são realizados testes bioquímicos e fenotípicos, podendo também utilizar técnicas moleculares. Tanto o método das proporções, o qual faz uso de meio sólido e fornece resultado em até 42 dias de incubação, quanto a técnica automatizada que emprega o meio líquido e viabiliza resultados resistentes no prazo entre 5 a 13 dias e resultados sensíveis em 13 dias são métodos exequíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos, o qual testa os principais fármacos associados ao tratamento da tuberculose, entre eles: rifampicina, etambutol, estreptomicina, isoniazida e pirazinamida (BRASIL, 2008; WILDNER et al., 2011; BRASIL, 2018).

A realização do TSA é importante, pois através desta técnica é possível apontar como o MTB causador da infecção agirá em resposta ao tratamento com a utilização das drogas de primeira linha. A execução do TS é recomendada para todos os pacientes durante o diagnóstico, no entanto apenas países com recursos conseguem seguir esta prática. No Brasil as indicações são preferencialmente para: contactantes de um caso diagnosticado como tuberculose resistente; vigilância epidemiológica; retratamento após falha ao esquema básico; ressurgimento da doença; reaparecimento após abandono e pessoas com hipótese de resistência primária (BRASIL, 2008).

Em 1963, Canetti, Rist e Grosset descreveram o método das proporções em meio LJ. Desde 1969 o método de teste mais simples é usar apenas uma concentração de medicamento. O teste envolve a medição da razão entre as

bactérias resistentes contidas em uma amostra de *Mycobacterium tuberculosis* e a concentração da droga que inibe o desenvolvimento de células sensíveis, mas não de células resistentes ("concentração crítica"). Para cada medicamento, é definida a proporção de mutantes resistentes a medicamentos na população bacteriana, igual ou superior a essa proporção, e a amostra é considerada resistente a medicamentos - a "proporção crítica" (CANETTI et al., 1963,1965,1969). O teste realizado a partir de isolados bacterianos identificados como *M. tuberculosis* em meio de cultura, é conhecido como indireto. Apresentando menor risco de contaminação como vantagem e como desvantagem é mais demorado do que o direto (BRASIL, 2008).

No método das proporções utilizando meio LJ, as drogas são adicionadas antes da etapa de coagulação. As drogas utilizadas comumente são as do esquema básico de tratamento. A fim de simplificar a operacionalização da realização do TS, no laboratório são adicionadas duas drogas para auxiliar na identificação de micobactérias, que não são utilizadas no tratamento: ácido p-nitrobenzóico (PNB) e hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico (TCH) (BRASIL, 2005a).

O diagnóstico de rotina tem limitações em termos de tempo de execução e operacionalidade, pois os resultados podem demorar em média 60 dias para serem concluídos. Na detecção precisa de micobactérias, não somente a cultura mas o TSA, tornou-se uma ferramenta indispensável para o bloqueio da cadeia de transmissão da tuberculose (DELACIO et al., 2017).

Todavia, com o avanço da pesquisa e inovação alcançados até o momento, há um leque de caminhos passíveis de serem percorridos, seja através de identificação de linhagens por sequenciamento genético, construção de proteomas, metabolomas, descoberta de potenciais biomarcadores e inclusão dos mesmos em banco de dados, pesquisa de novos agentes terapêuticos, associação de drogas do esquema quimioterápico, utilização da biologia de sistemas para elucidar mesmo que por predição mecanismos patógeno/hospedeiro, uso da nanotecnologia e informatização (ANDRADE et al., 2009; TRIUNFOL, 2018). Sem dúvidas, a combinação de conhecimentos

possibilitará a concepção e o desenvolvimento de novas terapias e intervenções necessárias não somente para tratar a tuberculose, como também bloquear a cadeia de transmissão levando a erradicação.

## **2.4 Tratamento e resistência**

O tratamento da Tuberculose no Brasil adota o esquema recomendado pela OMS. São minimamente seis meses divididos em duas etapas. Os primeiros dois meses, tratados com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, denominada fase intensiva, e quatro meses utilizando isoniazida e rifampicina, na fase de continuação (SILVA; MELLO; MIGLIORI, 2020).

No caso da tuberculose multirresistente (TBMR), aos cuidados do sistema de vigilância epidemiológica, são apontadas opções específicas para o uso de medicamentos alternativos, pois a disseminação do *Mycobacterium tuberculosis* resistente pode afetar o controle da doença (ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX, 2007; DALCOLMO et al., 1999).

O desenvolvimento de resistência pode envolver uma seleção inapropriada do esquema terapêutico por não adesão do paciente ao tratamento prescrito. A frequência da resistência às drogas é um indicador da qualidade do Plano de Controle da Tuberculose (PCT), sugere a ausência de um sistema organizado para assegurar um rápido diagnóstico, um tratamento eficiente e uma supervisão ao tratamento do doente (ESPINAL et al., 2001; ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX, 2007).

O mecanismo mais frequente de resistência nas bactérias em geral é a presença de plasmídeos de genes que controlam a síntese de enzimas modificadoras dos antibióticos que os tornam inativos na sua ação antibacteriana. No caso do *M. tuberculosis*, não há indicação de uma transferência horizontal de genes, isto é, adesão de resistência por plasmídeos ou transposons e o mecanismo de resistência é exclusivamente por mutações (TAKIFF, 2000; GILLESPIE, 2002).

O mecanismo clássico pelo qual a mutação confere resistência é aquele que ocorre no gene que codifica o alvo da droga, diminuindo a habilidade desta se

ligar à enzima. A mutação pode resultar na inibição enzimática a qual é capaz de modificar a atividade da droga, tornando-a inativa no combate à micobactéria. Em outro exemplo de mutação, a proteína alvo não sofre alteração, mas simplesmente aumenta sua expressão, havendo assim maior quantidade de proteína do que a droga é capaz de inibir. Há um tipo de mutação que também pode produzir resistência, diminuindo o acúmulo da droga dentro da célula, quer por dificultar sua entrada ou por acelerar sua remoção da célula. A modificação química que inativa a droga também é um mecanismo de resistência (TAKIFF, 2000; GILLESPIE, 2002).

Desde a sua introdução em 1968, a rifampicina tem sido um dos principais medicamentos na terapia multidroga para tratamento da tuberculose, hanseníase e infecções por micobactérias relacionadas ao HIV (CAMPBELL et al., 2001). A rifampicina, rifapentina e a rifabutina são análogos das rifamicinas, ambas assumem uma função quase semelhante de bloquear a atividade beta da RNA polimerase, mas com uma eficácia ligeiramente diferente (GOLDSTEIN, 2014). O análogo mais utilizado é a rifampicina, no entanto possui maior frequência de interação com outros medicamentos, de modo que, em seu lugar, a rifabutina é indicada para o tratamento de pacientes com TB-HIV (SINGH et al., 2017).

O alvo celular da rifampicina é a enzima RNA polimerase (RNAP). Múltiplas subunidades desta enzima contêm domínios específicos e sequências de domínio conservadas que são responsáveis pela sua seletividade de domínio e atividade antibacteriana de amplo espectro (DARST, 2004; CHOPRA, 2007; WERNER e GROHMANN, 2011). O mecanismo pelo qual a RIF atua é a ligação à subunidade beta da RNA polimerase dentro de uma cavidade profunda do canal DNA / RNA e inibe a transcrição pelo mecanismo de bloqueio estérico através da interferência no caminho de saída do RNA recém-transcrito. A rifampicina bloqueia a síntese da cadeia de RNA maior que o dinucleotídeo, mas não tem efeito sobre o alongamento do RNA, sendo ineficaz na formação da ligação fosfodiéster (CAMPBELL et al., 2001; SINGH et al., 2017).

Partindo do princípio de que as mutações são as principais responsáveis pelo desenvolvimento da resistência a drogas, destacam-se as mutações do

gene *rpoB*. A ineficiente afinidade da Rifampicina à RNAP é provocada por mutações que alteram os resíduos do sítio de ligação na subunidade beta da enzima (LANDICK; STEWART; LEE, 1990; MCGRATH et al., 2014). As mutações do gene alvo associadas ao modo de ação das drogas anti-tuberculose são o principal mecanismo para expressão de resistência. Mais de 95% de MTB resistente a RIF são relatados como tendo pelo menos uma mutação na região RRDR (*Rifampicin Resistance Determining Region*) da RNAP (GAMBOA et al., 1998; KOCAGOZ; SARIBAS; ALP, 2005; LI et al., 2015a).

As enzimas modificadoras e degradadoras de antibióticos, bombeamento de efluxo ativo e redução da permeabilidade da parede celular a drogas (FARHAT et al., 2013) são outros mecanismos que conferem resistência a drogas no MTB. Bombas de efluxo são responsáveis por quase 5% da resistência à RIF (LOUW et al., 2009) em isolados de *M. tuberculosis* sem qualquer mutação na região RNAP RRDR (LI et al., 2015b).

Apesar do uso da rifampicina no tratamento da tuberculose por várias décadas, a estrutura do complexo RNAP-RIF ainda não está cristalizada. Experimentalmente, a identificação de interações da rifampicina com o gene *rpoB* nativo e mutante usando cristalografia ou espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma tarefa trabalhosa, bem como à natureza altamente patogênica das cepas de micobactérias. Neste contexto, a modelagem molecular e os estudos de ancoragem tornam-se um método confiável para obter mais informações sobre as afinidades de ligação e interações específicas (SINGH et al., 2017).

A Isoniazida atua na inibição da biossíntese dos ácidos micólicos, o que torna a bactéria suscetível aos radicais de oxigênio e a diversos fatores do meio. Essa resistência pode estar associada a várias mutações afetando um ou mais genes, como os que expressam KatG, uma catalase-peroxidase micobacteriana, a enzima enoil-ACP redutase, que participa da biossíntese do ácido micólico (*inhA*), a alquil hidroperóxido redutase, ligada a resposta celular frente ao estresse oxidativo (*ahpC*) e a enzima beta-cetoacil-ACP sintase (*kasA*) (ROSSETTI et al., 2002; MCGRATH et al., 2014; LI et al., 2015a).

O etambutol, nas micobactérias, age diretamente sobre a síntese de arabinose resultando na inibição da incorporação do ácido micólico. As alterações genéticas que conferem resistência ao etambutol estão associadas a mutações no gene *embB*, onde 70% dos isolados EMB resistentes predominam mutações em múltiplos códons resultando em diferentes aminoácidos na proteína EmbB (ROSSETTI et al., 2002; FARHAT et al., 2013; MCGRATH et al., 2014; LI et al., 2015a).

A resistência à estreptomicina está associada a mutações que ocorrem nos ribossomos, a droga atua na inibição da tradução do RNA mensageiro, refletindo na precisão transducional. É no gene *rpsL*, em regiões de elevada conservação, onde ocorre a mutação que codifica S12, uma proteína ribossomal resultante da substituição de apenas um aminoácido. Outro mecanismo de resistência atribuído às alterações genéticas, é a mutação que codifica, em duas regiões distintas, o RNA 16S (*rrs*). Além disso, trocas que ocorrem na entrada da droga para o interior da célula bacteriana pode ser compreendido como sendo mais um mecanismo de resistência atribuído a estreptomicina (ROSSETTI et al., 2002; FARHAT et al., 2013; MCGRATH et al., 2014; LI et al., 2015a).

A estreptomicina, é utilizada como medicação do esquema III, principalmente nos casos de falência nos tratamentos anteriormente realizados. Entende-se por falência a permanência da positividade em amostra de escarro durante os exames de controle, ao final do 4.º ou 5.º mês de tratamento devido à sua toxicidade, no entanto, nos países subdesenvolvidos, considerando sua eficácia e baixo custo, ainda é muito utilizada no tratamento da tuberculose. (ARBEX, et al., 2010).

O mecanismo pelo qual pirazinamida atua, não foi até então elucidado de forma precisa, o que se tem conhecimento é que sua atividade é inteiramente dependente do pH, desempenhando seu potencial terapêutico em pH ácido e comportando-se de forma inativada em pH neutro, sua ação, que depende da conversão intracelular para ácido pirazinóico, é bactericida para *M. tuberculosis*, apresentando também eficácia contra microrganismos intracelulares em macrófagos (FARMANGUINHOS, 2017).

No processo de infecção, a população bacilar considerada sensível coexiste com uma população, mesmo que pequena, de bacilos que se expressam como resistentes a diversas drogas. Esse comportamento é resultado de mutações espontâneas com ocorrência estimada em 1 a cada 10<sup>8</sup> bacilos por geração (DAVID; BRUM; PRIETO, 1994; TAKIFF, 2000).

A vigilância da resistência às drogas é feita por meio de pesquisas, denominadas inquéritos epidemiológicos de resistência, cujo objetivo é medir a prevalência da resistência às drogas do tratamento da TB, utilizando protocolos epidemiológicos e laboratoriais padronizados, fazendo uma correlação entre as taxas de resistência e o controle do tratamento da TB (BRASIL, 2008).

Estes estudos epidemiológicos classificam a resistência às drogas em: resistência primária, quando existe resistência a uma ou mais drogas em pacientes nunca antes tratados para TB ou que foram tratados por tempo inferior a um mês; resistência adquirida, determinada quando existe organismos resistentes a uma ou mais drogas em pacientes tratados para tuberculose por um mês ou mais, ainda estão incluídos os casos de recidiva, de retorno após abandono e de falência de tratamento. Os casos de resistência a isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outra droga antituberculose são definidos, como TBMR (BRASIL, 2005b).

## **2.5 Aplicativos móveis e protótipos**

O desenvolvimento de aplicativos responsivos está ganhando grande espaço no ambiente digital. As estratégias de usabilidade e aplicabilidade são amplas nos mais variados conceitos e segmentos, no entanto nas ciências biomédicas os mesmos ainda estão em modesta ascensão (MIOTO, 2019).

Algumas mudanças significativas na forma de interagir e buscar informações vem ocorrendo por consequência da facilidade cada vez maior dos dispositivos móveis serem deslocados, pela naturalidade com que os mesmos estão inseridos no cotidiano das pessoas, pela facilidade de compra, vasta

capacidade de processamento, a usabilidade, e a possibilidade de estar sempre conectado (MERCÊS, 2018).

A área da saúde desponta como uma das maiores beneficiadas pela tecnologia de aplicativos móveis. Eles podem se conectar a diversos dispositivos para obter e cruzar dados. Manter um acompanhamento de forma eficiente ao paciente é um dos principais objetivos dos cuidados com saúde, por isso empresas de saúde, clínicas e hospitais trabalham constantemente na busca por métodos de trabalho que otimizem o cuidado de pacientes com doenças graves ou facilitem a identificação de padrões de risco. Neste cenário, existe possibilidade de criação, bem como o aperfeiçoamento de tratamentos, tornando-os mais precisos e ricos em informações (SILVA, 2017). Com a utilização da tecnologia, mais vidas podem ser salvas, criando tratamentos personalizados e adaptados ao perfil único de cada paciente (PORTAL TELEMEDICINA, 2016).

A OMS reconhece o uso dos dispositivos móveis como ferramentas para a prestação de serviços em saúde. O termo saúde móvel ou *mHealth* (*mobile health*) é explicado segundo o *Global Observatory for Health* como sendo um conjunto de práticas médicas e de saúde pública amparadas por aparelhos portáteis, dispositivos sem fio como celulares, equipamento para monitoramento de pacientes, assistentes pessoais digitais (PDAs). (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). O impacto da prestação desse tipo de serviço pode ir além do contexto de assistência individual ao paciente para produzir conhecimentos que contribuam substancialmente para a melhoria da saúde através do uso da Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) e difundir os resultados da pesquisa por meio de publicações sobre os principais tópicos de pesquisa em saúde como referência para governos e formuladores de políticas públicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

As TICs, além de permitir a propagação e atualização do conhecimento na área da saúde, podem dar suporte a tomada de decisão clínica dos profissionais contribuindo com a construção de uma melhor atuação terapêutica e diagnósticos mais precisos direcionados aos pacientes e usuários. O alcance em tempo real ou



remoto às informações, colabora para a solução de problemas e necessidades de saúde em diferentes regiões geográficas, promovendo uma ampla cobertura da assistência à saúde especializada (BARRA et al., 2017).

Ao se construir um aplicativo móvel, o planejamento é tão importante quanto o código ou ferramentas que serão utilizadas. Para esse fim, a prototipação é importante pois o protótipo é a representação ou implementação limitada do *design* de um sistema (MERCÊS, 2018), podendo ser entendido como representação gráfica, não necessariamente funcional (AGUIAR et al., 2007).

O conceito de protótipo parte do suposto da representatividade de uma ideia acerca de um produto expresso em projeto. O seu desenvolvimento possibilita analisar bem a ideia antes de executá-la como produto, facilitando o processo de criação, minimizando tempo e recursos (BERKUN, 2000).

A prototipagem pode ser usada com eficácia para descobrir casos extremos de erros e ajudar a evitar problemas futuros no processo. O desenvolvimento de ideias através de várias interações de um protótipo significa poder trabalhar de forma mais ágil e colaborativa, refinando seus objetivos de acordo com o projeto e fazendo com que o produto pareça mais intuitivo como resultado. A criação de protótipos geralmente inicia conversas perspicazes e constroi um entendimento mais forte entre o desenvolvedor e usuários, os quais podem ter uma opinião sobre o produto final. Em síntese, a prototipagem é uma boa maneira de acelerar o processo de aprovação do produto (WILTGEN, 2019).

Para concepção de projetos, visualização de protótipos e compartilhamento, a plataforma Adobe XD, também conhecido como *Adobe Experience* ajuda aos usuários a organizar o fluxo de trabalho para criação de aplicativos móveis e *desktop* (CARDOSO, 2016). A função principal da ferramenta Adobe XD é o desenvolvimento de aplicativos móveis, ofertando a possibilidade de escolha de tela *artboard* de acordo com o projeto idealizado. Dessa maneira, é possível simular como os elementos visuais irão responder quando o usuário tocar na tela, além de colar um mesmo elemento da área de transferência em diferentes telas, visualizando todas as telas do aplicativo enquanto executa o trabalho (MIOTO, 2019).

A utilização da ferramenta Adobe XD é ideal para que, primeiramente, possa se desenvolver um protótipo de aplicativo móvel, que contenha todos os elementos necessários e mais urgentes no auxílio do tratamento da TB. Aplicativos estes que possibilitem adicionar exames realizados, lembretes e alarmes programados para alertar ao paciente o horário correto da medicação, acesso fácil a bula dos antituberculosos, enfatizando os efeitos colaterais, o sistema de monitoramento da evolução do paciente durante os seis meses de tratamento, alerta sobre o abastecimento da medicação e mais algum ponto adicionado que seja observado durante a análise geral de dados. Essa etapa de visualização através de protótipos é primordial para que a experiência do usuário seja confortável e alcance os objetivos de navegabilidade e usabilidade. Protótipo pode ser definido como “uma versão inicial de um sistema de software usado para apresentar conceitos, vivenciar opções de projetos e, geralmente, conhecer mais sobre os problemas e suas possíveis soluções” (SOMMERVILLE, 2007, p. 87). Logo, protótipos possibilitam oportunidades ainda no estágio inicial para averiguar a funcionalidade, *design* e experiência do usuário.

Essa ferramenta possibilita a criação de protótipos para diferentes plataformas, como web e mobile (*smartphones, tablets* etc.) de forma intuitiva e simples. Possui versões para *Mac OS* e *Windows* (SOUSA, 2018). O *software* oferece um conjunto de recursos que o favorecem ao tornar ágil a criação dos protótipos, e após sua conclusão pode ser compartilhado através do *CreativeCloud* (SMITH, 2014), ou através de um link público, onde o usuário pode acessá-lo através de um navegador de internet. Assim as pessoas podem entender melhor um conceito de design de interface do usuário proposto quando podem interagir com ele e ver como ele funciona (SOUSA, 2018).

### **3 JUSTIFICATIVA**

A tuberculose é um grave problema de saúde pública, considerada uma doença negligenciada por associação a fatores sociais e ambientais permeados pela pobreza em sua grande maioria. Diante desta conjuntura, onde números crescentes intensificam ainda mais a necessidade de enfrentamento à doença, uma forma de mitigar este cenário carece de monitoramento e promoção de inovações dos métodos para o diagnóstico clínico/laboratorial, que resultem em agilidade e melhoria na comunicação direta intra e intersetorialmente, favorecendo o controle da doença e contribuindo para o alcance da meta proposta pelo Organização Mundial de Saúde que busca a erradicação da tuberculose até 2030.

Dentre as propostas na elaboração dos planos global, nacional e estadual pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública, se destaca o pilar da pesquisa e inovação. A intensificação dessa proposta se torna ainda mais pertinente observando o aumento crítico dos casos onde há falência do tratamento, ineficiência no diagnóstico e nos indicadores de resistência aos medicamentos disponíveis atualmente. Um estudo que analise as diferentes respostas à resistência, trace um perfil epidemiológico clínico/laboratorial à luz de dados, bem como infira intervenções biotecnológicas práticas utilizando ferramentas atuais, será de grande contribuição no processo de controle e erradicação da tuberculose.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Propor o desenvolvimento de uma ferramenta tecnológica que auxilie no tratamento da tuberculose após estudo do perfil diagnóstico e resistência de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina realizados a partir de pacientes com tuberculose pulmonar atendidos no hospital de referência do estado da Paraíba.

### **4.2 Específicos**

- Analisar dados epidemiológicos da Tuberculose;
- Traçar um perfil amplo do diagnóstico de Tuberculose;
- Descrever a resistência de *Mycobacterium tuberculosis* à rifampicina;
- Desenvolver um protótipo de aplicativo móvel que possa auxiliar na diminuição do abandono do tratamento para Tuberculose, disponível de forma gratuita facilitando a adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes atendidos no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa – PB.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de pesquisa**

O projeto é uma pesquisa de caráter epidemiológico, retrospectivo, observacional, transversal, individuado com ênfase na análise quantitativa de dados referentes ao diagnóstico de tuberculose, resistência/sensibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina.

### **5.2 Local de realização da pesquisa**

O estudo foi realizado no Laboratório do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga, referência no diagnóstico de tuberculose em João Pessoa / Paraíba.

### **5.3 Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (CAAE: 16976619.4.0000.5188). A confidencialidade dos dados e o anonimato dos pacientes foram assegurados na elaboração e no manuseio do banco de dados.

### **5.3 População e amostra**

A população do estudo corresponde aos usuários que realizaram Teste Rápido Molecular (TRM) para diagnóstico de tuberculose e Teste de Sensibilidade (TS). A amostra analisada representa 1.095 casos de diagnóstico dos usuários atendidos na referida unidade. O tempo estipulado para captação dos dados compreendeu um período de quatro anos (maio de 2015 a maio de 2019), a determinação do início desse período corresponde à época em que a metodologia molecular xpert mtb/rif ® foi implementada no estado da Paraíba.

### **5.4 Critérios de inclusão**

- a) Exames realizados a partir de amostras de escarro.
- b) Amostras submetidas a metodologia molecular gene xpert mtb/rif ®.
- c) Resultados de pacientes que tiveram diagnóstico positivo para tuberculose pulmonar, através da metodologia molecular gene xpert mtb/rif ® seguida da realização de cultura e Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA).
- d) Foram considerados resultados de cultura onde houve confirmação da espécie pertencente ao Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB).

### **5.5 Critérios de exclusão**

- a) Dados de diagnóstico de tuberculose extrapulmonar.
- b) Resultados negativos para *Mycobacterium tuberculosis*.
- c) Resultados de um mesmo paciente em repetição, mesmo que haja uma diferença de tempo significativa entre os laudos.

- d) Diagnóstico de tuberculose por meio da baciloscopia, para eliminar a possibilidade de incluir um resultado de Micobactéria Não Tuberculosa ou atípica (MNT).
- e) Pacientes que realizaram diagnóstico exclusivamente por cultura.

## **5.6 Riscos**

Nenhum risco considerável à pesquisa foi detectado. Embora foram levantadas algumas informações pessoais nos bancos de dados e suas condições de saúde, o anonimato dos participantes e a utilização dos dados colhidos foram preservados com privacidade e confidencialidade.

## **5.7 Benefícios**

O conhecimento de dados referentes a sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* à rifampicina de pacientes acompanhados no laboratório do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga é importante para o conhecimento da realidade local e que esses dados sirvam de base para a construção de políticas públicas voltadas a realidade da região. Além disso, o estudo contribui com o desenvolvimento de uma ferramenta capaz de assumir função assistencial para o paciente durante o tratamento da tuberculose. Os benefícios ofertados pela utilização do aplicativo móvel poderá diminuir o índice de abandono ao tratamento, otimizar a assistência prestada pelo profissional de saúde.

## **5.8 Instrumentos e técnica para coleta de dados**

O projeto utilizou uma abordagem epidemiológica de análise de dados, com checagem de 3 bancos de dados, os quais estão contidos no sistema interno do gene xpert, sistema interno (Hmslab) e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Sistema Único de Saúde (SUS), utilizados pelo laboratório do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga. As informações foram elencadas, alimentando uma planilha, a princípio os dados observados englobaram cada paciente submetido ao diagnóstico de tuberculose

pulmonar na supracitada unidade, informações geográficas, idade, sexo, coinfeção HIV-TB, resultados para análise de escarro por TRM, cultura e TSA. Nessa etapa, os dados foram coletados e cruzados com a finalidade de traçar um perfil que possibilite a formação de um esboço epidemiológico atual no estado, além de promover a observação das respostas molecular, através do TRM-TB, e fenotípica, por meio do TSA à rifampicina.

Os dados foram tratados e analisados por meio de planilhas no Microsoft Office Excel e software utilizando a linguagem de programação Python 3.8 (VAN ROSSUM; DRAKE, 2009), para que a observação e quantificação das informações colhidas sejam realizadas de forma organizada e confiável.

Por se tratar de uma revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; MICHELLY; CARVALHO, 2010). A utilização desse recurso metodológico, é essencial para que à luz da inovação científica seja possível propor ferramentas que agreguem agilidade, otimização e resolução de problemas dentro do cenário da tuberculose.

## **5.9 Dispensa de TCLE**

Os pesquisadores responsáveis pela pesquisa, declararam conhecer e cumprir as normas vigentes expressas na Resolução 466º de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e em suas complementares. Solicitaram a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo fato de tratar-se de pesquisa retrospectiva com uso de sistemas laboratoriais de banco de dados.

O uso da pesquisa trará benefícios para a ciência, instituição e futuros pacientes, uma vez que, fornecerá dados sobre a prevalência da sensibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* à rifampicina, dados bastante escassos na literatura nacional e de preocupação mundial, visto que esses resultados podem promover um melhor atendimento aos que buscarem o hospital Clementino Fraga futuramente.

Os dados coletados são confidenciais e mantidos em segredo. Os pacientes não foram identificados e foram mantidas sua privacidade. Os resultados não prejudicaram os sujeitos do estudo.

O grupo de pesquisa é constituído por professora orientadora e mestranda que trabalha no referido hospital, as quais são conscientes da responsabilidade de conservação da confidencialidade e privacidade dos dados. A mestranda já foi orientada sobre a conduta correta a ser seguida na pesquisa.

Os autores assumem o compromisso de, ao utilizar dados e/ou informações coletadas nos sistemas laboratoriais de banco de dados dos participantes da pesquisa, assegurar a confidencialidade e privacidade dos mesmos.

#### **5.10 Tratamento e análise de dados**

Os resultados a partir do ano de 2015 foram analisados criteriosamente, coletados do sistema interno do gene xpert e posteriormente cruzados com os dados do sistema interno Hmslab e do Gerenciador de Ambiente Laboratorial do SUS.

Os dados foram armazenados em uma estrutura tabular e consistem em valores numéricos e categóricos, bem como, séries temporais. Por tanto, para análise estatística dos dados, foi desenvolvido um script utilizando a linguagem de programação Python 3.8 (VAN ROSSUM; DRAKE, 2009), bem como, as bibliotecas de análise de dados Pandas (MCKINNEY et al., 2011), Numpy (OLIPHANT, 2006), Matplotlib (TOSI, 2009) e Seaborn (WASKOM et al., 2018), que permitiram a exploração descritiva dos dados e a construção dos gráficos.

Um desenho de investigação em epidemiologia foi realizado com referência temporal transversal, tendo em vista que se trata da análise dos últimos quatro anos. Além disso, é um estudo individuado e observacional, já que não há intervenção do pesquisador no curso do processo saúde-doença.

Dentro desse aspecto, foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, local, coinfeção HIV-TB, resultados de análise de escarro por TRM, cultura e TSA.



A partir da disponibilidade dos dados, foram calculados:

- a) Índice de pacientes que realizaram um único exame para diagnóstico de TB.
- b) Prevalência de casos de resistência à rifampicina no TRM.
- c) Prevalência de casos de resistência à rifampicina no TSA.
- d) Tempo entre o diagnóstico e a realização da Cultura.
- e) Principais drogas que apresentaram resistência no TSA.
- f) Prevalência de casos de tuberculose por sexo.
- g) Prevalência de casos de tuberculose por idade.
- h) Prevalência de coinfeção HIV-TB.
- i) Prevalência de casos por municípios.

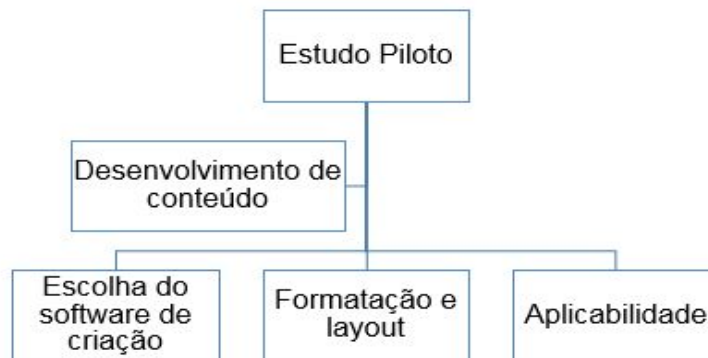
### **5.11 Prototipação**

O desenvolvimento do protótipo contou com a colaboração da Profa. Dra. Cecir Barbosa de Almeida Farias (UAEP / CDSA / UFCG) e da discente Ravenna Lins Rodrigues (graduanda do curso de Engenharia de Produção / UFCG). O método de prototipagem utilizou *Design Thinking* (HUDDLESTON, 2017), centrado no paciente de tuberculose com a finalidade de direcionar a modelagem do protótipo com base nas necessidades de seus possíveis usuários.

#### **5.11.1 Estudo Piloto**

O protótipo foi construído e desenvolvido de forma estruturada, determinado pelo estudo piloto (Figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma de estudo piloto.



Fonte: DIAS, 2020.

#### **5.11.2 Desenvolvimento de conteúdo**

De acordo com os dados coletados e analisados durante o trabalho, os quais permitiram uma visão panorâmica do cenário da tuberculose nos últimos quatro anos na Paraíba, foi observada a necessidade do desenvolvimento de uma ferramenta de acesso livre. Essa ferramenta teria como propósito reunir, disponibilizar dados e notificar o usuário e o profissional de saúde que o assiste sobre a adesão do mesmo ao tratamento de tuberculose, sendo, portanto, de suma importância para intervir no processo de abandono do tratamento.

Inicialmente foi realizada uma busca em lojas de aplicativos e publicações nacionais e internacionais para averiguar a existência de uma ferramenta que detivesse o mesmo objetivo proposto no estudo. Entretanto, até o início do desenvolvimento deste protótipo não havia nenhum trabalho desenvolvido ou referenciado com o mesmo fluxo idealizado. A partir disso, baseado nos princípios da usabilidade, o conteúdo para o esquema do aplicativo foi elaborado.

Os requisitos idealizados inicialmente foram:

- Público-alvo do aplicativo: pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar.
- Tipo de dispositivo e sistema que o aplicativo estará disponível: *smartphone, tablet, Android, iOS*.
- Funcionar *off-line*
- Gratuidade

- Criar lembretes de horários para cada um dos antibióticos.
- Gerar um histórico do tratamento.
- Monitoramento de frequência da ingestão dos fármacos por terceiros. (Auxiliar ao TDO – Tratamento Diretamente Observado)
- Pré esquema montado e/ou capacidade de cadastrar drogas alternativas.
- Resumo de bula e reforço dos efeitos indesejados.
- Ao sinal do lembrete marcar como remédio tomado ou adiar o alarme, com capacidade de gravar essa variação de alarme.
- Cadastrar a quantidade de comprimidos e gerar aviso de estoque.
- Progresso da terapia (resposta mensal sobre agravo ou melhora da sintomatologia)
- Frases diárias de estímulo à continuidade do tratamento.

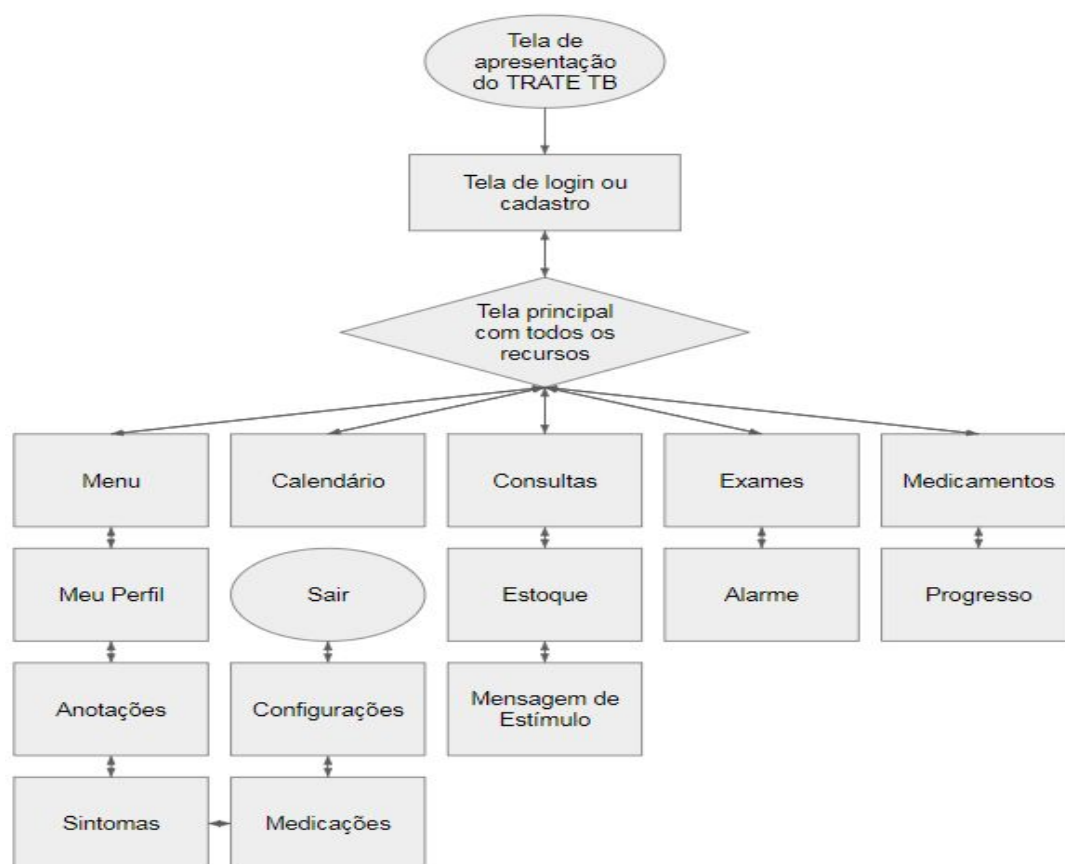
#### **5.11.3 Plataforma de Criação**

Para desenvolvimento do protótipo a plataforma de escolha foi o Adobe XD (*Experience Design*) (HUDDLESTON, 2017), pois trata-se de uma ferramenta para prototipação de aplicações baseados em Experiência do Usuário (UX).

#### **5.11.4 Formatação e *layout***

A formatação e o *layout* do aplicativo foram desenvolvidos a partir dos requisitos propostos inicialmente. Com a construção do fluxograma de estrutura e navegação do aplicativo a fim de permitir maior acessibilidade possível (figura 2).

**Figura 2:** Fluxograma de estrutura e navegação do aplicativo



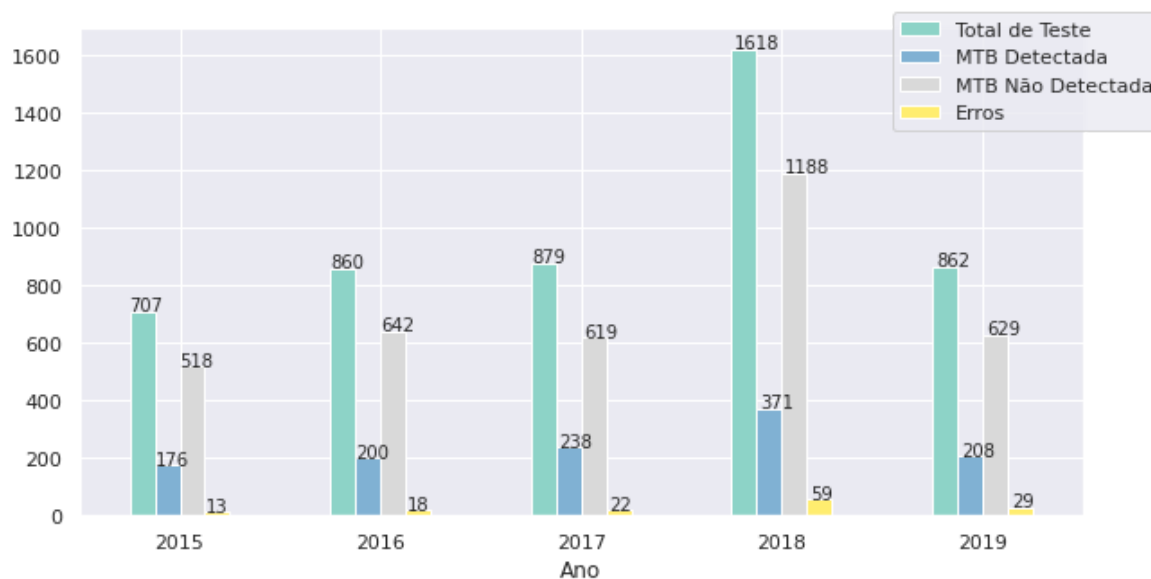
Fonte: DIAS, 2020.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Análise molecular

A base para que uma análise mais detalhada possa ser realizada depende dos dados brutos colhidos. Dos dados retirados primeiramente do banco de dados do gene xpert MTB/RIF foi realizada uma primeira filtragem, sendo observados diagnóstico exclusivamente baseado em amostras de escarro, classificando assim, apenas a forma pulmonar da doença. A partir desses dados foi possível determinar os números detalhados em total de testes, casos positivos (MTB Detectado), casos negativos (MTB não detectado) e erros (Gráfico 1).

**Gráfico 1 - Detecção de MTB - Análise Molecular - 2015-2019**

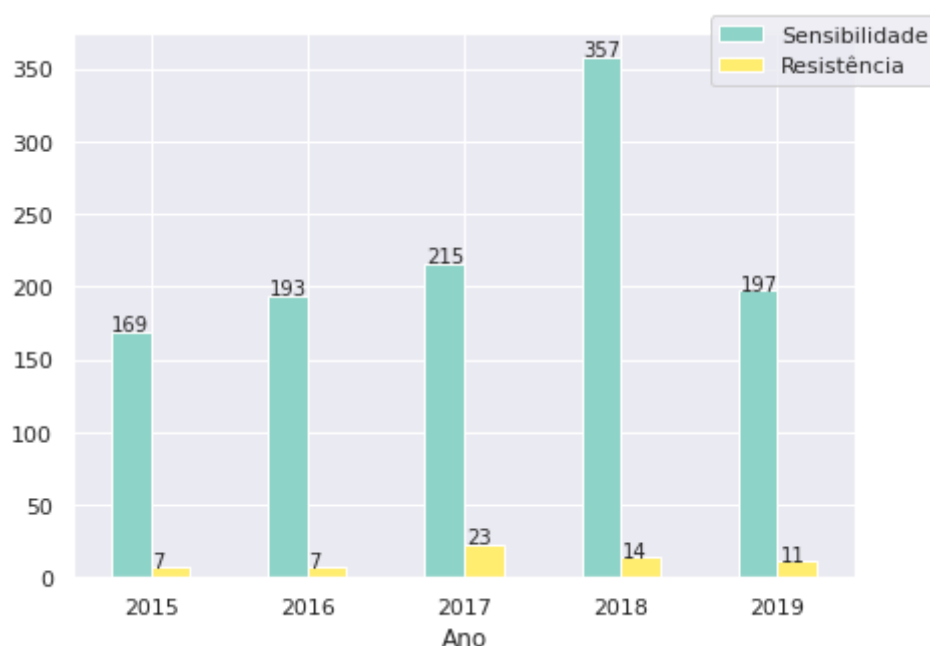


Fonte: DIAS, 2020.

Em 2015, início da implementação da análise molecular no estado da Paraíba, pode-se constatar que foi o ano de menor quantidade de testes realizados. A quantidade de erros apresentados durante a execução dos testes neste ano foi mínima. Durante os anos analisados, foi possível observar que manteve-se uma média de 827 testes moleculares realizados como exame principal para diagnóstico de tuberculose, logo em 2018 com a intensificação de campanhas e menor triagem de amostras, muitos testes foram realizados tornando-o um ano atípico em relação aos demais. Os quatro anos de dados, mostraram que para diagnóstico positivo (MTB detectado) a média de positividade foi mantida em torno de 298.25 por ano. Em relação aos erros reportados, os mesmos em sua maioria estão relacionados a qualidade da amostra processada (amostras exclusivamente salivares, sanguinolentas, mucopurulentas, com partículas), as quais não deveriam entrar nessa metodologia e por falha da triagem foram processadas, gerando erros, nestes casos, para cada resultado de erro gerado, foi repetida a metodologia com a mesma amostra ou solicitada nova amostra para repetição do exame.

Ao analisar os números relacionados à positividade detectada para MTB (Gráfico 2), constatamos que o número de testes que apresentaram mutação do gene *rpoB* (marcador de resistência à rifampicina) foi variável. Os casos detectados para MTB de maio de 2015 a maio de 2019 mostraram que os resultados de resistência não estão associados ao quantitativo de positividade. Os resultados de sensibilidade ou resistência à rifampicina, detectados a nível molecular devem ser investigados em seguida, com a realização de análise fenotípica, como o TSA.

**Gráfico 2** - Sensibilidade e Resistência à rifampicina - Análise molecular - 2015 - 2019



Fonte: DIAS, 2020.

Para extrair dados com maior riqueza desse total, foi necessário cruzar as informações retiradas no banco de dados de gene xpert, de forma que cada paciente teve as informações confirmadas em outros dois bancos de dados, o Hmslab e o GAL, os quais armazenam toda a demanda de dados de tuberculose, e demais informações geográficas, idade, sexo, coinfeção com HIV. De forma individual, cada teste representado por um paciente com resultado positivo, foi

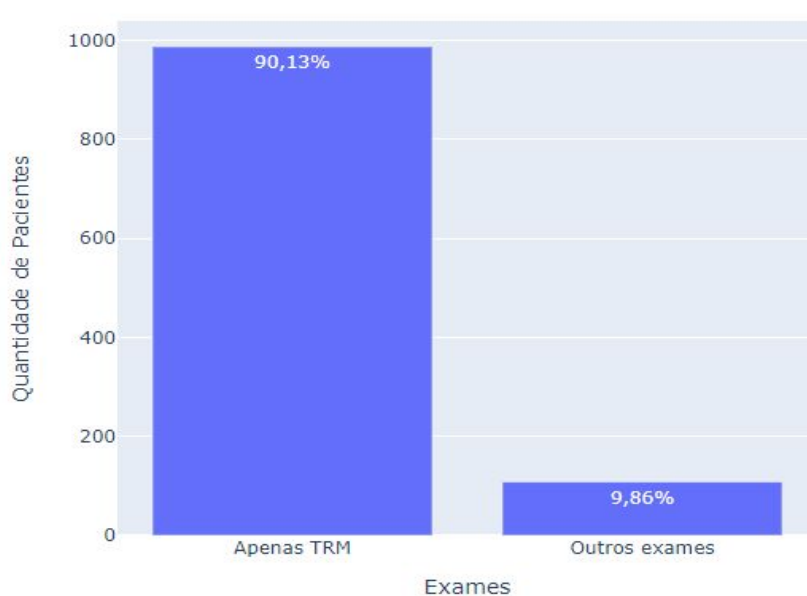
conferido a data do exame realizado, o resultado, o tipo de amostra processada, demais exames agregados ao diagnóstico e tratamento de tuberculose, e pesquisa de repetição da metodologia ao longo dos 4 anos analisados. A partir desses resultados de resistência detectada, foi possível cruzar informações a fim de averiguar a porcentagem de pacientes que seguiram para análise fenotípica após diagnóstico molecular realizado.

Portanto, utilizando os bancos de dados Hmslab e GAL refinando a busca acerca dos casos positivos, foram destacados 1.095 pacientes dos 1.193 retirados do banco de dados de base (gene xpert), 98 pacientes durante a busca, encaixaram-se em dois critérios de exclusão: repetição da metodologia dentro do período de 4 anos e amostra extrapulmonar processada.

## 6.2 Prevalências

A grande maioria dos pacientes fecharam o diagnóstico com a realização de um único exame, o TRM, foram 987 pacientes e apenas 108 seguiram com a realização de outros exames, como cultura e investigação de resistência a drogas através do TSA (Gráfico 3).

**Gráfico 3:** Índice de pacientes que realizaram um único exame para diagnóstico de TB

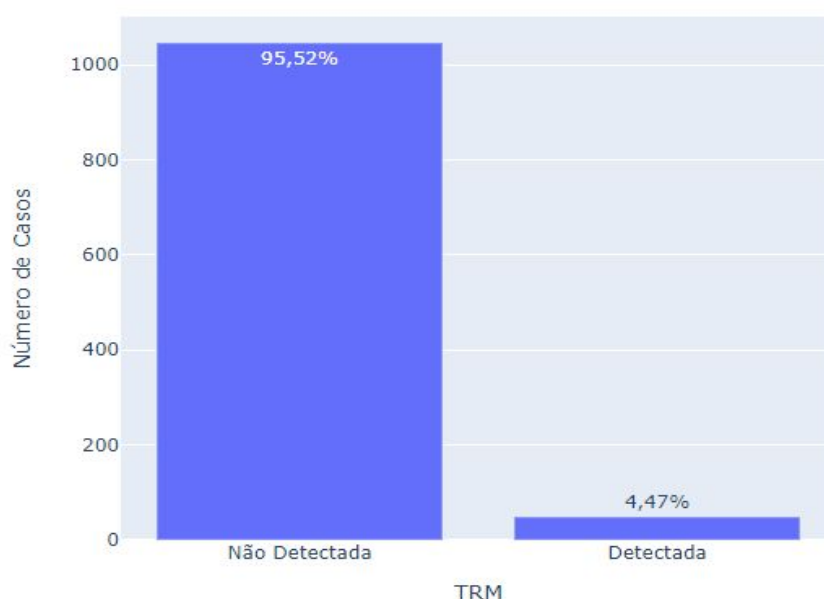


Fonte: DIAS, 2020.

A partir da disponibilidade dos dados fornecidos de 1.095 casos de diagnóstico de tuberculose, entre maio de 2015 a maio de 2019, foi calculada a prevalência de casos de resistência à rifampicina no TRM (Gráfico 4) e TSA (Gráfico 5).

A incidência de casos com resultado de sensibilidade à rifampicina apontada no TRM foi superior aos casos que apresentaram resistência. Foram 1.046 casos com sensibilidade verificada e 49 casos de resistência. O teste molecular nessa etapa funciona como um bom direcionador na conduta clínica.

**Gráfico 4:** Prevalência de casos de resistência à rifampicina no Teste Rápido Molecular (TRM)

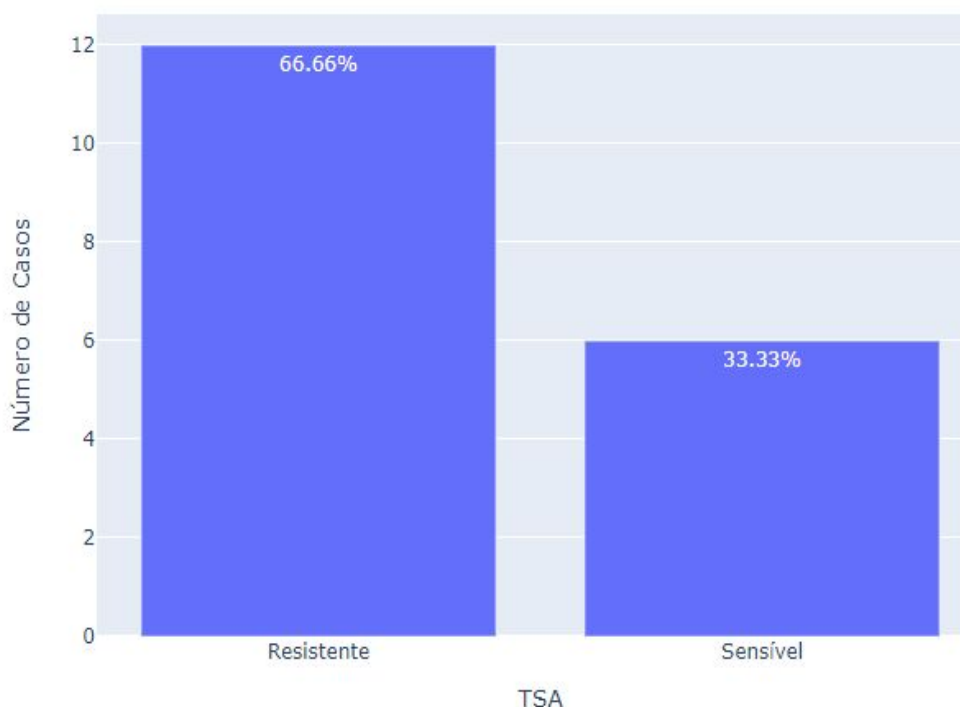


Fonte: DIAS, 2020.

Dos 49 pacientes que receberam diagnóstico de resistência detectada no teste molecular apenas 18 seguiram com a realização do TSA, dos quais 12 obtiveram resultado fenotípico concordante no TSA comparado ao TRM, com resistência a rifampicina confirmada e 6 pacientes apresentaram resultado discordante em relação ao teste molecular, a micobactéria expressou sensibilidade à rifampicina.



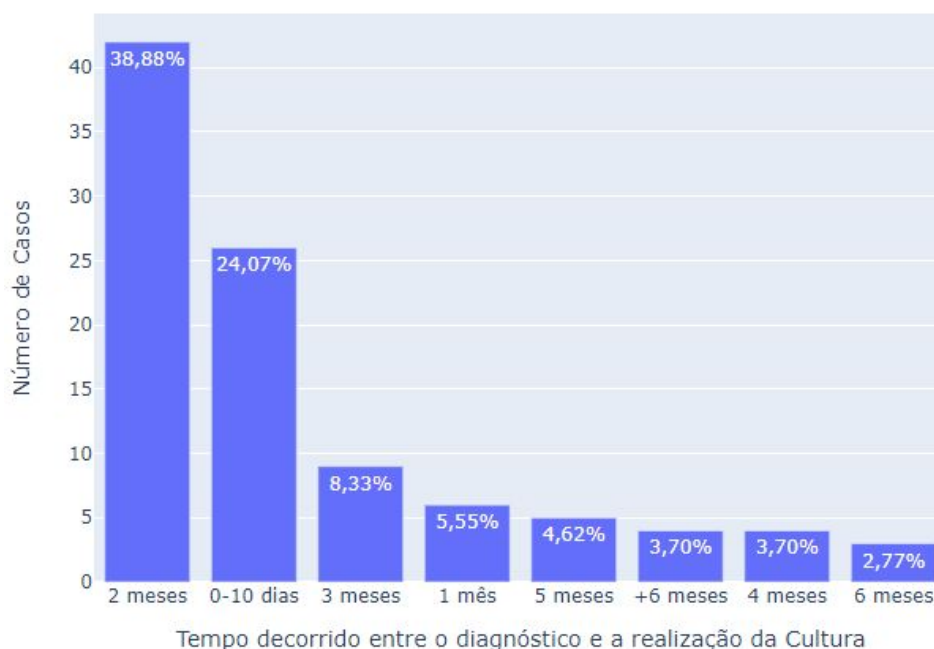
**Gráfico 5:** Prevalência de casos de resistência à rifampicina no Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA)



Fonte: DIAS, 2020.

Apenas 108 pacientes realizaram cultura para micobactérias com posterior investigação de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento com um intervalo de tempo muito variável, levando em consideração a data da liberação do diagnóstico por método molecular. A maioria dos casos realizou cultura após 2 meses de ter recebido o diagnóstico para tuberculose 42 pacientes, 26 pacientes realizaram o exame após 1 a 10 dias do diagnóstico inicial, 9 pacientes realizaram o exame com 3 meses, 6 somente 1 mês após diagnóstico, 4 pacientes após 4 meses, 5 pacientes após 5 meses, os que realizaram o exame após 6 meses de diagnóstico foram 3 pacientes e 4 pacientes somente realizaram cultura no período superior a 6 meses (Gráfico 6).

**Gráfico 6:** Tempo entre o diagnóstico inicial e a realização da Cultura



Fonte: DIAS, 2020.

Um total de 108 pacientes realizaram TSA, o perfil fenotípico expresso pela micobactéria nesse exame, foi representado pelos índices das principais drogas as quais o microrganismo foi sensível ou resistente. (Gráfico 7). Em 82 testes, a micobactéria apresentou sensibilidade para isoniazida (INH) e em 26 resistência; em relação a rifampicina (RMP) em 93 testes expressou-se sensível e resistente em 15 testes correspondendo, para etambutol (EMB) em 106 testes apresentou sensibilidade e resistência em apenas 2 e por fim estreptomicina (SM) sensível em 103 dos testes e resistente em 5 testes.

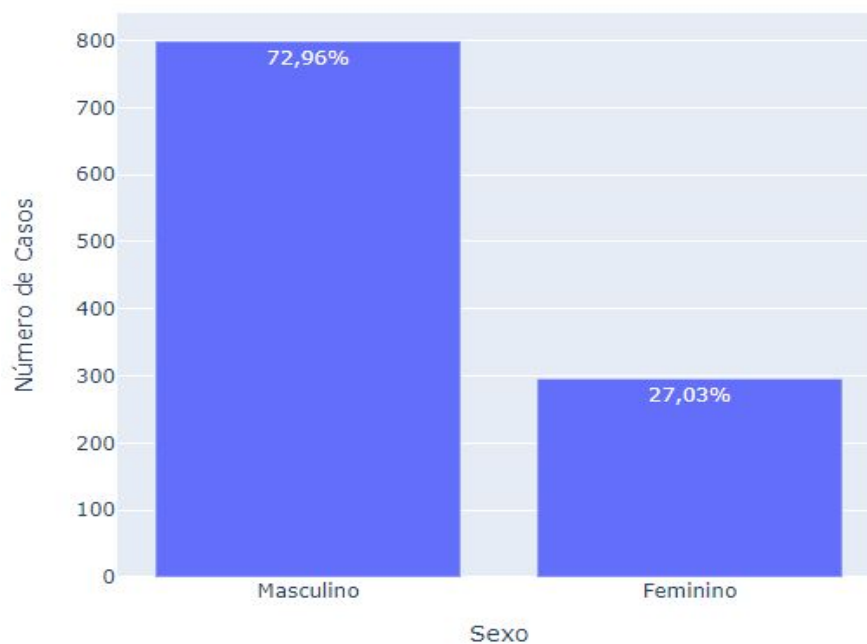
Segundo a OMS, indivíduos do sexo masculino são o público mais afetado pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Os índices de diagnóstico dos últimos anos apontam para esse perfil de infecção. Nos dados avaliados foram 799 pessoas do sexo masculino diagnosticadas com tuberculose e 296 de mulheres que contraíram a doença (Gráfico 8).

**Gráfico 7:** Sensibilidade e resistência das principais drogas no TSA.



Fonte: DIAS, 2020.

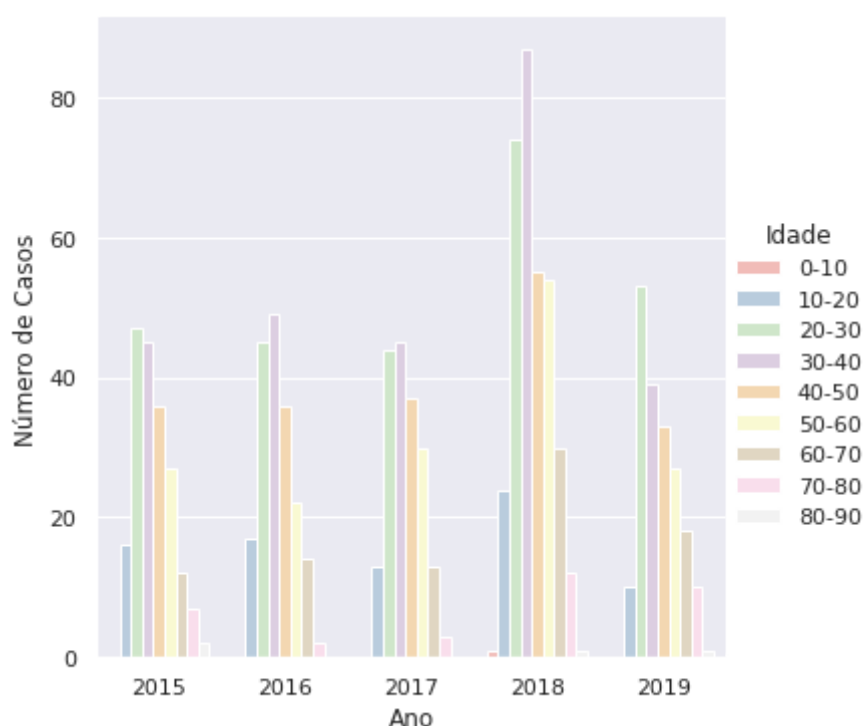
**Gráfico 8:** Prevalência de casos de tuberculose por sexo.



Fonte: DIAS, 2020.

Para analisar a faixa etária de pessoas diagnosticadas com a doença, foi considerado um intervalo de tempo de 10 anos, desmembrados por ano analisado. Seguindo uma ordem decrescente de número de pessoas infectadas, a faixa que compreende pacientes entre 30 a 40 anos de idade foi a mais afetada com 265 casos, seguida das pessoas entre 20 a 30 anos com 263 casos, 40 a 50 anos 197 casos, 50 a 60 anos 160 casos, 60 a 70 anos 87 casos, 10 a 20 anos 80 casos, 70 a 80 anos 34 casos, 80 a 90 anos 4 casos e crianças com até 10 anos foi registrado apenas 1 caso. Considerando que o hospital de referência não é o foco do diagnóstico infantil para tuberculose em João Pessoa, os casos dessa faixa etária podem ser maiores.

**Gráfico 9:** Prevalência de casos de tuberculose por idade.

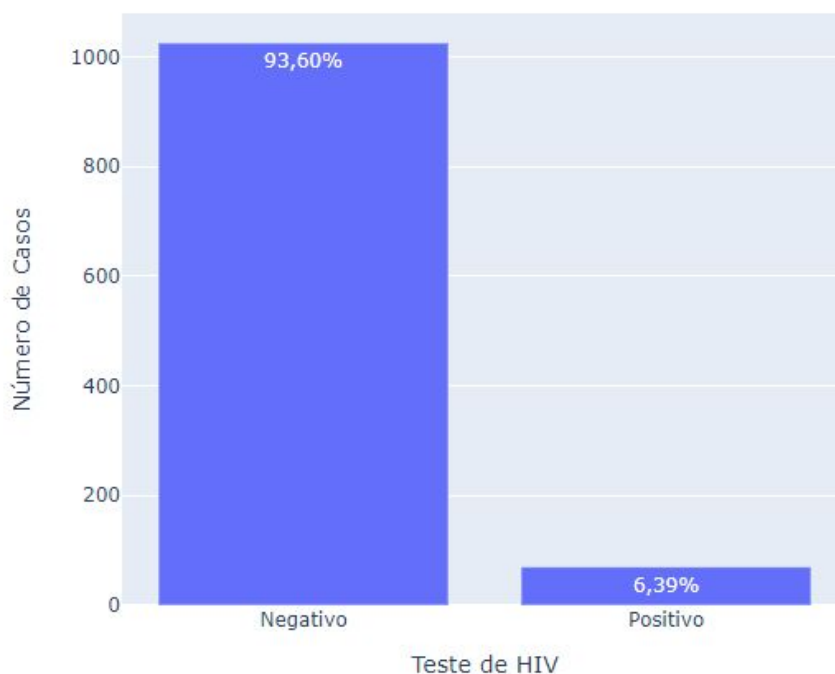


Fonte: DIAS, 2020.

Todos os pacientes que realizaram diagnóstico para tuberculose atendidos no hospital de referência testaram também para HIV (Gráfico 10). Constatamos que 100% da amostra analisada, em 1.095 dos casos diagnosticados de tuberculose, a testagem para infecção simultânea com o HIV foi realizada e na

maioria dos casos, 1025, os pacientes não demonstraram coinfecção com o vírus e apenas 70 deles foram positivos para a presença do vírus junto à tuberculose.

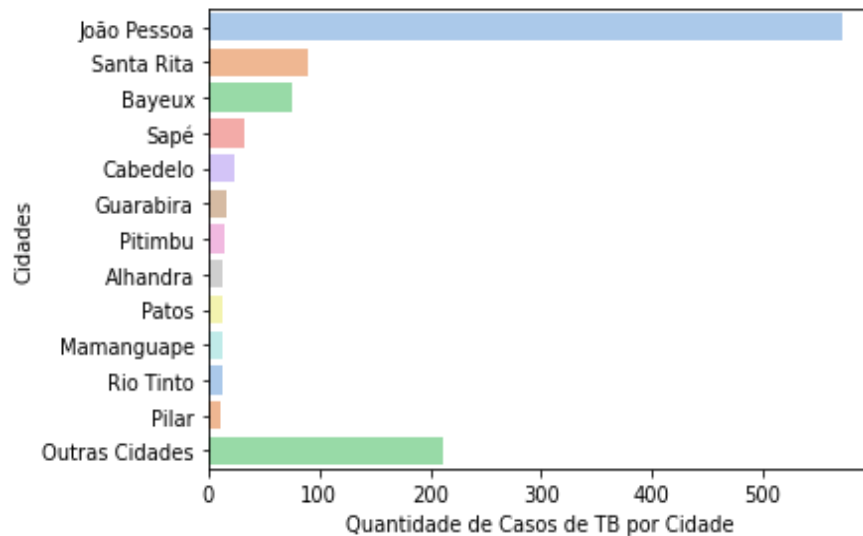
**Gráfico 10:** Prevalência de coinfecção HIV-TB.



Fonte: DIAS, 2020.

A unidade de referência chegou a realizar diagnóstico de pacientes de 98 municípios diferentes. As informações elencadas acerca dos municípios não são oriundas de bancos de notificações, dizem respeito ao local de residência do usuário, informado durante cadastro para realização dos exames. A prevalência de casos por município informado foi maior na cidade de João Pessoa e nos municípios circunvizinhos. João pessoa deteve 571 diagnósticos positivos; seguida por Santa Rita com 89 casos; Bayeux 76 casos; Sapé 33 casos; Cabedelo 24 casos; Guarabira 16 casos; Pitimbu 14 casos; Patos e Alhandra com 13 casos cada uma; Mamanguape e Rio Tinto com 12 casos cada uma; Pilar 11 casos e outras cidades correspondendo a 211 casos. Além disso, das cidades que realizaram diagnóstico estão 86 municípios que apresentaram menos de 10 casos de tuberculose durante os 4 anos analisados (Gráfico 11).

**Gráfico 11:** Prevalência de casos positivos por município.



Fonte: DIAS, 2020.

### 6.3 Protótipo

A interface do protótipo do aplicativo desenvolvido nesta pesquisa foi projetada com o intuito de ser simples, intuitiva e amigável, considerando princípios de usabilidade. Além disso, a interface gráfica foi baseada nos modelos do guia de design fornecido pelo *software* de escolha. O link de criação para acesso ao protótipo está disponível, no endereço: <https://xd.adobe.com/view/0590e4f1-1332-44f8-54f2-b31c4047fafd-73a1/>

A princípio intitulado de “TRATE TB” a figura 3 apresenta a simulação do ícone na tela de um smartphone, exibe a tela de apresentação do aplicativo com uma ilustração intuitiva a qual explica seu objetivo e funcionalidade. Essa etapa aparecerá uma única vez, durante o primeiro acesso ao aplicativo.

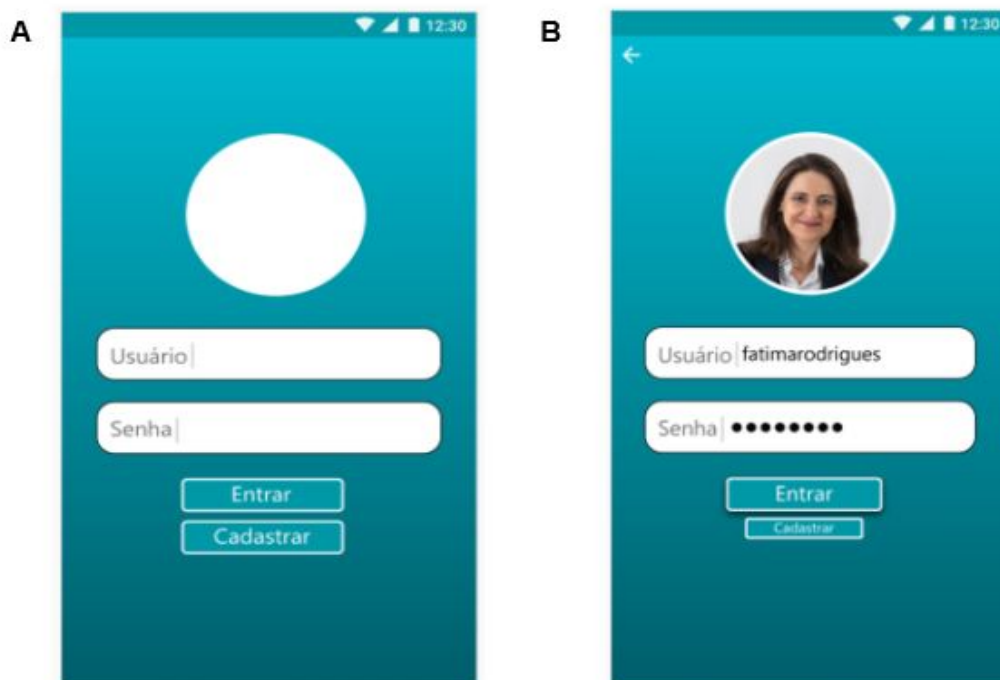
Na sequência, serão apresentadas ao usuário as opções: cadastrar (Figura 4 A) e entrar ou *login* (Figura 4 B) O acesso ao aplicativo só será permitido criando um usuário e senha. Para efetuar o *login*, o usuário irá preencher o campo “usuário” com seu nome e/ou sobrenome e criar uma senha de seu interesse. Essa fase é breve, para facilitar o acesso às funcionalidades do aplicativo.

**Figura 3** – Simulação do ícone na tela de um smartphone Android.



Fonte: DIAS, 2020.

**Figura 4** - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de cadastro e preenchimento dos dados *login* do usuário; (B) simulação de *login* do usuário do aplicativo.

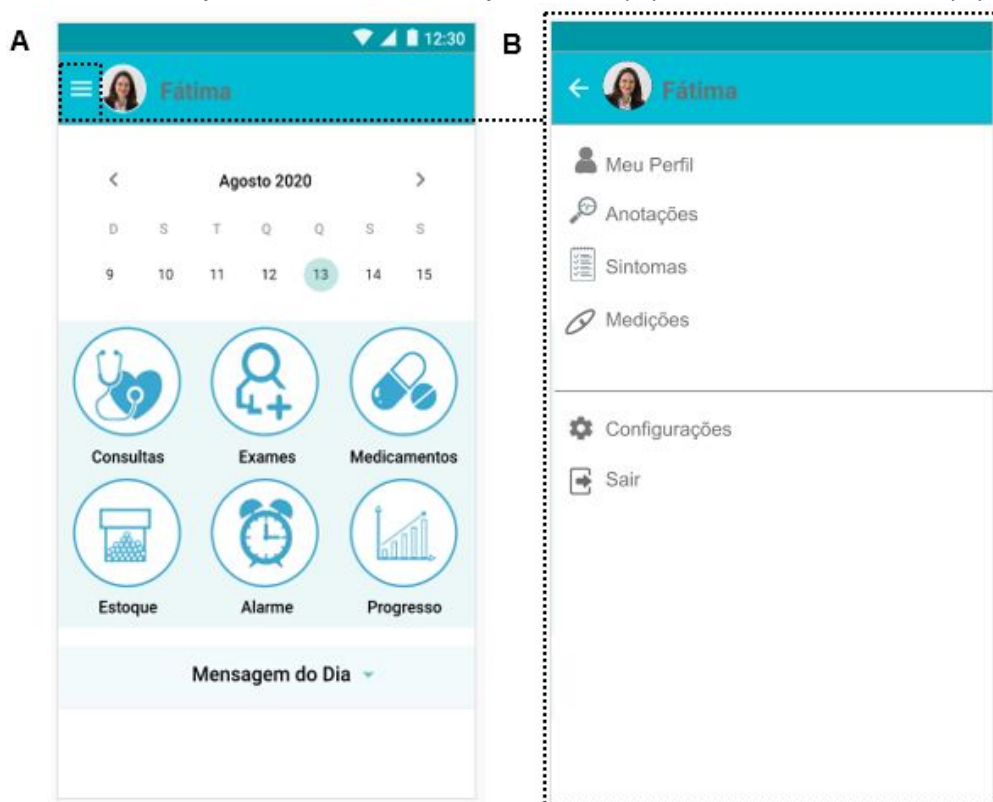


Fonte: DIAS, 2020.

Após o usuário efetuar o *login*, terá contato, com as telas de mostruário e “menu” as quais trazem todas as funcionalidades do aplicativo, expressas com ilustrações claras e legendas curtas.

O botão “menu” (Figura 5 A) pode ser acessado no canto superior esquerdo da tela de mostruário, representado por barras da horizontal. O acesso a essa ferramenta permite o preenchimento de vários recursos (Figura 5 B).

**Figura 5** - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de mostruário; (B) menu.



Fonte: DIAS, 2020.

A opção “meu perfil” possibilita ao usuário o fornecimento de dados pessoais (figura 6), os quais serão importantes posteriormente na fase de compartilhamento de relatório de tratamento. Esses dados básicos podem ser de suma importância para um contato do profissional de saúde com o usuário assistido por ele.



**Figura 6** - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Meu perfil”



Fonte: DIAS, 2020.

Com o recurso “anotações” (figura 7), de forma opcional, o usuário pode discorrer sobre dúvidas acerca do tratamento, exames, medicação, entre outras, as quais podem ser lembradas durante a consulta médica.

Na opção “sintomas” (figura 8), o usuário deve inserir dados de modo que, quando posteriormente o progresso de tratamento for avaliado, possa constar como ele sentiu-se durante o mês, podem ser descritos desde sintomas mais brandos até relatos mais severos de efeitos indesejados, observados pelo paciente. Sentir-se bem ou mal também contarão no processo de construção do progresso.

A opção “medições” (figura 9 A) traz itens que podem ser preenchidos para melhor avaliação clínica do usuário, seja durante a consulta ou quando houver necessidade. O mesmo pode fornecer seus dados de altura, pressão arterial e peso nos respectivos campos: “altura” (Figura 9 B), “pressão arterial” (Figura 9 C) e “peso” (Figura 9 D). Os dados ficarão armazenados gerando um histórico de 30 dias.

**Figura 7** - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Anotações”

O protótipo da interface para a tela "Anotações" apresenta uma barra superior azul com um ícone de seta para trás e o título "ANOTAÇÕES". Abaixo, há um formulário com dois campos de texto: o primeiro, precedido por um ícone de lápis, contém o texto "Titulo"; o segundo, precedido por um ícone de lista, contém o texto "Alguma descrição ou anotação". Um botão azul com o texto "CRIAR" está posicionado no canto inferior direito do formulário.

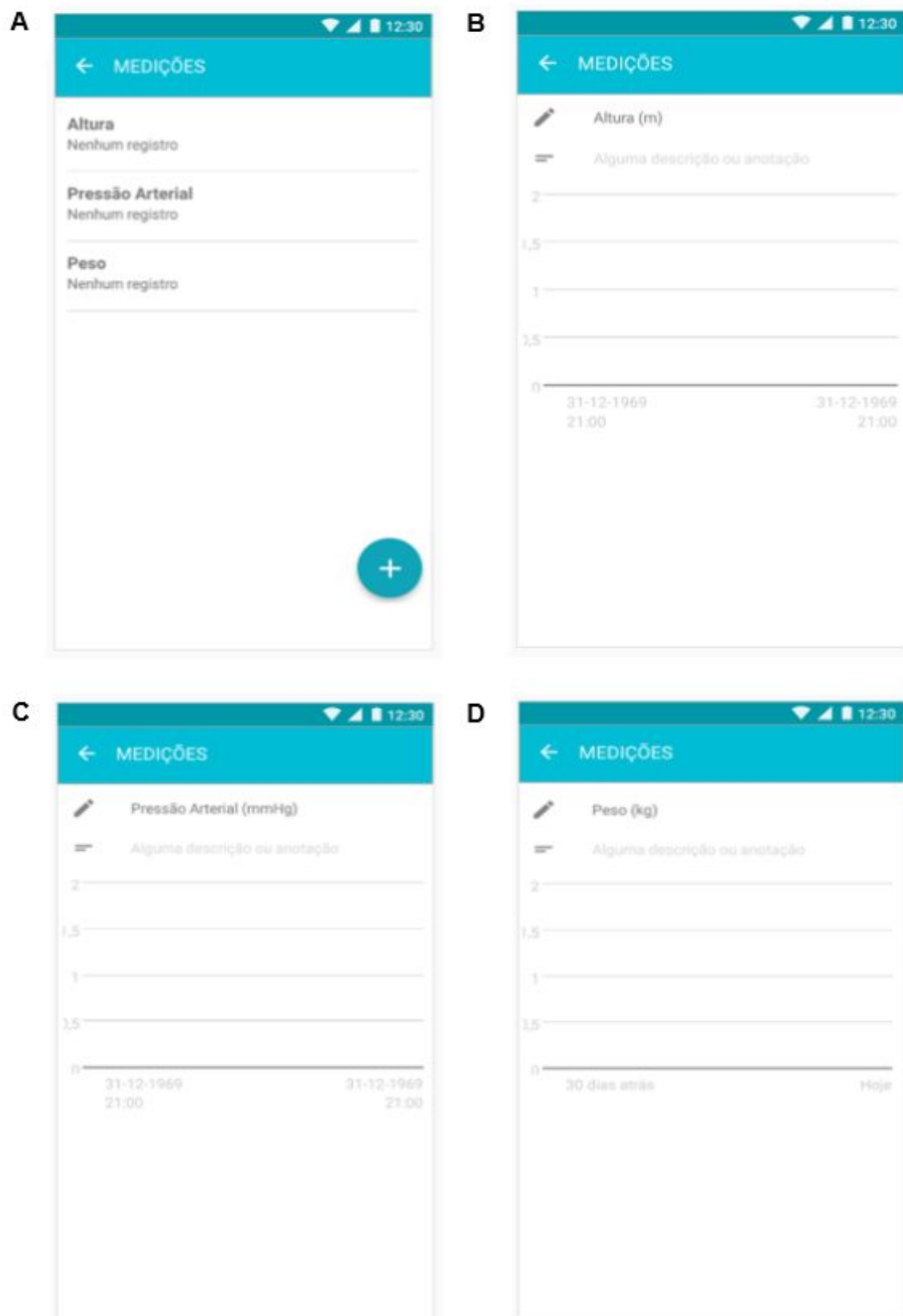
Fonte: DIAS, 2020.

**Figura 8** - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> “Sintomas”

O protótipo da interface para a tela "Sintomas" apresenta uma barra superior azul com um ícone de seta para trás e o título "SINTOMAS". Abaixo, há um formulário com dois campos de texto: o primeiro, precedido por um ícone de lápis, contém o texto "Sintoma"; o segundo, precedido por um ícone de lista, contém o texto "Alguma descrição ou anotação". Um botão azul com o texto "CRIAR" está posicionado no canto inferior direito do formulário.

Fonte: DIAS, 2020.

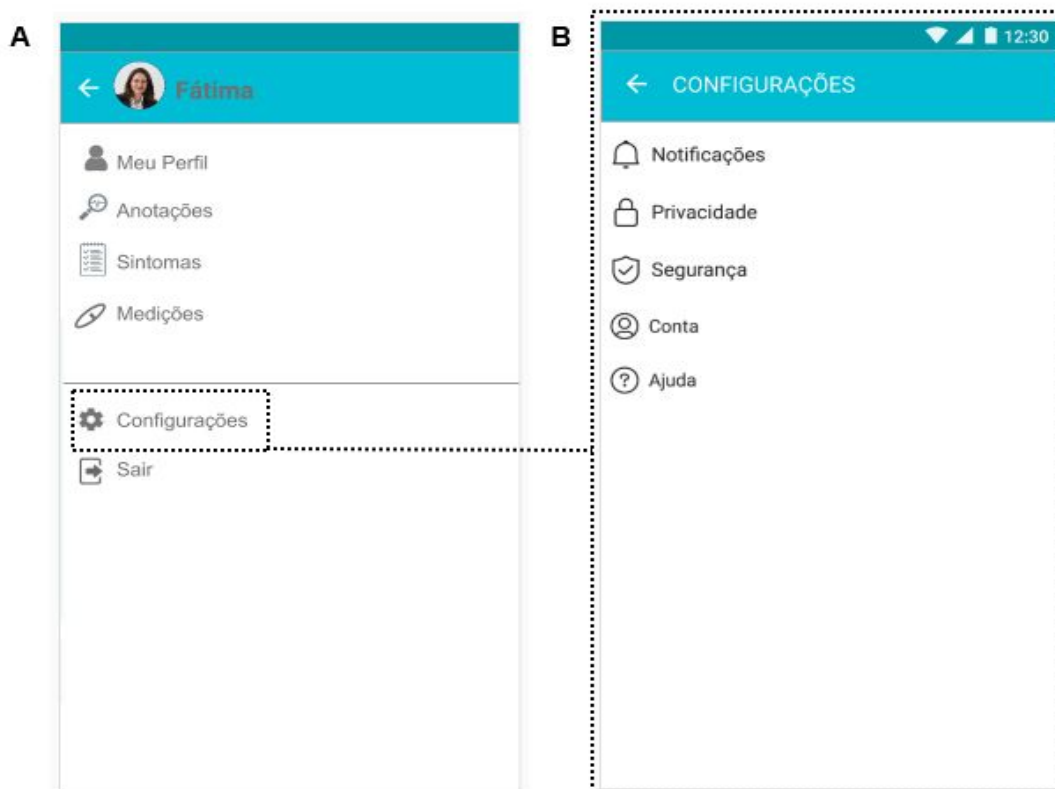
**Figura 9** - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> (A) tela “medições”; (B) tela “altura”; (C) tela “pressão arterial”; (D) tela “peso”.



Fonte: DIAS, 2020.

A opção “configurações” (Figura 10 A) ao ser acessada possui itens básicos (Figura 10 B) para manutenção e edição de partes do aplicativo pelo usuário: “notificações” permite verificar notificações de alertas esquecidos, bem como avisar sobre atualizações necessárias; “privacidade” o usuário pode editar os dados fornecidos em seu perfil; “segurança” nessa opção termos do uso seguro do aplicativo e compartilhamento de dados são expostos ao usuário; “conta” esta opção permite a edição de usuário e/ou senha informados durante o cadastro de acesso ao aplicativo e “ajuda” a qual desempenha a função de esclarecer principais dúvidas dos usuários, podendo ser dividida em categorias (perguntas frequentes, como excluir um medicamento cadastrado ou como cadastrar novos medicamentos, relato de possíveis problemas e suas respectivas soluções, etc). Ao optar por “sair” (Figura 10 A) o mesmo permite que o usuário faça o *logout* de sua conexão junto aos serviços do aplicativo.

**Figura 10** - Protótipo da interface do aplicativo: tela “Menu” -> (A) configurações e sair; (B) configurações.



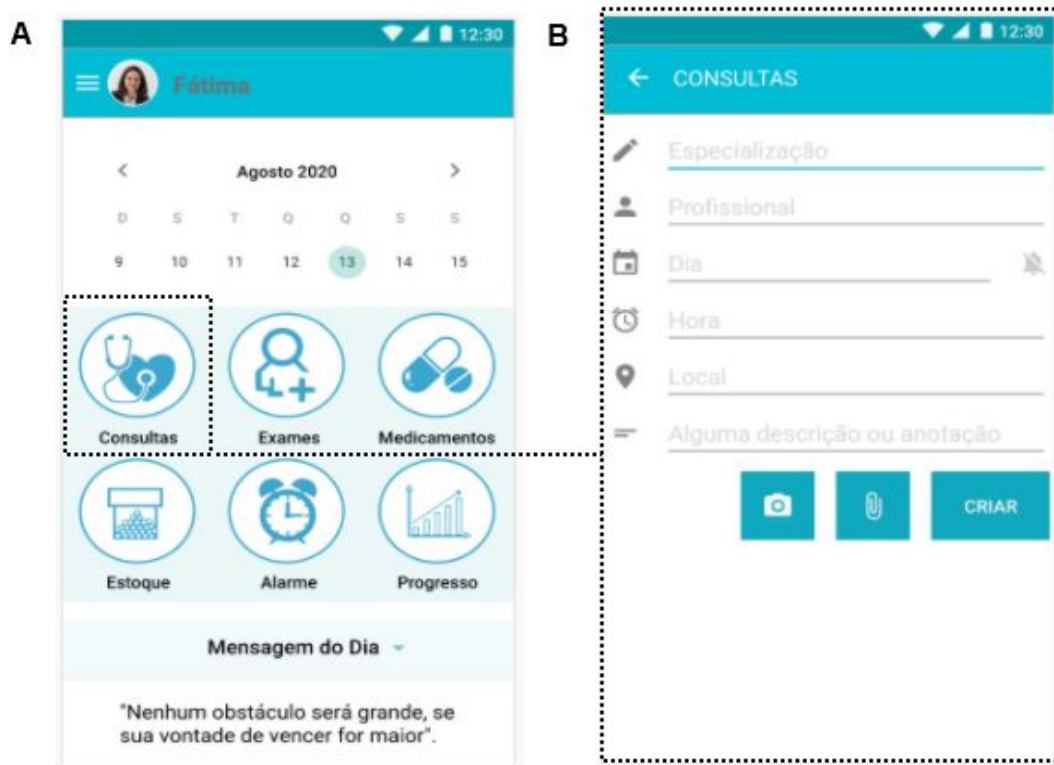
Fonte: DIAS, 2020.

A tela de “mostruario” (Figura 11 A) é a principal tela e com a maior parte dos elementos funcionais propostos pelo protótipo para formação do aplicativo. Conforme ilustram as figuras 5 e 10. A partir da visualização dessa interface o usuário pode acessar cada elemento de acordo com a necessidade que surgir. Para que a experiência com o aplicativo seja otimizada é interessante que o usuário possa usufruir de todas as propostas contidas nesta tela.

A opção “consultas” (Figura 11 B) permite que o usuário crie um agendamento informando a especialidade a qual recorrerá, o profissional que o assistirá, o dia, hora e local da consulta também são preenchíveis com a possibilidade de alarmes como lembrete. Caso o usuário esteja em posse de um encaminhamento ou guia para realizar consulta, pode anexar capturando uma imagem ou se o documento estiver em um formato de arquivo compatível com a plataforma, o mesmo pode ser anexado ao pressionar o botão representado pela imagem de um clipe. A opção de “anotações” ou “descrição” fica em aberto para que o usuário utilize o espaço para inserir alguma informação que julgue relevante acerca do conteúdo “consultas”.

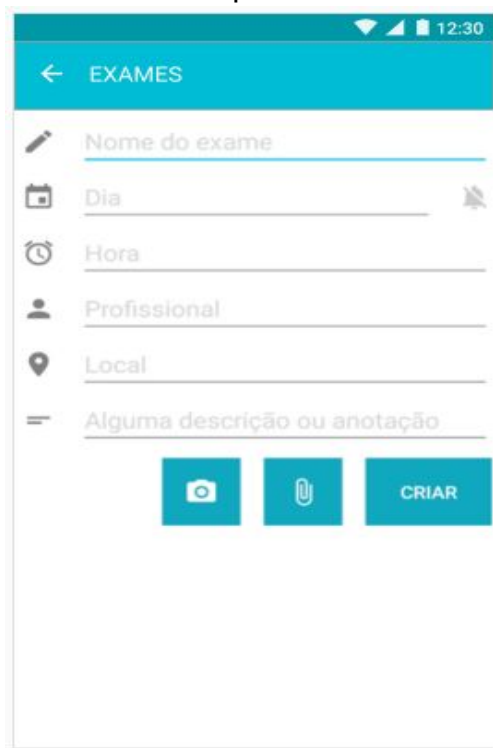
Na tela “exames” (Figura 12) o usuário pode alimentar o espaço com informações pertinentes aos exames que irá realizar. Durante um tratamento prolongado como ocorre na tuberculose, é importante anotar e agendar os exames de controle realizados mensalmente. Os espaços “nome do exame”, “dia”, “hora”, “profissional” e “local” onde será realizado são espaços bem intuitivos e que facilitam a compreensão do usuário ao preencher tais informações nesses respectivos campos. A opção “descrição ou anotação” pode ser utilizada para reportar a necessidade de realizar o exame em jejum, por exemplo. Assim como na tela anterior apresentada na figura 10, o usuário caso possua a solicitação desse exame por escrito em guia ou arquivo com extensão compatível com a plataforma pode anexar por captura de tela clicando no botão representado por uma câmera fotográfica ou adicioná-lo optando pelo botão representado pela imagem de um clipe.

**Figura 11** - Protótipo da interface do aplicativo: (A) tela de “Mostruário” ; (B) “Consultas”.



Fonte: DIAS, 2020.

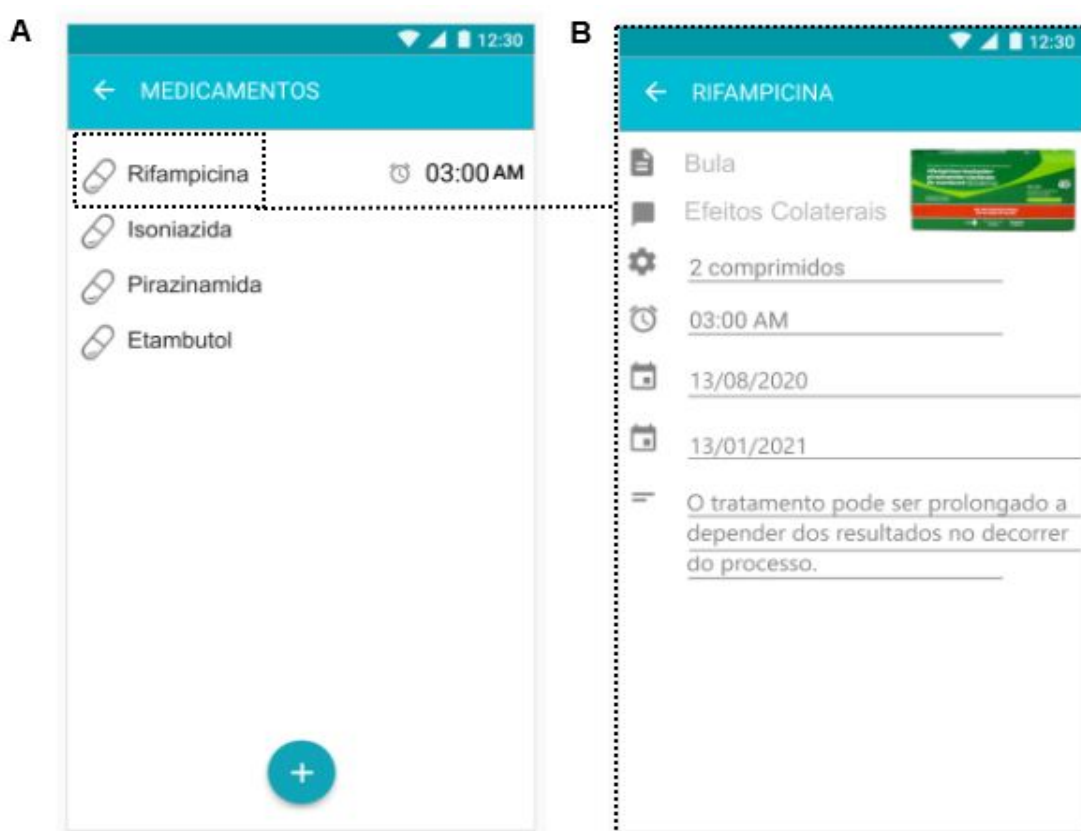
**Figura 12** - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> “Exames”



Fonte: DIAS, 2020.

A Tela “medicamentos” (Figura 13) representa um importante elemento para auxiliar o usuário durante o tratamento. Nessa etapa pode ser cadastrada a medicação de forma associada (Figura 13 A) ou individual (Figura 13 B), baseada na posologia prescrita pelo profissional de saúde. Algumas particularidades fazem desta tela uma das mais ricas em informações. A possibilidade de anexar a “bula” (Figura 13 C) do medicamento bem como reportar em um item à parte os “efeitos colaterais” (Figura 13 D), é esclarecedora ao paciente. A programação de tempo para ingestão do medicamento pode ser realizada preenchendo os campos de “horário” representado pela imagem de um despertador e “início” e “fim” do período em que necessita ingerir o antibiótico, representado em dois campos pela imagem de um calendário (Figura 13 B). O último campo dessa tela, permite que o usuário tenha acesso a um pequeno texto informativo sobre o tratamento.

**Figura 13** - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> (A) medicamentos; (B) cadastro individual; (C) bula; (D) efeitos colaterais.



Fonte: DIAS, 2020

C



D



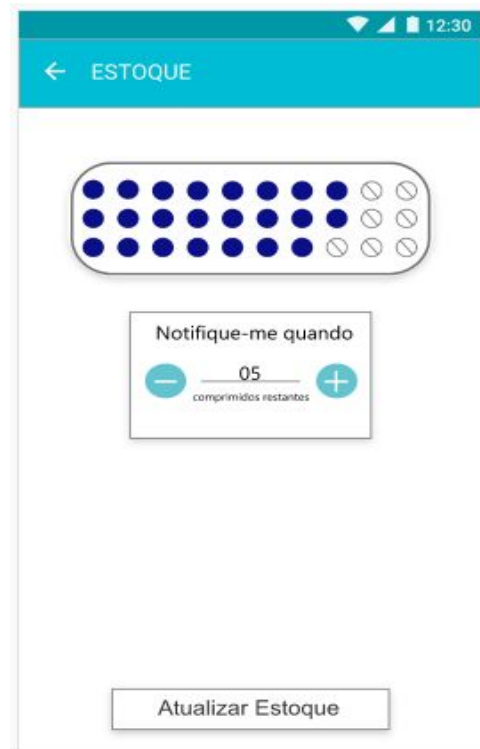
Fonte: DIAS, 2020.

A interface “estoque” (Figura 14) disponibiliza ao usuário a opção de manter seu estoque de medicamentos atualizado. Programando-o para gerar um alerta conforme a quantidade mínima informada no campo “notifique-me quando” for alcançada. O estoque diminui à medida que diariamente o paciente ingere a medicação. Os dados processados do estoque estarão ligados a interface “alarme” (Figura 15) bem como as informações geradas na opção “medicamentos” (Figura 12 A e B).

De forma sugestiva a opção “alarme” (Figura 15) permite que o usuário crie quantos alertas forem necessários de acordo com seu tratamento, o espaço abaixo com dias da semana possibilita o agendamento diário, semanal e até mensal dos horários prescritos para medicação. O design é bem intuitivo e permite fácil manuseio. A cada programação de alarme que o usuário deseje adicionar deve pressionar o botão redondo no canto inferior da tela com o símbolo “+” no centro.

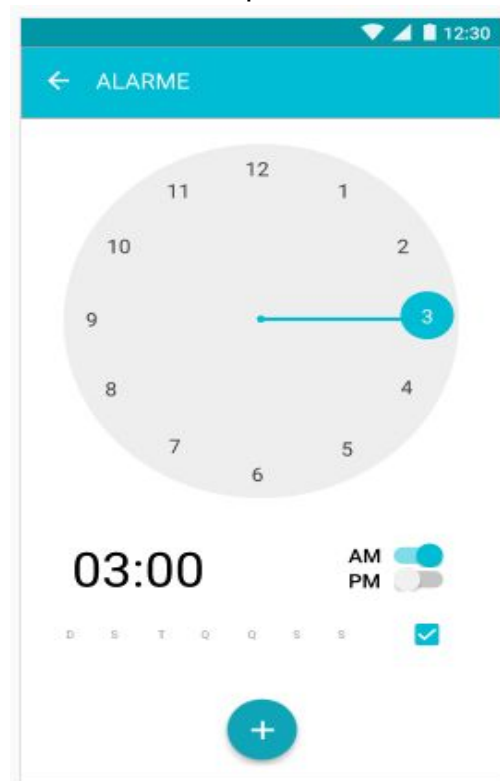


**Figura 14** - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário -> “Estoque”



Fonte: DIAS, 2020.

**Figura 15** - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> “Alarme”

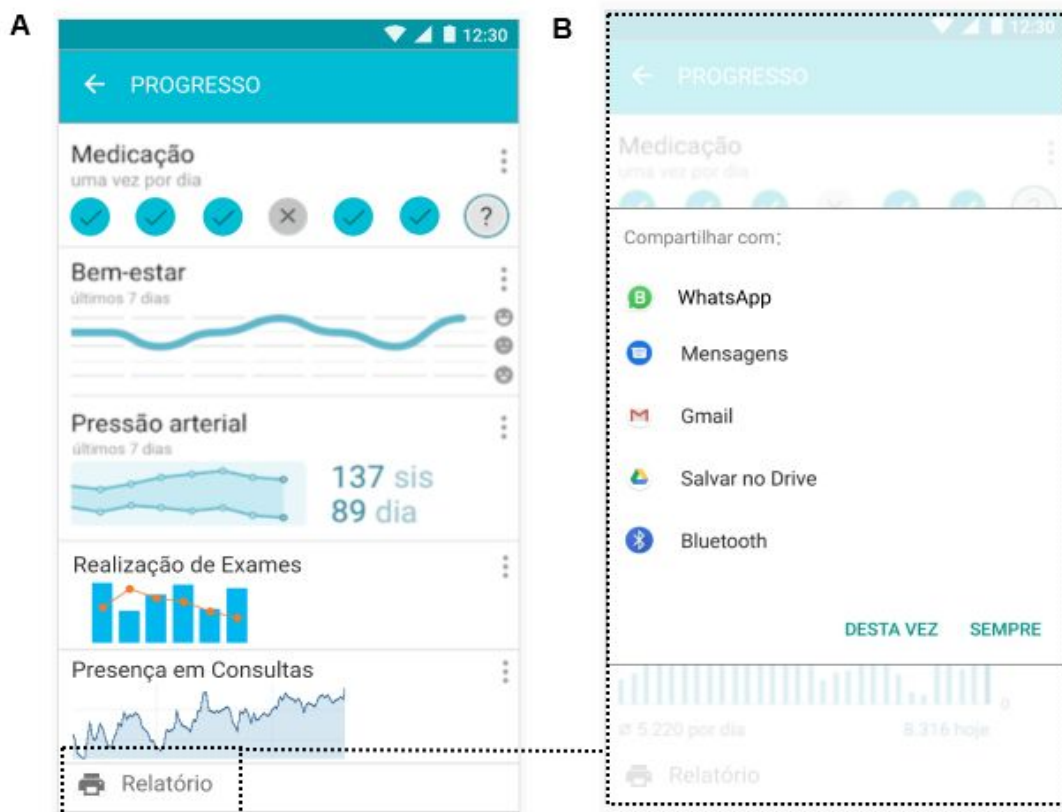


Fonte: DIAS, 2020.

Com base em todos os dados fornecidos pelo usuário, a opção “progresso” (Figura 16 A) representa em um formato visível e compartilhável, como o usuário está respondendo ao tratamento. Estando conectada com outras interfaces, essa opção permite que relatórios sejam gerados de forma individual ou completa agregando o máximo de informações possíveis e que possam ser pertinentes à assistência do próprio paciente.

A ingestão da medicação nos horários corretos, os cuidados extras com a pressão arterial, o relato dos sintomas durante o tratamento, a disciplina ao realizar os exames de controle e presença nas consultas irão expor de forma mensal quão satisfatória tem sido a resposta do mesmo ao tratamento. No canto inferior esquerdo da tela o botão “relatório” permite compartilhar por vias distintas o documento de relatório, seja com familiar que auxilia o paciente ou com o profissional de saúde que o acompanha (Figura 16 B).

**Figura 16** - Protótipo da interface do aplicativo: tela de “Mostruário” -> (A) “progresso”; (B) compartilhar relatório.



Fonte: DIAS, 2020.

## 7 DISCUSSÃO

Os dados analisados acerca do cenário da tuberculose na referência estadual, a partir do perfil de diagnóstico e resistência à rifampicina, apontaram diferentes aspectos importantes para o entendimento e otimização do serviço de assistência ao paciente com tuberculose.

A análise molecular, implementada em 2015 na Paraíba, foi um marco no avanço do diagnóstico da doença. O TRM foi e vem sendo o método principal de diagnóstico para tuberculose, por se tratar de um teste sensível e rápido em relação a outras metodologias e necessitar de amostra única de escarro para diagnóstico de tuberculose pulmonar. Em condições normais de rotina, a implementação de Xpert MTB / RIF impactou significativamente no aumento da taxa de detecção de casos de tuberculose com diagnóstico anterior negativo na baciloscopia. (CASELA et al., 2018). Em estudo realizado para avaliação da sensibilidade do Xpert MTB/RIF com amostras pulmonares positivas para esfregaço e cultura o resultado foi de 100% e a especificidade foi de 98,3%. Para amostras pulmonares negativas, a sensibilidade do teste foi de 74,2% (ZEKA; TASBAKAN; CAVUSOGLU, 2011).

O diagnóstico realizado por método molecular tem notada eficácia quando implementado na rotina de diagnóstico da tuberculose, utilizando automação os erros de manipulação são minimizados aliado a capacidade de detecção simultânea de *Mycobacterium tuberculosis* e resistência a rifampicina através da amplificação de DNA. Desde 2010, a OMS tem endossado sua utilização no diagnóstico de tuberculose. A grande maioria dos estudos que validaram a tecnologia do Xpert MTB/ RIF obteve resultados promissores, com satisfatória acurácia em amostras de escarro (WEYER, et al., 2013; DA SILVA et al., 2019). Do ano de 2015 até 2019, a incidência de testes realizados avançou de forma crescente. Nesse período, o ano de 2018 apresentou um aumento no número de testes realizados comparado aos anos anteriores, esse fenômeno ocorreu em resposta a propagação da metodologia, algo semelhante observado em todo o

mundo no mesmo ano. O número de pessoas que receberam tratamento para a tuberculose, alcançou um marco histórico em 2018 – grande parte devido a uma melhor detecção e diagnóstico da doença, quando cerca de 7 milhões de pessoas foram diagnosticadas e tratadas para TB. Isso permitiu que o mundo cumpra com um dos marcos da Declaração Política das Nações Unidas sobre tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A Organização da Nações Unidas (ONU) na declaração política sobre tuberculose de 2018, estipula quatro novas metas globais: tratar 40 milhões de pessoas contra a tuberculose em um período de cinco anos, entre 2018 e 2022; alcançar ao menos 30 milhões de pessoas com tratamento preventivo de tuberculose para infecção latente; mobilizar ao menos 13 bilhões de dólares por ano a fim de universalizar o diagnóstico, tratamento e assistência da doença até 2022; estimular o alcance de ao menos 2 bilhões de dólares ao ano, para pesquisas relacionada à tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O TRM pode estar inserido como potencial metodologia para universalização do diagnóstico à tuberculose, além de ser valioso como um teste complementar após a microscopia para pacientes que apresentavam esfregaço negativo anteriormente. Um resultado molecular positivo para resistência à rifampicina deve ser interpretado cautelosamente e levar em consideração o risco de MDR-TB em um determinado paciente e a prevalência esperada de MDR-TB em um determinado ambiente (STEINGART et al., 2013).

O estudo realizado avaliou principalmente a base de evidências sobre a precisão do diagnóstico e o impacto clínico do TRM em laboratório de referência no diagnóstico de TB. A maioria dos estudos realizados em países com alta carga de TB inferem que o uso contínuo do TRM em países com alta carga da doença pode ser usado com eficácia em ambientes com poucos recursos a fim de simplificar o acesso dos pacientes a um diagnóstico precoce e preciso, diminuindo potencialmente a morbidade associada ao atraso no diagnóstico e abandono (BOEHME et al., 2011).

Em estudo realizado para avaliação da sensibilidade e especificidade do teste molecular para detectar a resistência a rifampicina, com duzentos e

cinquenta e três espécimes pulmonares e 176 extrapulmonares obtidos de 429 pacientes, o percentual de sensibilidade foi de 94,4 a 100% e a especificidade de 98,3 a 100% (ZEKA; TASBAKAN; CAVUSOGLU, 2011).

A rifampicina tem sido um dos principais medicamentos na terapia multidroga para tratamento da tuberculose. O desenvolvimento de resistência pode envolver uma série de fatores, escolha inadequada do esquema terapêutico, ausência de adesão do paciente ao tratamento preconizado. A incidência da resistência às drogas é um fator que indica a eficiência do Plano de Controle da Tuberculose, infere a ausência de um sistema organizado que garanta um diagnóstico ágil, um tratamento eficiente e supervisão ao tratamento do doente (ESPINAL et al., 2001; DEL TÓRAX, 2007).

A tuberculose resistente a medicamentos é uma grande preocupação de saúde pública em muitos países. Na última década, o número de pacientes infectados com *Mycobacterium tuberculosis* resistente aos medicamentos mais eficazes contra a tuberculose (rifampicina e isoniazida), denominada de tuberculose multirresistente, continuou a aumentar. Globalmente, 4,6% dos pacientes com tuberculose têm tuberculose multirresistente, e os pacientes com tuberculose multirresistente têm resultados menos favoráveis do que aqueles tratados para tuberculose suscetível a medicamentos (LANGE et al., 2019). O desenvolvimento de linhagens multirresistentes tem aumentado e um fator que pode estar associado a esse fenômeno é a expressão de resistência à rifampicina. De forma escassa a resistência à rifampicina ocorre isolada, em grande parte dos casos, está associada a outras drogas, principalmente a isoniazida. Portanto, a resistência à rifampicina pode ser presumida como um marcador de alerta para os casos de tuberculose multirresistente (ROSSETTI et al., 2002).

A avaliação do perfil de casos que foram apontados como possíveis de expressarem resistência a rifampicina foi realizada a partir da observação dos resultados liberados no teste molecular, houve variação na detecção de resistência durante os 4 anos de dados levantados, e apenas um número

relativamente pequeno desse público expressou de fato resistência ao realizar o método de avaliação fenotípica revelado no TSA.

O objetivo do TSA é determinar se os microrganismos responsáveis pela infecção responderão ao tratamento com as drogas, o teste é recomendado nos casos: retratamento após falência bacteriológica ao esquema básico; recidiva da doença; reinício após abandono; pacientes com suspeita de resistência primária; contatos de um caso de tuberculose resistente e vigilância epidemiológica (BRASIL, 2008).

Através dos dados analisados foi possível constatar a baixa adesão dos pacientes diagnosticados com tuberculose à realização de cultura e teste de sensibilidade a antimicrobianos. Esse teste, já que tende a ser demorado devido ao crescimento lento da micobactéria, notória característica da espécie com alta patogenicidade conferida por larga barreira de ácidos micólicos e lipídios, ao se tratar de metodologia de proporções realizada manualmente com tempo estimado para resultados de 42 dias, necessita ser solicitada junto ao exame de diagnóstico ou logo após diagnóstico confirmado, no entanto a pesquisa demonstrou uma grande lacuna nesse aspecto (BRASIL 2008; WILDNER et al., 2011; BRASIL, 2018).

Além disso, o tempo em que a cultura foi realizada, na grande maioria dos casos, foi maior do que o esperado, sendo superior a dois meses após diagnóstico inicial. Essa prática pode atrasar o processo de cura do paciente, pois o mesmo pode apresentar uma resistência ao tratamento que poderia ser averiguada inicialmente realizando os exames complementares com maior agilidade. Identificar de forma rápida resistência primária orienta melhor conduta a ser adotada quanto ao tratamento do paciente, pois quando iniciado, a transmissão da tuberculose pode diminuir de forma gradativa, por via de regra, após 15 dias de tratamento, ocorre uma redução da carga bacilar, fato importante já que estima-se que, um indivíduo que tenha baciloscopia positiva é capaz de infectar em média de 10 a 15 pessoas, durante o período de um ano, em uma comunidade (NATAL et al., 2003; BRASIL, 2019).

A maioria dos pacientes que realizaram o TSA para confirmar resistência apontada pelo teste molecular apresentou resultado concordante com o diagnóstico primário. Dentro desse processo de avaliação fenotípica de como MTB comportou-se no teste de sensibilidade, dentre as 4 drogas padronizadas no tratamento de esquema básico durante 6 meses, MTB se mostrou mais sensível a Etambutol (EMB) e maior resistência a isoniazida (INH) seguida de rifampicina (RMP). Alguns fatores podem explicar a resistência natural das micobactérias aos antibióticos utilizados no tratamento da doença como a presença de envelope celular altamente hidrofílico que atua como uma barreira de permeabilidade para muitos componentes, possuir um sistema de efluxo de fármacos bem-desenvolvido, produção de enzimas hidrolíticas ou fármaco-modificadoras como b-lactamases e aminoglicosídeo acetil transferases. Entretanto, análises genéticas e moleculares apontam que bacilos resistentes são consequência de mutações no gene que codifica o alvo da droga (ROSSETTI et al., 2002).

Quando em contato com o fármaco *M. tuberculosis* sofre uma pressão seletiva para mutantes resistentes. Após uma série de mutações em diferentes genes relacionados a cada medicamento, surgem várias linhagens de MTB multidroga resistentes. (ROSSETTI et al., 2002).

O esquema terapêutico combinado utilizado no tratamento da tuberculose leva à cura de 95% dos casos de tuberculose (ROSSETTI et al., 2002; BRASIL, 2005b). Acerca da mortalidade de pessoas com HIV, um fator determinante e de grande impacto nestes casos é a coinfeção com a tuberculose. O diagnóstico no início da infecção pelo HIV em pessoas também diagnosticadas com tuberculose e o começo do tratamento antirretroviral diminui consideravelmente a mortalidade. Portanto, o teste para diagnóstico do HIV, seja rápido ou sorológico, deve ser disponibilizado a toda pessoa com diagnóstico de tuberculose (BRASIL, 2019).

No processo de avaliação da coinfeção Tuberculose-HIV, a cobertura de pacientes que realizaram diagnósticos para ambas patologias foi total. A aquisição desse dado é positivo no processo de identificação de possível coinfeção, o que define a conduta clínica e pode otimizar a assistência ao paciente. A maioria dos pacientes que foram positivos para tuberculose

apresentaram negatividade no teste para HIV. O TRM utilizado como teste diagnóstico inicial para detecção de tuberculose e detecção de resistência à rifampicina em pacientes com suspeita de tuberculose associada ao HIV é sensível e específico (STEINGART et al., 2013).

O maior número de pessoas acometidas por tuberculose foi do sexo masculino, apontados segundo relatório global da OMS como sendo, de fato o público alvo da doença. Segundo Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), homens entre 25 e 40 anos são mais afetados pela tuberculose, o que pode estar conectado ao estilo de vida dessas pessoas, além de vários fatores que podem interferir nas defesas do organismo na hora de combater a *Mycobacterium tuberculosis*. Fato constatado na pesquisa, que mostra a maior incidência de diagnósticos positivos englobando a faixa etária que vai de 20 a 40 anos.

A pesquisa realizada com base em dados é um fator determinante na construção de políticas de intervenção, pois através dos mesmos é possível de forma panorâmica observar gargalos que ao estarem tão naturalmente inseridos na rotina jamais seriam evidenciados de outra forma (ZHAN e MILLER, 2003).

O investimento em medidas de interrupção da cadeia de transmissão da tuberculose é constante, no entanto pode ter sua eficiência questionável. Uma assistência satisfatória vai além de fornecer diagnóstico e medicação. O trabalho educativo preventivo, fornecer conhecimento ao paciente, capacitar e expandir a assistência profissional, informatizar, acessibilizar de forma simples e transparente o processo de cura são pontos que podem ser eficazes no controle e avanço da doença (ROSSETTI et al., 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No cenário apontado durante a pesquisa, foi possível observar que uma grande parte dos diagnósticos correspondem a pacientes de outras localidades, apesar de João Pessoa deter o maior número de casos, fato associado a cidade sediar o referência estadual cujo acesso é mais facilitado e por possuir um número de habitantes maior em relação aos demais do estado. Os demais municípios indicados como sendo o local de residência dos pacientes diagnosticados como positivos para tuberculose atendidos no laboratório de



referência estadual expressam uma maior dificuldade de auxílio a esses pacientes, como também necessidade de investigação acerca dos motivos que levam essas pessoas a deslocar-se de seus municípios de residência até o serviço na capital. A informatização é de grande ajuda nesse processo de assistência. Considerando que a maior parte dos pacientes estão numa faixa etária jovem e que dispõem de *smartphone*, acesso à internet, o uso de ferramentas que colaborem com o monitoramento e otimização da adesão ao tratamento fará diferença significativa no modo que o sistema funciona atualmente. Segundo pesquisa realizada pela Agência Telebrasil, o país registrou um aumento de 18% na rede de celulares ativos e conectados à rede, um total de 24 milhões de chips 4G. Com esse crescimento, o número total de celulares chegou a 154 milhões (AGÊNCIA TELEBRASIL, 2019).

As tecnologias da informação em saúde continuam a evoluir, agora sob a perspectiva da mobilidade, fazendo uso de dispositivos como smartphones, tablets e outros. Entretanto, ao mesmo tempo que confere celeridade aos serviços, este novo modelo de colaboração pode apontar uma fragilidade na dinâmica de diagnóstico e tratamento da doença. O acompanhamento dos pacientes de tuberculose torna-se complexo e paradoxal, na medida em que as informações permanecem descentralizadas em diferentes instrumentos podendo gerar informações contraditórias e/ou a perda dos dados. Ao mesmo tempo em que estão centralizadas em serviços de saúde específicos, na medida em que estes registros são feitos em fichas individuais comumente no formato papel, ou em diferentes bancos de dados não conectados dificultando o acesso pelos diferentes níveis assistenciais.

Assim, torna-se essencial o desenvolvimento de um sistema de informação integrador que contribua com o acompanhamento de pacientes de TB, e concomitantemente facilite as atividades dos profissionais e gestores de saúde no planejamento e avaliação dos indicadores para otimizar o controle da doença. Neste contexto, o presente trabalho contou com o desenvolvimento de um protótipo de aplicativo móvel denominado “TRATE TB” desenvolvido através da

plataforma Adobe XD por tratar-se de uma ferramenta avançada de *design* e prototipagem para aplicativos, além de ser eficiente e gratuita.

Estudos sobre aplicativos para monitorar a adesão ao tratamento da tuberculose realizados na China e Estados Unidos demonstraram que a implementação de sistema baseado no TDO inserido no tratamento da TB foi viável e aumentou a adesão do paciente aos seus esquemas de medicamentos, como também apresentar aos pacientes um aplicativo *mHealth* pode aumentar a chance de que eles estejam dispostos e sejam capazes de se envolver em intervenções de saúde móvel. O conforto do paciente usando telefones celulares após o uso de um aplicativo para monitorar a adesão ao tratamento da tuberculose foi satisfatório e os fatores que contribuem para o conforto ao usar os recursos do telefone celular têm uma relevância para que os pacientes tenham uma experiência satisfatória no uso das diferentes ferramentas e se beneficiam da finalidade pretendida do aplicativo (DO et al., 2019; GUO et al.; 2020).

O protótipo foi desenvolvido com base em pontos importantes observados durante a coleta de dados. A opção de monitoramento remoto através do envio de relatório mensal sobre o progresso do paciente pode contribuir para assistência daquelas pessoas que não residem na capital, mas precisam se deslocar para exames, consultas e adquirir medicação. Assim, possuir um dispositivo que possa ser alimentado com todos os recursos agregados ao tratamento gera um certo nível de incentivo e comprometimento indispensável ao paciente na realização do tratamento.

Para reforçar a adesão ao tratamento, frases de estímulo estão disponíveis na opção “mensagem do dia”. Com essa medida sutil foi possível adicionar ao protótipo um aspecto mais humanizado. Os profissionais da saúde normalmente abordam a questão da adesão ou não ao tratamento de saúde sob a sua ótica, ignorando a do paciente, desconsiderando a mudança e negativando a legitimidade dos comportamentos que variam das suas prescrições. Essa postura implica em menor adesão ao tratamento, comunicação e interação entre o paciente e o profissional de saúde, tornando o processo de humanização deficiente (CHIRINOS e MEIRELLES, 2011).

O alerta para ingestão da medicação é um ponto importante nesse processo. Por tratar de um longo tratamento à base de antibióticos, o esquema básico para 6 meses necessita que todo esclarecimento e reforço sejam ofertados ao paciente, de forma que, o protótipo disponibiliza a função de agendamento baseado na posologia prescrita, de toda medicação necessária, bem como, atualização de estoque e alarmes diários com alertas de checagem informados pelo paciente quando o mesmo consegue tomar a medicação (CASTELO FILHO et al., 2004; ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX, 2007).

Para que essas funções básicas sejam indispensáveis, o aplicativo deve funcionar *off-line*, assim ao sinal do lembrete o mesmo pode marcar como remédio tomado ou adiar o alarme e essa variação será gravada. Ter acesso a bula e aos efeitos indesejáveis que podem surgir durante o tratamento é útil no processo educativo e preventivo a falência do tratamento. Esse conhecimento pode amenizar os receios que o paciente possa desenvolver (SILVA et al., 2000; SOUZA et al., 2013).

Um grande desafio no controle da tuberculose é a adesão ao tratamento. O caso de abandono é considerado quando o paciente, após iniciado o tratamento para tuberculose, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, após a data indicada para o seu retorno. Alguns fatores podem potencializar o risco para o abandono: baciloscopia negativa no diagnóstico ou nos exames de controle, ausência de trabalho fixo, ingestão diária de bebida alcoólica, apresentar pouco ou nenhuma melhora clínica durante o tratamento, acolhimento precário no serviço de saúde (CHIRINOS e MEIRELLES, 2011).

Aproximadamente metade dos pacientes em uso contínuo de medicamentos não aderem ao tratamento estabelecido pelo médico (SILVA et al., 2000). Embora alguns motivos tenham sido elencados, parte do problema ocorre pela escassez de informações acerca dos medicamentos prescritos. Por meio da perspectiva legal, o medicamento é um produto de consumo, e o paciente é um consumidor o qual possui o direito de obter as informações necessárias para a correta utilização e acondicionamento do medicamento adquirido (BRASIL, 1990; SILVA et al., 2000). As principais informações para o paciente utilizar o

medicamento com segurança são as relacionadas com a administração e armazenamento, além das que esclarecem quais são os benefícios do tratamento e como reconhecer e agir diante de problemas causados pelo medicamento. Logo, após prescrição médica, a bula é a fonte de informação mais importante sobre medicamentos (SILVA et al., 2000).

O protótipo não foi implementado em uma linguagem de programação com acesso à Banco de Dados, mas permite a experiência de como o aplicativo se comportará. O acesso visual e de manuseio é um grande avanço no processo de construção do projeto futuro. A geração de um aplicativo móvel gratuito, compatível com dispositivos e sistema *smartphone*, *tablet*, *Android*, *iOS*, capaz de monitorar evolução e adesão do paciente ao tratamento, anexar exames, gravar o agendamento de consultas, compartilhar informações com a assistência médica ou familiar assim como acontece no Tratamento Diretamente Observado (TDO), o qual ainda utiliza formulários e muitos papéis, deve funcionar como suporte ao paciente e profissionais que estão inseridos nesse contexto da tuberculose (SILVA et al., 2000; SOUZA et al., 2013).

## **8 CONCLUSÃO**

O estudo realizado a partir dos dados analisados tornou possível a visualização do perfil de diagnóstico de tuberculose na unidade de referência estadual em tratamento de tuberculose, construído durante os últimos 4 anos. A análise das prevalências possibilitou inferir acerca das necessidades existentes no fluxograma atual, o qual demonstra em suma, boa adesão ao diagnóstico primário à nível molecular e em paralelo lacunas relativas ao tempo entre o diagnóstico e as medidas investigativas disponíveis capazes de melhorar a assistência terapêutica, bem como a agilidade e integralidade diagnóstica.

Portanto, o desenvolvimento de um protótipo de aplicativo móvel que possibilita o monitoramento e a avaliação de pacientes em tratamento de tuberculose foi apresentado. Como trabalho futuro pretende-se tornar o modelo desenvolvido funcional, escalável e que o modelo proposto, se utilizado, promova

uma maior eficácia e eficiência no processo de monitoramento e avaliação dos pacientes em tratamento de tuberculose, melhorando a adesão, diminuindo os abandonos e tendo um considerável avanço na cura da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA TELEBRASIL. **Brasil ativa 24 milhões de novos celulares 4G em 2019**. Disponível em:

<http://sis-publique.agenciatelebrasil.org.br/Noticias/Brasil-ativa-24-milhoes-de-novos-celulares-4G-em-2019-505.html>. Acesso em: 02 de ago. 2020.

AGUIAR, Y. et al. Uso de protótipos no processo de concepção de interfaces do usuário. In: **II Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação Tecnológica**. 2007. p. 453-469.

ANDRADE, M. K. N. et al. Phenotypic and genotypic variant of MDR-Mycobacterium tuberculosis multiple isolates in the same tuberculosis episode, Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 5, p. 433-437, 2009.

ARBEX, Marcos Abdo et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais-parte 2: fármacos de segunda linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 641-656, 2010.

ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX. **Guías Latinoamericanas de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Farmacorresistente**. Buenos Aires, 2007.

BARRA, Daniela Couto Carvalho et al. Métodos para desenvolvimento de aplicativos móveis em saúde: revisão integrativa da literatura. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 26, n. 4, 2017.

BERKUN, S. **The art of UI prototyping**. Nov. 2000. Disponível em: <https://scottberkun.com/essays/12-the-art-of-ui-prototyping/> . Acesso em: 10 Jul. 2020.

BLOOM, Barry R. Back to a frightening future. **Nature**, v. 358, n. 6387, p. 538-539, 1992.

BOEHME, Catharina C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. **The lancet**, v. 377, n. 9776, p. 1495-1505, 2011.

BOMBARDA, SIDNEY et al. Pulmonary tuberculosis imaging. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 6, p. 329-340, 2001.

BRASIL. Lei Federal nº 8078/90, de 11 de setembro de 1990. **Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências.** *Diário Oficial [da União]*, Brasília, 12 setembro 1990.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Manual de Procedimentos de Bacteriologia da Tuberculose do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose no Brasil**, Brasília, 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose no Brasil**, 2005b.

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. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2019. **Tuberculose:** o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>. Acesso em: 05 de jun. de 2020.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. **Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose: nota informativa nº. 9.** Brasília: Ministério da Saúde; 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200-2, 2010.

BRENNAN, P. J.; DRAPER, P. in **Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control** (ed. Bloom, B. R.) 271–284 (Am. Soc. Microbiol., Washington DC, (1994)

CAMPBELL, Elizabeth A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. **Cell**, v. 104, n. 6, p. 901-912, 2001.

CANETTI, G. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 41, n. 1, p. 21, 1969.

CANETTI, G. et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 29, n. 5, p. 565, 1963.

CANETTI, Georges. The J. Burns Amberson Lecture: present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. **American Review of Respiratory Disease**, v. 92, n. 5, p. 687-703, 1965.

CARDOSO, Pedro. **Adobe XD facilita a vida do usuário que cria apps para iPhone ou iPad**. Disponível em:  
<https://www.techtudo.com.br/tudo-sobre/adobe-xd.html>. Acesso em: 12 de fev. 2020

CASELA, Marilda et al. Teste rápido molecular para tuberculose: avaliação do impacto de seu uso na rotina em um hospital de referência. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 112-117, 2018.

CASTELO FILHO, Adauto et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, p. S57-S86, 2004.

CHAN, J.; KAUFMANN, S. H. E. in **Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control** (ed. Bloom, B. R.) 271– 284 (Am. Soc. Microbiol., Washington DC, (1994).

CHIRINOS, Narda Estela Calsin; MEIRELLES, Betina Hörner Schlindwein. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 599-606, 2011.



CHOPRA, Ian. Bacterial RNA polymerase: a promising target for the discovery of new antimicrobial agents. **Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)**, v. 8, n. 8, p. 600-607, 2007.

COLE, STea et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, n. 6685, p. 537-544, 1998.

CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2011.

DALCOLMO, Margareth Pretti et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **Jornal de Pneumologia**, v. 25, n. 2, p. 70-77, 1999.

DA SILVA, Tatiane Maria et al. Acurácia do teste rápido molecular para tuberculose em amostras de escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal obtidos de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar em um hospital de referência terciária. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, p. e20170451-e20170451, 2019.

DARST, Seth A. New inhibitors targeting bacterial RNA polymerase. **Trends in biochemical sciences**, v. 29, n. 4, p. 159-162, 2004.

DAVID, Hugo; BRUM, Laura; PRIETO, Emília. **Manual de Micobacteriologia em Saúde Pública: princípios e métodos**. 1994.

DAVID, Suzana et al. Molecular identification using Spoligotyping of strains from the Mycobacterium tuberculosis complex isolated from the Hospital Fernando Fonseca. **Revista portuguesa de pneumologia**, v. 10, n. 3, p. 195, 2004.

DELACIO, A. S. et al. **Brasil livre da tuberculose: plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. 2017.

DO, Diana et al. Change in patient comfort using mobile phones following the use of an app to monitor tuberculosis treatment adherence: longitudinal study. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 7, n. 2, p. e11638, 2019.

ESPINAL M, A. et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 5, n. 10, p. 887-893, 2001.

FARHAT, Maha R. et al. Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Nature genetics**, v. 45, n. 10, p. 1183-1189, 2013.

FARMANGUINHOS. Bula do medicamento : **FARMANGUINHOS RIFAMPICINA+ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+ETAMBUTOL**. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos Complexo Tecnológico de Medicamentos. Disponível em: [https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/06/Farmanguinhos-rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol\\_-Bula\\_-Profissional-.pdf](https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/06/Farmanguinhos-rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol_-Bula_-Profissional-.pdf). Acesso em: 07 de jan. 2020.

GAMBOA, F. et al. Evaluation of a commercial probe assay for detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* directly from respiratory and nonrespiratory clinical samples. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 189-192, 1998.

GILLESPIE, Stephen H. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 267-274, 2002.

GOLDSTEIN, Beth P. Resistance to rifampicin: a review. **The Journal of antibiotics**, v. 67, n. 9, p. 625-630, 2014.

GUO, Xujun et al. A Comprehensive App That Improves Tuberculosis Treatment Management Through Video-Observed Therapy: Usability Study. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 8, n. 7, p. e17658, 2020.

HAASE, Jamie; FARRIS, Karen B.; DORSCH, Michael P. Mobile applications to improve medication adherence. **Telemedicine and e-Health**, v. 23, n. 2, p. 75-79, 2017.

HOPEWELL, Philip C. et al. International standards for tuberculosis care. **The Lancet infectious diseases**, v. 6, n. 11, p. 710-725, 2006.

HUDDLESTON, Rob. **Beginning Adobe Experience Design: Quickly Design and Prototype Websites and Mobile Apps**. Apress, 2017.

KOCAGOZ, Tanil; SARIBAS, Zeynep; ALP, Alpaslan. Rapid determination of rifampin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by real-time PCR. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, n. 12, p. 6015-6019, 2005.

KOLATTUKUDY, P. E. et al. Biochemistry and molecular genetics of cell-wall lipid biosynthesis in mycobacteria. **Molecular microbiology**, v. 24, n. 2, p. 263-270, 1997.

KUNST, F. et al. The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. **Nature**, v. 390, n. 6657, p. 249-256, 1997.

LAHIRI, Nivedita et al. Rifampin resistance mutations are associated with broad chemical remodeling of *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 27, p. 14248-14256, 2016.

LANDICK, R.; STEWART, J.; LEE, D. N. Amino acid changes in conserved regions of the beta-subunit of *Escherichia coli* RNA polymerase alter transcription pausing and termination. **Genes & Development**, v. 4, n. 9, p. 1623-1636, 1990.

LANGE, Christoph et al. Management of drug-resistant tuberculosis. **The Lancet**, v. 394, n. 10202, p. 953-966, 2019.

LI, Guilian et al. Efflux pump gene expression in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. **PloS one**, v. 10, n. 2, p. e0119013, 2015a.

LI, Guilian et al. Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. **The Journal of antibiotics**, v. 68, n. 7, p. 431-435, 2015b.

LOUW, G. E. et al. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 8, p. 3181-3189, 2009.

LUNA, José A. Caminero. **Guía de la tuberculosis para médicos especialistas**. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. UICter, 2003.

LYON, Sarah M.; ROSSMAN, Milton D. Pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections**, p. 283-298, 2017.

MCGRATH, M. et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 2, p. 292-302, 2014.

MCKINNEY, Wes et al. pandas: a foundational Python library for data analysis and statistics. **Python for High Performance and Scientific Computing**, v. 14, n. 9, 2011.

MERCÊS, Juliana Macedo Reis. **EAD-SAÚDE**: protótipo do aplicativo móvel para divulgação de ofertas educacionais para profissionais de saúde. 2018.

MIOTO, Fernanda et al. bASES21-Um Modelo para a Autoavaliação de Habilidades do Século XXI no Contexto do Ensino de Computação na Educação Básica. **Revista Brasileira de Informática na Educação**, v. 27, n. 01, p. 26, 2019.

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

OEHLER, Richard L.; SMITH, Kevin; TONEY, John F. Infectious diseases resources for the iPhone. **Clinical infectious diseases**, v. 50, n. 9, p. 1268-1274, 2010.

OLIPHANT, Travis E. **A guide to NumPy**. USA: Trelgol Publishing, 2006.

PORTAL TELEMEDICINA. **"Internet das coisas: entenda os seus impactos no mundo da medicina"**. 2016. Disponível em: <http://portaltelemedicina.com.br/internet-das-coisas-entenda-os-seus-impactos-no-mundo-da-medicina/>. Acesso em 11 de jul. 2020.

ROSSETTI, Maria Lúcia Rosa et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, p. 525-532, 2002.

ROSSMAN, Milton D.; MACGREGOR, Rob Roy. **Tuberculosis**: clinical management and new challenges. McGraw-Hill, 1995.

SAVACOOOL, J. Woodrow. Philadelphia and the White Plague. **Transactions & studies of the College of Physicians of Philadelphia**, v. 8, n. 3, p. 147, 1986.

SILVA, Caio Vinícius Meneses. **CuidSE-um aplicativo móvel para assistência à saúde domiciliar**. 2017.

SILVA, Denise Rossato; MELLO, Fernanda Carvalho de Queiroz; MIGLIORI, Giovanni Battista. Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 2, 2020.

SILVA, Tatiane da et al. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 184-189, 2000.

SINGH, Aditi et al. Mechanistic principles behind molecular mechanism of rifampicin resistance in mutant RNA polymerase beta subunit of Mycobacterium tuberculosis. **Journal of cellular biochemistry**, v. 118, n. 12, p. 4594-4606, 2017.

SMITH, Jennifer; TEAM, AGI Creative. **Adobe creative cloud design tools digital classroom**. John Wiley & Sons, 2014.

SMITH, Tasha; WOLFF, Kerstin A.; NGUYEN, Liem. Molecular biology of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. In: **Pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis and its Interaction with the Host Organism**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. p. 53-80.

SNIDER, D. E. J, RAVIGLIONE; M. KOCHI, A.in **Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control** (ed. Bloom, B. R.) 2–11 (Am. Soc. Microbiol., Washington DC, (1994).

SOMMERVILLE, I. **Engenharia de Software**. 8. ed. Pearson Education do Brasil, São Paulo, 2007.

SOUSA, Julio Martins de. **Desenvolvendo protótipos com o Adobe XD**. 2018.Disponível em:  
<https://blog.cedrotech.com/desenvolvendo-prototipos-com-o-adobe-xd/>. Acesso em: 12 set. 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SOUZA, Rafael Celestino de et al. Processo de criação de um aplicativo móvel na área de odontologia para pacientes com necessidades especiais. **Revista da ABENO**, v. 13, n. 2, p. 58-61, 2013.

SPADA, Delurce Tadeu de Araujo. **Deteccão de bactérias do complexo Mycobacterium tuberculosis em saliva/muco ou escarro em Centro de Referência Ambulatorial para Tuberculose da Cidade de São Paulo: baciloscopia, cultura convencional e automatizada**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SREEVATSAN, Srinand et al. Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global dissemination. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 18, p. 9869-9874, 1997.

STEINGART, Karen R. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, 2013.

TAKIFF, Howard E. The molecular mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. In: **Multidrug-resistant tuberculosis**. Springer, Dordrecht, 2000. p. 77-114.

TIBES, Chris Mayara dos Santos; DIAS, Jessica David; ZEM-MASCARENHAS, Silvia Helena. Aplicativos móveis desenvolvidos para a área da saúde no Brasil: revisão integrativa da literatura. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 471-486, 2014.

TORREA, Gabriela et al. Variable ability of rapid tests to detect Mycobacterium tuberculosis rpoB mutations conferring phenotypically occult rifampicin resistance. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

TOSI, Sandro. **Matplotlib for Python developers**. Packt Publishing Ltd, 2009.

TRIUNFOL, Márcia. Tuberculose: **Quando o computador não se comporta como um rato. Março..** Disponível em <https://sustentabilidade.estadao.com.br/blogs/marcia-triunfol/tuberculose-quando-o-computador-nao-se-comporta-como-um-rato/>. Acesso em 27 de nov. 2018.

VAN ROSSUM, Guido; DRAKE, Fred L. **Introduction To Python 3: Python Documentation Manual Part 1**. CreateSpace, 2009.

WASKOM, M. Seaborn: Statistical Data Visualization—Seaborn 0.9.0 Documentation. **Sphinx 1.7**, v. 4, 2018.

WERNER, Finn; GROHMANN, Dina. Evolution of multisubunit RNA polymerases in the three domains of life. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 2, p. 85-98, 2011.

WEYER, Karin et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 1, p. 252-271, 2013.

WHEELER, P. R.; RATLEDGE, C. in **Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control** (ed. Bloom, B. R.) 353–385 (Am. Soc. Microbiol., Washington DC, (1994).

WILDNER, Letícia Muraro et al. Micobactérias: epidemiologia e diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 40, n. 3, p. 207-230, 2011.

WILTGEN, Filipe. Protótipos e prototipagem rápida aditiva sua importância no auxílio do desenvolvimento científico e tecnológico. In: **Anais do 10º Congresso Brasileiro de Engenharia de Fabricação (COBEF)**, São Carlos-SP. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB**. Geneva: World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2018**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Implementing the end TB strategy: the essentials**. Geneva: World Health Organization, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **mHealth: new horizons for health through mobile technologies**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2015**. Geneva: World Health Organization, 2016.

ZEKA, Arzu N.; TASBAKAN, Sezai; CAVUSOGLU, Cengiz. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 12, p. 4138-4141, 2011.

ZHAN, C.; MILLER, M. R. Administrative data based patient safety research: a critical review. **BMJ Quality & Safety**, v. 12, n. suppl 2, p. ii58-ii63, 2003.