

**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Pós-Graduação em Clínica Médica
Setor de Ciências Pneumológicas**

**RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM
CEPAS DE *Mycobacterium tuberculosis* ISOLADAS DE
PACIENTES ATENDIDOS EM SEIS HOSPITAIS DA REGIÃO
METROPOLITANA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO,
BRASIL**

Rossana Coimbra Brito

**Rio de Janeiro
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE EM
CEPAS DE *Mycobacterium tuberculosis* ISOLADAS DE
PACIENTES ATENDIDOS EM SEIS HOSPITAIS DA REGIÃO
METROPOLITANA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO,
BRASIL**

ROSSANA COIMBRA BRITO

ORIENTADORES: Prof^o Afrânio Lineu Kritski
 Prof^a Fernanda Mello
 Prof^o Antônio Ruffino Netto

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO DE CLÍNICA MÉDICA, SETOR DE CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO,
COMO PARTE DOS REQUISITOS PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM
MEDICINA.

Banca Examinadora: Prof^a Leila Fonseca
 Prof^o Roberto Medronho
 Dr^a Vera Galesi
 Dra Mariângela Resende
 Prof Antonio Jose Ledo da Cunha

**Rio de Janeiro
Abril de 2008**

“The failure to reduce tuberculosis rates in high-burden countries is not due to lack of efficacy of drugs in those countries, but rather the confluence of medical and social factors that fuel the ongoing tuberculosis epidemic: the coepidemic of HIV; poverty; lack of a functioning public health infrastructure; the economics of tuberculosis drug development; bureaucratic and doctrinaire approaches to tuberculosis control; lack of funding to support basic research aimed at development of new drugs, diagnostics, and vaccines; and apathy.”

Schluger, 2005
Clin Chest Med 26 (2005) ix – x

*Dedico a todos que,
de verdade, desejam controlar
a tuberculose.*

REFLEXÕES A RESPEITO DA REALIZAÇÃO DO PROJETO

Realizar um trabalho científico em nosso país é caminho árduo. Principalmente se esse trabalho desenvolve-se com poucos recursos e em serviços da rede pública de saúde que sofrem com tanto abandono. Vencer todas as etapas, da solicitação de financiamento, aprovação e liberação da verba, até a viabilização das equipes localizadas no nível central e nos níveis locais do projeto foi um desafio que extrapolou, em muito, a produção do conhecimento científico.

A experiência de gerenciar recursos é desafiadora para quem tem uma formação na área médica. Coordenar equipes muitas vezes é função que nós médicos assumimos com naturalidade, sem levar em consideração que para isso também existem tecnologias e ciências. Contamos com nosso talento inato, intuição, e no caso específico, com minhas experiências profissionais que incluíram algum tipo de coordenação além dos questionáveis cursos de gerência e planejamento.

Os caminhos que envolvem a operacionalização dos recursos financeiros são muitas vezes incompreensíveis até mesmo para profissionais da área. Na solicitação dos recursos, já nos deparamos com o desafio de prever custos que muitas vezes não serão confirmados na realidade. Justificamos o projeto do ponto de vista científico e aguardamos um julgamento. No nosso caso, este julgamento foi favorável, mas os recursos ficaram parados no Ministério da Saúde num misto de burocracia e entraves de ordem política que muitas vezes se confundiram com simpatias e antipatias. Após a liberação para a Universidade, problemas institucionais que envolveram prestações de contas e anos fiscais fizeram mais uma vez com que o recurso não pudesse ser utilizado por mais um longo período. Finalmente, após a liberação do recurso para a Fundação que iria administrá-lo, começaram os entraves administrativos de fato, com a atualização do cálculo de despesas (quatro anos haviam se passado desde a idealização do projeto), rendimentos de aplicações, mudanças de rubricas e impostos. As informações não eram claras e muitas vezes contraditórias. Num momento tínhamos que licitar em outro não, num momento não podíamos contratar um determinado tipo de pessoal em outro sim. Se isto acontecia por problemas internos da Fundação que administrava os recursos financeiros ou se de fato, as mudanças nas leis e regulamentos fizeram com que tantas informações fossem desconstruídas e tantas ações se mostrassem inúteis nunca saberemos. O fato é que o desgaste que causava na equipe do nível central do projeto era sentido a todo o momento, e como éramos

os interlocutores dos atores dos níveis locais, muitas vezes tínhamos que passar por constrangimentos por tentarmos justificar o que também não conseguíamos entender.

Quanto ao gerenciamento de recursos humanos, este é uma arte em qualquer nível. Conflitos de interesses, simpatias, antipatias, competições, vaidades, razões inconfessáveis para atitudes, desconfianças mútuas, imaginário fértil... São tão complexas as relações humanas... Mas responsabilidade, amizade e solidariedade também nascem neste ambiente para compensar o desgaste de tantos outros percalços. Mais do que parceria, precisávamos de cumplicidade entre os diversos atores que de fato queriam que o projeto fosse realizado com sucesso. Nossos recursos financeiros eram escassos e por isso a remuneração para o profissional da ponta ou não existia, ou era quase simbólica. Isto dificultou em muito a relação de cobrança de resultados e metas. Precisávamos coordenar pessoas que não tinham vínculo contratual com o projeto e, portanto não se sentiam com obrigação com o cumprimento de metas. Isto só foi possível com o estabelecimento das parcerias e cumplicidades firmadas principalmente com os coordenadores locais, atores fundamentais na estrutura do projeto. Mesmo assim, éramos muitas vezes surpreendidos com problemas imprevisíveis que iam desde férias ou licença do profissional em momentos estratégicos para o projeto até problemas de ordem pessoal ou de outras demandas profissionais que impediam que o profissional da ponta se dedicasse às ações do projeto.

Dentro deste contexto, cabe uma reflexão a respeito da relação universidade – rede de serviços de saúde ou entre os que produzem o conhecimento científico e os que, por “tradição” não o produzem, sem o entendimento que a integração entre assistência, pesquisa e ensino beneficiaria a todos.

Em nosso meio existem entraves na realização de projetos científicos na rede que passam por uma história que mescla dados da realidade e do imaginário. Discursos como o que se segue ilustram o entrave: “Os que produzem o conhecimento científico estão encastelados em suas universidades, têm status profissional, têm salários melhores que os que estão na ponta ralando, e ainda podem potencialmente ganhar muito mais dinheiro com a execução de cada projeto. Administrar recursos financeiros significa tê-los a seu favor, trazendo alguma forma de benefício lícito ou não para si e seus pares. Os caras vêm aqui, pegam as informações, e nada fica de retorno para a instituição. ”

Analisar ou desconstruir esta fala daria uma outra tese e não é o objetivo deste texto. O fato é que este discurso permeia a relação entre os que produzem o conhecimento e os que estão

na ponta, na rede do estado do Rio de Janeiro. Dados de realidade devem corroborar este discurso e devem ser revistos, o que é do imaginário será mais difícil de desconstruir, mas pode ser minimizado a medida que a integração entre estas duas instâncias seja promovida. O grupo no qual me insiro tem tido iniciativas para reverter a dicotomia dos que aplicam versus os que produzem o conhecimento. Mas, além disso, profissionais que aplicam e os que produzem o conhecimento científico podem de fato pertencer a grupos diferentes, igualmente valorizados e estabelecendo parcerias que em última instância beneficie a todos. A produção científica ganha com isto uma pertinência local, respondendo perguntas que interessam a nossa realidade clínica e assistencial, trazendo benefícios para os nossos pacientes e para o Sistema Único de Saúde, no qual estamos inseridos. Estudos de área básica, clínica e epidemiológica aliam-se, desta forma a estudos operacionais contribuindo para a inserção e interação de todos melhorando a pertinência das perguntas (quem melhor dos que os profissionais que estão na ponta para fazê-las?) e a efetividade das respostas.

Para finalizar, em quantos momentos os problemas relacionados à execução do projeto de pesquisa mostravam-se infinitamente pequenos, se comparados às precárias condições de atendimento ao paciente traduzidas em falta ou despreparo de recursos humanos, falta de procedimentos laboratoriais e de outros exames complementares definitivos para agilizar diagnósticos e procedimentos adequados ao tratamento do paciente, e precária estrutura física hospitalar. A tenacidade das diversas direções e equipes de hospitais da rede pública é muitas vezes surpreendente. Persistir e fazer o melhor possível diante de uma realidade caótica fica sendo a missão destas equipes. Esperamos todos que provisoriamente, até que a situação dos hospitais melhore e possamos dar aos pacientes o tratamento mais adequado com os recursos disponíveis no início deste século.

Agradecimentos:

Uma grande lista de merecidos agradecimentos:

A meu companheiro Ciro, meu filho Matias, meu irmão José Lailson, minha cunhada Isabela, minhas companheiras de casa Ilda, Cidinéia, Aparecida. A grande amiga Lia, incentivadora de todas as horas, a Vanessa que me cedeu sua casa para trabalhar e a outros tantos, de minha família e amigos que estão comigo nesta trajetória.

A meus orientadores Afrânio, Fernanda e Ruffino, sinto-me privilegiada por contar com orientadores presentes e tão competentes. A segurança que um orientador passa a seu orientando é fundamental no processo de construção de uma tese. Sinto-me de fato orientada e noto que isto é um privilégio diante de tantos orientandos desorientados por aí. Afrânio, meu orientador de sempre, considero pessoa diferenciada na função profissional que abraçou com sua agilidade de pensamento, amplitude de visão, senso ético e companheirismo. Fernanda competência e seriedade desde tão jovem. Antônio Ruffino que além da óbvia competência nos brinda com sua simpatia, acolhimento e segurança que só consegue ter uma idéia quem com ele já conviveu.

A Haroldo Matos, Guilherme Werneck e muito especialmente a Ronir Raggio e a minha turma de bioestatística. Todos tiveram intervenções precisas no meu amadurecimento das análises estatísticas. Menção especial a Ronir, pessoa diferenciada na qualidade da atividade docente, conseguindo a quase impossível façanha de fazer médicos e afins gostarem de bioestatística.

Ao Henrique Drumond, secretário do projeto. A decisão mais acertada em todo o processo de construção da tese foi ter optado por trabalhar com ele. Indicação da Cláudia, antiga administradora da Unidade de Pesquisa em Tuberculose que também foi fundamental para o entendimento burocrático – financeiro do projeto. Henrique, Cláudia, Sandra, Marcelo, Érica e os estudantes de iniciação científica estavam lá, todo o tempo segurando toda a movimentação no nível central do projeto.

A Leila Fonseca, figura central em todo processo. Coordenando o braço laboratorial do projeto, viabilizou com sua gerência, e seu excelente relacionamento com os laboratórios da rede toda complexa estrutura laboratorial montada.

A Paulo Albuquerque da Costa, responsável final pelo braço de realização da prova tuberculínica em profissionais de saúde, dividiu comigo a administração do que muitas vezes era inadministrável.

A equipe do Programa de Controle da tuberculose da SES RJ que compreendeu e sustentou minha dedicação a este projeto, que considerou de relevância para o programa. Em especial à minha coordenadora Lísia Freitas que com tanta dedicação procura controlar a tuberculose em nosso estado.

Às equipes locais, sem as quais o trabalho seria inviável (lembrando e incluindo pessoas que perdemos neste longo caminho e muito provavelmente esquecendo outras):

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho: Luciana Lera, Luci, Sabrina, Fábio, Ana Grazia, Gisele, Soraya, Armanda.

Hospital dos Servidores do Estado: Haroldo Mattos, Sônia, Márcia, Zezé.

Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras: Walter Costa, Hécio.

Hospital Estadual Santa Maria: Hedi M. de M. G. de Oliveira, Mônica Rezende Chaves e Márcia Marcia Freire, Ana Amélia Costa, Ana Roque, Fernando Carlos V Ribeiro, Gumercindo Medeiros Neto, Jorge Luiz da Rocha, Luiz Antonio dos Reis Araújo, Maria da Conceição A.C. Pinheiro, Maria de Fátima F. C. Cardoso, Maria Matilde Alves P. da Silva, Márcia de Faria Martin, Marco Antônio P. Henrique, Paulo Vitorino dos Santos, Priscila Márcia Mariano, Telma de Castro Lacerda Moreira, Vera Lúcia F.Tini Cardoso e Alexandre Pinto Ferreira.

Instituto Evandro Chagas: Valéria Rolla, Maria Cristina Lourenço, Simone.

Hospital Municipal Raphael de Paula e Souza: Mônica Andrade, Lourdes, Alexandre Milagres.

Dos hospitais infelizmente excluídos do projeto por problemas que foram certamente alheios a nossa vontade lembro e agradeço o empenho de Antônio Ledo, Rose, Hélio Siqueira, Elizabeth, Marco Peixoto.

RESUMO

BRITO, Rossana Coimbra. **Resistência aos fármacos antituberculose em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em seis hospitais da região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, Brasil.** Rio de Janeiro, 2008. Tese (Doutorado em Clínica Médica, setor de Ciências Pneumológicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

Introdução: Cerca de 30% dos casos de tuberculose (TB) diagnosticados no estado do Rio de Janeiro têm sua notificação em hospitais e as taxas de resistência aos fármacos anti-tuberculose (antiTB) nestes locais são desconhecidas. **Objetivo:** Conhecer as taxas de resistência aos fármacos antiTB em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro e fatores associados. **Método:** Estudo transversal, descritivo-analítico conduzido em seis hospitais do estado do Rio de Janeiro, Brasil com diferentes perfis de assistência entre 2004 e 2006. **Resultados:** Resistência geral a pelo menos um fármaco (DR) ocorreu em 17,1% (102/595) do total de cepas analisadas; 13,1% (57/433) entre os pacientes virgens de tratamento (VT) e 28,2% (44/156) entre pacientes com história de tratamento anterior (TA). A multirresistência (MDR: resistência à rifampicina-R e isoniazida-H) ocorreu em 7,4% (44/595) do total; em 3,9% (17/433) dos VT e em 17,3% (27/156) dos TA. Na população com HIV/aids observamos 13,5% (15/111) de DR; 4,5% (5/111) de MDR e 3,6% (3/83) de MDR inicial. A distribuição de DR inicial a cada fármaco foi de 9,0 % (38/422) para H; 4,3% (19/433) para R; 5,6 % (22/391) para estreptomicina (S) e 1,2 % (5/391) para etambutol (E). Na análise multivariada, associaram de forma independente com a ocorrência de MDR na população geral tratamento anterior para TB [$p=0,003$; Razão de prevalência (RP) 2,64; Intervalo de confiança 95% (IC95%) 1,39-5,01] e ter seu diagnóstico da TB atual em hospitais de referência [$p=0,002$; RP 3,34 (IC95% 1,54-7,20)]; entre os VT ter seu diagnóstico atual feito em hospital de referência para TB [$p=0,01$; RP 3,32 (IC95% 1,26-8,77)] e na população TA ter seu diagnóstico atual feito em hospital de referência para TB [$p=0,003$; RP 3,69 (IC95% 1,55-8,75)], ser do sexo masculino [$p=0,006$; RP 2,38 (IC95% 1,28-4,45)] e dispnéia [$p=0,004$; RP 0,34 (IC95% 0,16-0,71)]. Diferentes perfis de resistência foram obtidos nas diferentes unidades hospitalares e hospitais de referência para TB apresentaram taxas de DR [$p=0,0000$ RP 2,66 (IC95%1,86-3,81)] e MDR [$p=0,0000$ RP4,78 (IC95%2,51-9,08)] significativamente maiores que outros hospitais. **Conclusão:** A ocorrência de elevados níveis de resistência em unidades hospitalares corrobora a necessidade de que medidas de controle da TB nestes estabelecimentos de saúde sejam incorporadas à prática clínica e de vigilância epidemiológica nestes locais.

ABSTRACT

BRITO, Rossana Coimbra. **Resistência aos fármacos antituberculose em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em seis hospitais da região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, Brasil.** Rio de Janeiro, 2008. Tese (Doutorado em Clínica Médica, setor de Ciências Pneumológicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

Introduction: About 30% of tuberculosis (TB) cases in Rio de Janeiro state are diagnosed in hospitals and resistance rates in these settings are unknown. **Objective:** To know resistance rates of antiTB drugs in these settings and related factors. **Methods:** Cross-sectional study conducted in six hospitals with different assistant profiles in Rio de Janeiro State, Brazil between 2004 and 2006. **Results:** Resistance (DR) to at least one drug occurred in 7,1% (102/595) of total analyzed strains; 13,1% (57/433) between patients with no previous treatment (NPT) and 28,2% (44/156) between patients which referred previous treatment (PT). Multidrug resistant TB (MDR resistance to the rifampicina-R and isoniazida-H) occurred in 7,4% (44/595) of total strains tested; in 3,9% (17/433) of NPT and in 17,3% (27/156) of PT patients. In HIV/aids population we found 13,5% (15/111) of DR; 4,5% (5/111) of MDR and 3,6% (3/83) of initial MDR. The distribution of initial DR for each drug was 9,0 % (38/422) for H; 4,3 % (19/433) for R; 5,6% (22/391) for streptomycin (S) and 1,2 % (5/391) for etambutol (E). Multivariate analyze showed independent statistically significant association with MDR in overall population PT [p=0,002; Prevalence ratio (PR) 2,64 and confidence interval 95% (CI 95%) 1,39-5,01] and diagnostic of actual TB in reference hospitals [p=0,002; PR 3,34 (CI95% 1,54-7,20)]; in NPT population with diagnostic of actual TB in reference hospitals [p=0,01; 3,32 (CI95% 1,26-8,77)] and in PT population diagnostic of actual TB in reference hospitals [p=0,003; RP 3,69 (IC95% 1,55-8,75)] , male sex [p=0,006; PR 2,38 (CI95% 1,28-4,45)] and dyspnea [p=0,004; PR 0,34 (CI 95% 0,16-0,71)]. We also find different resistance profiles in each hospital settings and hospitals which are reference for TB treatment showed higher DR rates [p=0,0000 PR 2,66 (CI95% 1,86-3,81)] and MDR rates [p=0,0000 RP 4,78 (IC95% 2,51-9,08)]. **Conclusion:** The occurrence of high resistance rates in hospital settings strengths the need that special attention must be given to the nosocomial TB control.

GLOSSÁRIO

ABREVIATURAS:

AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
Anti TB	antituberculose
BAAR	bacilos álcool-ácido resistentes
BCG	vacina anti-TB, bacilo de Calmette-Guerin
CD4+	linfócitos com receptor CD4
DIP	doenças infecciosas e parasitárias
DNA	ácido dextrorribonucléico
DOT	terapia supervisionada
DOTS	estratégia de terapia diretamente observada (<i>direct observed therapy, short course</i>)
DR	resistência a pelo menos um fármaco
E	etambutol
ELISA	ensaio imunoenzimático (<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>)
EPI TB	Banco de Dados de Tuberculose do Estado de São Paulo
Et	etionamida
EUA	Estados Unidos da América
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
G	Geral
H	isoniazida
HAART	highly active antiretroviral therapy
HEPA	filtro (<i>high efficiency particulate air</i>)
HIV	vírus da imunodeficiência humana
MDR-TB	tuberculose causada por bacilos multirresistentes
MNT	micobactéria não tuberculosa
<i>M. tb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PCR	reação em cadeia de polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PCT	programa de controle de tuberculose
PF	profissional de saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle de Tuberculose
PPD	teste tuberculínico (<i>purified protein derivative</i>)
PT	prova tuberculínica
R	rifampicina
RFLP	estudo de ADN (restriction fragment length polymorphism)
S	estreptomicina

TB	tuberculose
TB-HIV	coinfecção por <i>M. tb</i> e HIV
TA	com tratamento anti-TB anterior
TS	terapia supervisionada
VT	virgem de tratamento
Z	pirazinamida

SIGLAS:

CDC	Centers for Disease Control
HESM	Hospital Estadual Santa Maria
HMRPS	Hospital Municipal Raphael de Paula Souza
HSE	Hospital dos Servidores do Estado
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IEDTAP	Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
SES RJ	Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro
SINAN	Sistema Nacional de Notificações de Agravos
SMS RJ	Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	14
2.	Revisão Bibliográfica.....	23
2.1.	<i>Tuberculose – desafios atuais.....</i>	21
2.2.	<i>Resistência aos fármacos antituberculose.....</i>	24
2.2.1.	<i>Classificação da resistência aos fármacos antituberculose, nomenclatura nacional e internacional.....</i>	25
2.2.2.	<i>Inquéritos de resistência aos fármacos antituberculose.....</i>	27
2.2.3.	<i>Resistência aos fármacos antituberculose no mundo.....</i>	29
2.2.4.	<i>Resistência aos fármacos antituberculose no Brasil.....</i>	33
2.2.5.	<i>Tuberculose multirresistente e infecção por HIV.....</i>	38
2.3.	<i>Tuberculose em ambiente hospitalar</i>	42
2.3.1.	<i>Resistência aos fármacos antituberculose em ambiente hospitalar no mundo.....</i>	49
2.3.2.	<i>Resistência aos fármacos antituberculose em ambiente hospitalar no Brasil.....</i>	54
2.3.3.	<i>Resumo dos achados de resistência aos fármacos antituberculose no mundo e no Brasil.....</i>	55
2.3.4.	<i>Transmissão nosocomial da tuberculose.....</i>	59
2.3.5.	<i>Tuberculose e profissionais de saúde.....</i>	63
2.3.6.	<i>Medidas de controle da tuberculose em ambiente hospitalar.....</i>	67
2.3.7.	<i>Epidemiologia hospitalar.....</i>	74
3.	Objetivos.....	78
4.	Pacientes e Métodos	79
4.1.	<i>Modelo de Estudo.....</i>	79
4.2.	<i>População de referência.....</i>	79
4.3.	<i>População de estudo.....</i>	79
4.3.1.	<i>Critério de inclusão.....</i>	79
4.3.2.	<i>Critérios de exclusão.....</i>	79
4.3.3.	<i>Participantes do Estudo.....</i>	80
4.4.	<i>Idealização científica e operacional do projeto.....</i>	80
4.5.	<i>Locais de desenvolvimento do estudo.....</i>	81
4.5.1.	<i>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.....</i>	81
4.5.2.	<i>Hospital Municipal Raphael de Paula e Souza (HMRPS).....</i>	82
4.5.3.	<i>Hospital Estadual Santa Maria (HESM).....</i>	83
4.5.4.	<i>Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras (IEDTAP).....</i>	84
4.5.5.	<i>Hospital dos Servidores do Estado (HSE).....</i>	85
4.5.6.	<i>Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC).....</i>	86
4.6.	<i>Resumo comparativo dos hospitais participantes do estudo.....</i>	87
4.7.	<i>Definição de termos.....</i>	87
4.8.	<i>Equipe técnica.....</i>	89
4.9.	<i>Planejamento inicial para a coleta de dados.....</i>	91
4.9.1.	<i>Variáveis associadas à ocorrência de resistência às drogas anti-tuberculose.....</i>	92
4.10.	<i>Técnicas laboratoriais utilizadas.....</i>	92
4.11.	<i>Coleta de dados.....</i>	94
4.11.1.	<i>Operacionalização.....</i>	94
4.11.2.	<i>Arquivo de dados.....</i>	97
4.12.	<i>Aspectos Éticos.....</i>	97
4.13.	<i>Análise estatística.....</i>	98
4.14.	<i>Financiamento.....</i>	99

5.	Resultados.....	100
6.	Discussão.....	132
8.	Conclusões.....	157
9.	Perspectivas/Recomendações.....	161
11.	Referências Bibliográficas.....	164
12.	Anexos.....	185

INTRODUÇÃO

As ocorrências de surtos nosocomiais de tuberculose (TB) foram marcos na história recente da doença. Inicialmente, relatados nos Estados Unidos da América do Norte (EUA) e, posteriormente, em outros países, estes surtos de TB chamaram atenção para graves problemas que emergiram, ou se agravaram, no final do século XX. Entre 1990 e 1992, os Centros de Controle de Doença norte-americanos (CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*) investigaram um total de oito surtos hospitalares, a maior parte deles na cidade de Nova Iorque e no estado da Flórida. Nestes surtos, observou-se a contaminação de pacientes infectados, ou não, por HIV (vírus da imunodeficiência humana); os pacientes infectados pelo HIV consistiam na maioria, além da preocupante contaminação de profissionais de saúde (PF) envolvidos no atendimento a estes pacientes. Verificou-se, também, que entre os indivíduos expostos a pacientes infectados por TB multirresistente (MDR), os pacientes com infecção por HIV tinham maior risco de desenvolvimento de tuberculose doença (BECK-SAGUÉ et al. 1992; BUSILLO et al., 1992; COULDWELL et al., 1996; MCGOWAN JR & BLUMBERG, 1995; RAVIGLIONE; SNIDER & KOCHL., 1995). Desde então, em publicações de outros países, foi demonstrado o aumento significativo de casos de TB-MDR em ambiente hospitalar, incluindo a descrição de surtos, mesmo em países em desenvolvimento, como os relatados na Argentina, e mais recentemente na África do Sul (AITA et al., 1996; BASU et al., 2007; BREATHNACH et al., 1998; CAGGESE et al.; 1996; EASTERBROOK et al., 1996; HANNAN et al., 2001; HERRERA et al., 1996; MELLADO et al., 1996; MORO et al., 1998. PHADTARE et al., 1996; RIVERO et al., 1996).

A TB representa hoje grande desafio em várias regiões do mundo. A taxa de incidência global da doença está aumentando cerca de 1,1% ao ano (MAHER & RAVIGLIONE, 2005).

Estima-se que 1/3 da população mundial esteja infectada com *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*), agente etiológico da doença, e que cerca de 95% dos casos e 98% dos óbitos por TB, ocorram em países em desenvolvimento (WHO, 1997). É estimado que, em 2004, tenham ocorrido 9 milhões de casos novos da doença, com 1,87 milhões de óbitos. Mais de 80% dos casos encontram-se na África sub-Saara e Ásia (WHO, 2006).

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o controle da TB uma prioridade, por conta de sua escalada em nível mundial, e por conta da necessidade de mudanças no controle da doença (WHO, 1993; WHO, 1999). A partir daí, foi proposta a estratégia DOTS (*Directly Observed Therapy - short course*) para um controle global da TB. Foram estabelecidas metas, firmados acordos e financiamentos, com o objetivo de aumentar a detecção e a cura da doença, especialmente em países com grande carga de TB (WHO, 1999; WHO, 2002a). Desde então, incorporações foram feitas às medidas inicialmente preconizadas, com adaptações voltadas para algumas especificidades, como sua implementação em locais de elevada prevalência de HIV (WHO, 2002b), e para locais com elevada prevalência de MDR, onde foi proposta a estratégia DOTS-*plus* (WHO, 2000).

Em 2004, 53% dos casos de TB estimados foram detectados em todo mundo (inferior à meta de 70%), com 82% de cura (inferior à meta de 85%); a estratégia DOTS tinha sido introduzida em 184 países, sendo que somente 9 dos 22 países com a maior carga de doença completaram sua implantação (WHO, 2006).

A incidência global de multirresistência foi estimada em 500 000 casos, correspondendo a 5 % do total de casos de TB no mundo a partir de estudo realizado entre 2002 e 2006, em 90 000 pacientes de 81 países. A taxa mais alta ocorreu em Baku, no Azerbaijão (22,3% nos casos novos) (WHO, 2008).

A emergência recente de TB XDR (resistência extensiva a drogas) trouxe maiores preocupações com o controle da TB. Foram identificadas cepas XDR em todas as regiões do mundo e recente surto de XDR foi relatado em 28 hospitais na África do Sul, onde foram identificados 102 casos com elevada letalidade (BASU, 2007; WHO, 2007).

Mesmo com a história recente da doença sendo marcada por graves eventos hospitalares, as estratégias preconizadas pelos formuladores de políticas públicas para o controle da doença nestes sítios não correspondem à potencial gravidade do quadro. Poucas publicações, normas ou legislações, são propostas com o objetivo de produzir efeito sobre o controle hospitalar da doença, principalmente em países em desenvolvimento.

Nos EUA, como enfrentamento aos surtos nosocomiais de TB, medidas de controle da doença foram preconizadas pelos CDC em 1990 e revisadas em 1994 (CDC, 1994). Foram implantadas com o objetivo de diminuir a transmissão intra-hospitalar e já alcançaram sucesso. Nos hospitais gerais, essas recomendações incluíram: criação de comissão especial responsável por este controle; plano de ação revisado periodicamente; identificação, avaliação e tratamento precoce de pacientes com tuberculose em atividade; controle ambiental (ventilação, filtros HEPA, radiação ultra-violeta); proteção respiratória; educação continuada e integração com órgãos de Saúde Pública (BLUMBERG et al., 1995).

BLUMBERG et al.(1995) analisaram a efetividade da introdução de tais medidas em ambiente hospitalar em Atlanta (EUA), efetividade esta confirmada por meio da verificação da diminuição de número de casos ocorridos em pessoas expostas, e da diminuição na conversão à prova tuberculínica (PT) entre os profissionais de saúde. Os autores sugeriram ainda que as medidas administrativas apresentam um papel mais importante nesta efetividade, devendo,

portanto, corresponder às primeiras modificações implantadas, quando da implantação de medidas de controle.

Em nosso meio, MUZY DE SOUZA et al.(1998) referem a identificação de hospitais gerais como ambientes de alto risco para transmissão de TB. Segundo estes autores, os hospitais de maior risco seriam: 1-os que atendem mais de 50 casos de TB/ano; 2- aqueles que são referência para tratamento de imunossuprimidos infectados, ou não, pelo HIV; 3- aqueles com elevada prevalência de profissionais de saúde com idade inferior a 29 anos; 4- os hospitais que têm atividades de ensino, com estudantes de graduação e pós-graduação; 5- os hospitais que promovem procedimentos diagnósticos e terapêuticos como, por exemplo, broncoscopia, entubação oro-traqueal e indução de escarro; 6- aqueles que não têm programa de controle de TB e medidas de biossegurança.

O Programa de Controle da Tuberculose do estado do Rio de Janeiro (PCT RJ) lançou recomendações para o controle da doença em hospitais gerais, em 2003, que, apesar de ter nortado mudanças em algumas unidades hospitalares, teve baixa repercussão na adoção de medidas efetivas na maior parte dos hospitais do estado (BRITO et al., 2003).

Com uma população de cerca de 180 milhões de habitantes, o Brasil é o décimo quinto colocado no “*ranking*” dos países com maior carga de tuberculose no mundo, utilizando-se as incidências estimadas pela OMS. Estes países são considerados prioritários para investimentos em controle. Estimava-se a ocorrência de 109 672 casos da doença no Brasil, em 2004, porém, foram notificados ao Ministério da Saúde (MS), através do Sistema Nacional de Notificações de Agravos (SINAN) apenas 91 355 casos. O controle da doença é precário em várias regiões do Brasil, e a implantação de DOTS, apesar de ter aumentado, ainda é incipiente, com 52% de cobertura (WHO, 2006). Além disto, desconhecemos a qualidade da implantação desta estratégia

e seu impacto nos indicadores de controle de TB. Segundo dados da Área Técnica de Pneumologia Sanitária (ATPS) do MS, o percentual de cura no país não ultrapassa 75% dos casos (BRASIL, 2002). Nos últimos anos, como era de se esperar, o maior impacto negativo no controle da TB foi observado nas grandes cidades, em virtude da piora das condições sócio-econômicas, epidemia de HIV/AIDS, e do desmantelamento do sistema de saúde. Na região sudeste, área de maior taxa de co-infecção TB/HIV, os dados são mais alarmantes (BRASIL, 2008).

O estado do Rio de Janeiro apresenta indicadores preocupantes com relação à TB. Localizado na região sudeste do país, possui cerca de 14 milhões de habitantes, numa área geográfica de 43 409,7 km². Desta população, 93% vivem em zona urbana, com uma densidade populacional global de 303,35 hab/km², variando de 1000 a 12 409 hab/km², na região metropolitana. Em 2000, foram notificados 17 170 casos de TB, com 14 248 casos novos, uma taxa de incidência de 99/100 000 hab, e um coeficiente de mortalidade de 6,3 /100 000 hab. Taxas de abandono são desconhecidas, estimando-se valores de 15% a 20%. O controle da doença é variável, sendo precário na maioria dos municípios considerados prioritários pelo Programa de Controle da Tuberculose do Estado (22 municípios com mais de 100 000 habitantes, a maioria deles localizada na região metropolitana, concentrando 92% dos casos de TB do estado) (RIO DE JANEIRO, 2003a; RIO DE JANEIRO, 2003b).

O município do Rio de Janeiro, capital do estado, é o maior da região metropolitana, com cerca de seis milhões de habitantes. Neste município foram notificados, no ano de 2000, 9 223 casos de TB e 6 680 casos novos, com uma taxa de incidência de 114/100 000 hab, e um coeficiente de mortalidade de 6,53/1000 hab (RIO DE JANEIRO, 2003b).

No Brasil, entre 2000 e 2002, foram notificados 1214 casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR), 95% deles com resistência adquirida e, do total de pacientes com exame anti-HIV solicitado (988 pacientes), 8% eram positivos. Ainda com relação a estas notificações, 45,4% destes casos de TB-MDR ocorreram no estado do Rio de Janeiro (BRASIL, 2003).

São escassos os dados referentes a inquéritos de resistência às drogas antituberculose no Brasil. Estudo multicêntrico, coordenado pelo MS, realizado em unidades de atendimento primário, entre 1995 e 1996, demonstrou uma taxa de resistência inicial de 8,5% e de resistência adquirida de 21,8%. A resistência inicial à rifampicina e isoniazida associadas (RIF+INH) ocorreu em 0,8% dos casos investigados, e a resistência adquirida a estas drogas foi de 9,2 %. Neste estudo, não foi realizada sorologia anti-HIV dos pacientes investigados, e não foram incluídos pacientes atendidos em unidades hospitalares (NATAL, 2002; DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007).

Em 2000, registraram-se 3257 internações por tuberculose, em hospitais do estado do Rio de Janeiro (BRASIL, 2002b). Este dado refere-se às informações coletadas das AIH (Autorização de Internação Hospitalar) do SUS (Sistema Único de Saúde). Sabemos, entretanto, que pacientes com TB ativa muitas vezes não são internados, mas circulam principalmente em hospitais gerais, onde muitas vezes eles têm seu diagnóstico e acompanhamento em emergências e ambulatórios. Na cidade do Rio de Janeiro observa-se elevada taxa de pacientes notificados nas Unidades Hospitalares. Em 2004, dos 8172 casos notificados, 2205 (26,9%) foram notificados de unidades hospitalares, onde inexistem, em sua grande maioria, quaisquer atividades de controle de TB (RIO DE JANEIRO, 2006a).

Com a desestruturação do Programa de Controle da Tuberculose em diversos municípios, e com a ampla rede pública hospitalar da cidade do Rio de Janeiro, observamos uma distorção no atendimento dos pacientes com tuberculose, sendo verificado que muitos moradores do município do Rio de Janeiro, e dos municípios vizinhos, recorrem a estes hospitais em busca de diagnóstico e tratamento de formas de tuberculose que poderiam estar sendo atendidas em unidades primárias (SIQUEIRA et al, 2000). Acrescente-se a este contingente, os casos já referenciados para estas unidades hospitalares, por apresentarem algum grau de complexidade como, por exemplo, co-morbididades incluindo HIV/AIDS.

Com a inexistência de programas de controle de TB nos hospitais, ausência de adequadas medidas de biossegurança e de articulação com os Programas de Controle de TB municipais, os dados referentes ao grau de transmissão do bacilo da TB para pacientes e profissionais de saúde, à proporção de TB resistente, e ao resultado de tratamento adotado nestes pacientes, são desconhecidos nestes locais. Além disto, nos últimos anos, somente dois hospitais têm realizado de rotina exames de cultura e teste de sensibilidade para *M. tb* (RIO DE JANEIRO, 2006b). Diante deste cenário, é possível que, pela desestruturação da assistência a TB nos hospitais, não tenha sido descrito até agora transmissão nosocomial de TB no Estado do Rio de Janeiro.

Em nosso meio, estudos têm demonstrado a elevada taxa de tuberculose com resistência primária entre os pacientes atendidos, principalmente em hospitais gerais que são referência para AIDS, em centros urbanos (BRITO et al, 2004; HOFER et al, 1996). No Hospital Universitário Pedro Ernesto, foi verificada uma taxa de resistência inicial a pelo menos uma droga de 20%, com 3% de multirresistência. A resistência inicial esteve associada de forma estatisticamente significativa com o fato de ser profissional de saúde ($p=0,01$) (BRITO et al, 2004).

No Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), entre cepas de *M. tb* isoladas de pacientes atendidos consecutivamente, observou-se MDR inicial de 15% (4/34) no paciente HIV positivo, e de 3% (3/87) no paciente HIV negativo ($p = <0.01$) (HOFFER et al., 1996).

Ainda no HUCFF, MUZY DE SOUZA et al. (1998) investigaram a prevalência de reatividade à prova tuberculínica (PT) entre profissionais de saúde. Constataram que 43% dos investigados tinham PT negativa estando, portanto, sob maior risco de infecção por TB adquirida em ambiente hospitalar. No mesmo estudo, estes autores verificaram uma elevada proporção de conversão da PT (8,7%), entre 381 profissionais de saúde. Concluíram que a proporção anual de infecção por *M. tb* entre médicos, enfermeiros e técnicos de laboratório, foi de 11%, significativamente maior que o estimado na população geral do Rio de Janeiro (1%).

Apesar do elevado número de casos de TB notificados em hospitais no município do Rio de Janeiro, sabemos que na maioria destes hospitais não existem programas de controle de tuberculose estruturados, nem laboratórios de micobacteriologia que atuem de modo sistemático no controle da transmissão de TB intra-hospitalar, e no controle de tratamento dos pacientes. Também nestes hospitais, é desconhecida a proporção de co-morbidades, seu impacto no resultado do tratamento, o rendimento dos métodos diagnósticos, os resultados do tratamento antituberculose (antiTB), e as taxas de resistência das cepas de *M. tb* que lá circulam.

Com a crescente urbanização, e com todo o impacto que isto significa na transmissão da TB, um desafio adicional apresenta-se principalmente nas grandes cidades, independente da expansão da atenção primária: a TB atendida em nível hospitalar. Foco especial deve ser dado a esta população, que muitas vezes não é prioritária para os programas de controle da TB, para que melhor controle da doença nas várias regiões possa ser, de fato, alcançado (TRÉBUCQ, 2007).

O estudo de populações atendidas em hospitais ganha importância, visto que podem apresentar perfil diferenciado das populações atendidas em unidades primárias de saúde. O melhor conhecimento dessas populações justifica-se pelos seguintes motivos: grande número proporcional de doentes diagnosticados nestas instituições; a prestação de serviços de referência para casos de maior complexidade terapêutica e/ou diagnóstica; e o atendimento de referência de pacientes portadores de co-morbidades, como infecção pelo HIV/AIDS. Com o melhor conhecimento a respeito destas populações, planejamentos voltados para o controle da TB em cada uma das unidades e regionalmente poderão ser otimizados.

O presente estudo foi realizado em seis hospitais (um hospital universitário referência para AIDS, um hospital de referência para pesquisa em doenças infecciosas, dois hospitais gerais, dois hospitais de referência para atendimento de pacientes com TB), nas cidades do Rio de Janeiro e Niterói, região metropolitana do Rio de Janeiro e resultou na análise do perfil de resistência e fatores associados à resistência da totalidade das cepas isoladas nos seis hospitais, por 12 meses consecutivos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. *Tuberculose – desafios atuais*

Cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo *M. tb* e, portanto, em risco de progressão para adoecimento. Em torno de 8,4 milhões de pessoas desenvolvem a doença a cada ano, e 2 milhões morrem pela doença. A TB é responsável por 26% dos óbitos mundiais preveníveis, sendo a maior causa de óbito por doença infecciosa nas mulheres jovens (WHO, 2001).

O comportamento da doença, nas últimas duas décadas, recolocou a TB na agenda internacional como prioridade em saúde pública, mesmo em cenários onde, aparentemente, a doença encontrava-se sob controle (RAVIGLIONE, 2003). Surtos nosocomiais em países desenvolvidos e em desenvolvimento, envolvendo pacientes com HIV/AIDS, profissionais de saúde, estrangeiros, populações periféricas e em usuários de drogas ilícitas, foram amplamente documentados (BECK-SAGUÉ et al. 1992; BREATHNACH et al., 1998; BUSILLO et al., 1992; CAGGESE et al.; 1996; COULDWELL et al., 1996; EASTERBROOK et al., 1996; GONZALES MONTANER et al., 1996; HANNAN et al., 2001; HERRERA et al., MCGOWAN JR & BLUMBERG, 1995; MELLADO et al., 1996; MORCILLO, N et al, 1996; MORO et al., 1998. PHADTARE, SAPLE & BANKA, 1996; RAVIGLIONE et al., 1995; RIVERO et al., 1996; VALWAI et al., 1998).

A emergência da AIDS fez o cenário internacional da doença ganhar perfis dramáticos, principalmente no continente africano, onde a coexistência das duas doenças, aliados aos graves problemas sócio-econômicos, levaram a alarmantes taxas de incidência e letalidade por TB. Outras regiões da Ásia e da antiga União Soviética também mostram indicadores extremamente

desfavoráveis, incluindo os ligados à resistência aos tratamentos convencionais (RAVIGLIONE, 2003).

O Brasil ocupa o décimo quinto lugar no “*ranking*” dos países com a maior carga estimada de TB, possui indicadores extremamente desfavoráveis no que diz respeito ao controle da doença, incluindo altas taxas de abandono, e baixa cobertura da estratégia DOTS (preconizada pela OMS desde 1993 para o efetivo controle da doença) (BRASIL, 2008). O Rio de Janeiro possui a maior taxa de incidência do país que, na última década, gira em torno de 3 vezes a taxa de incidência nacional (BRASIL, 2008), e possui a maior incidência de TB MDR, caracterizando, um sistema de saúde em crise, com baixa efetividade no controle da doença (SES, 2003b).

2.2. Resistência aos fármacos antituberculose

Desde o início do uso dos fármacos preconizados para o tratamento da TB, relatos de resistência foram descritos na literatura. Nos EUA, a prevalência de resistência a pelo menos um fármaco chegava a 3% dos casos na década de 1970. Em 1986, neste mesmo país, as taxas de resistência foram de 9%, e as drogas mais implicadas foram: estreptomicina e isoniazida. Nesta época, a resistência à rifampicina, apesar de mais rara, também já começava a ser relatada a partir do final da década de 1980 (HAAS, 2000). A resistência aos fármacos seria proveniente de mutações cromossômicas, randomizadas e espontâneas. Estas mutações ocorrem em aproximadamente um entre 10^6 organismos para a isoniazida e um entre 10^8 para a rifampicina. A chance de um indivíduo albergar organismos espontaneamente resistentes às duas drogas é da ordem de 10^{14} (CANETTI, 1965; HAYWARD, HERMAN & GRIFFIN, 1995).

A resistência geral aos fármacos antituberculose trouxe grande preocupação, principalmente após a detecção de aumento significativo do número de pacientes infectados por

bacilos multirresistentes (TB-MDR) em países desenvolvidos, no início da década de 90 do século passado. Por outro lado, nos países em desenvolvimento, dados sobre resistência são precários, pois há dificuldades operacionais e financeiras na realização de culturas para micobactérias e testes de sensibilidade. Verifica-se, entretanto, que os casos de resistência nesses países também estão em progressão, após a realização de inquéritos preconizados pela OMS (WHO, 1994; ZIGNOL, 2006).

2.2.1. Classificação da resistência aos fármacos antituberculose: nomenclatura nacional e internacional

A resistência aos fármacos antituberculose pode ser classificada em primária e secundária, ou adquirida. A resistência primária é verificada em pacientes infectados por cepas de *M.tb* resistentes a um ou mais fármacos e que nunca tenham sido submetidos ao tratamento antituberculose. Esses pacientes adquirem a infecção tuberculosa de outra pessoa portadora de cepas resistentes (também chamada de infecção transmitida), ou ainda exposição a cepas selvagens, nunca anteriormente expostas aos fármacos (resistência natural). Já a resistência secundária é aquela desenvolvida no curso do tratamento antiTB. Este último tipo de resistência está associado ao uso irregular e/ou incorreto dos fármacos, e emerge lentamente por pressão de seleção de cepas naturalmente resistentes (YEW & CHAU, 1995). O termo resistência inicial aplica-se a pacientes com TB em atividade que negam história de tratamento anterior, e pode ser primária ou secundária. (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007). Para o correto uso do conceito de resistência adquirida, ou secundária, seria necessário a certeza de que o paciente teve episódio anterior de TB sensível, e após exposição aos fármacos desenvolveu cepas resistentes. Por isto, alguns autores preconizam o uso do termo “resistência entre pacientes com ou sem

história de tratamento anterior”, para manter o rigor nos conceitos (SHARMA & MOHAN, 2004).

Antes da epidemia de AIDS, a maioria dos autores chamava atenção que uma elevada taxa de resistência primária poderia significar um precário programa de controle da tuberculose no passado, e elevadas taxas de resistência adquirida denotariam um programa de controle de TB com deficiências atuais. Baixa adesão ao tratamento, tratamento inadequado, adição de um fármaco ao esquema com falência, doses baixas e má absorção são apontados como fatores fundamentais para o maior desenvolvimento de resistência adquirida (YEW & CHAU, 1995).

A resistência a um fármaco não é necessariamente acompanhada de resistência a outros fármacos não relacionados, mas resistência cruzada entre fármacos de classes similares da rifampicina e das fluoroquinolonas pode ocorrer (YEW & CHAU, 1995).

O termo internacional de multirresistência (MDR) aplica-se ao encontro de cepas resistentes a mais de um medicamento usado no tratamento de primeira linha da tuberculose (geralmente resistência simultânea à rifampicina e à isoniazida). A resistência associada à isoniazida (H) e rifampicina (R) reduz substancialmente a possibilidade de cura, requer tratamentos mais caros e prolongados e apresenta considerável dificuldade na escolha de quimioprofilaxia de comunicantes (SNIDER & MONTAIGNE, 1994).

Segundo os Cadernos de Atenção Básica do MS, conceitua-se falência ao tratamento a persistência da positividade do escarro ao final do tratamento; a manutenção de exames diretos de escarro fortemente positivos (++ ou +++) após o quarto mês de tratamento, ou ainda o retorno da positividade do exame direto por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento após negatificação inicial (BRASIL, 2002a).

Em nosso meio, as dificuldades na área do diagnóstico laboratorial de resistência aos fármacos antituberculose levaram o MS a preconizar a adoção de dois conceitos para a multirresistência. O primeiro conceito é operacional, e considera caso de multirresistência provável quando o paciente apresenta falência aos esquemas I e III consecutivamente. O esquema I consiste no uso de R, H e Pirazinamida (Z), nos dois meses iniciais do tratamento, seguidos de 4 meses do uso de R e H. Quando o paciente apresentar história de tratamento prévio para TB, preconiza-se o uso de Etambutol (E), nos seis meses de tratamento (esquema IR). O esquema III, preconizado para pacientes com falência ao esquema I ou IR, consiste no uso de E, etionamida (Et), Estreptomicina (S) e Z, nos primeiros dois meses de tratamento, a partir de quando mantém-se por 10 meses a utilização de E e Et (BRASIL, 2000).

O segundo conceito requer a presença de resistência a pelo menos R e H associadas à resistência a um ou mais fármacos utilizados no esquema III, diagnosticados *in vitro*. O MS utiliza os dados do último inquérito nacional de resistência aos fármacos antiTB (NATAL et al., 2002), e estima que tenhamos um total de 1 a 2 % de multirresistência diagnosticados por ano no país, o que levaria a cerca de 1500 casos/ano.

Mais recentemente, foi acrescido na literatura internacional o conceito de tuberculose com resistência extensiva aos fármacos (XDR). Inicialmente identificado como cepas resistentes a R, H e mais fármacos de três classes consideradas de segunda linha para tratamento da TB, passou em 2007 ao conceito de cepas resistentes à R, H e a pelo menos uma fluoroquinilona e a mais um fármaco injetável (WHO, 2006; WHO 2007; MIGLIORI et al., 2007).

2.2.2. Inquéritos de resistência aos fármacos antituberculose

Em 1994, diante da repercussão dos relatos de resistência em todo o mundo, e da disseminação de fatores que agravariam potencialmente este quadro, a OMS e a União

Internacional contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD) propuseram um guia para análise de resistência aos fármacos antituberculose (WHO, 1994). As condições fundamentais para que um país pudesse executar tal investigação seriam: Programa de controle de tuberculose em nível nacional; rede de laboratórios em centros de saúde (nível local), com laboratório de referência nacional; padronização dos procedimentos laboratoriais e controle de qualidade; viabilização de sistema de informação; definição de áreas a serem investigadas, contendo amostras significativas; coordenação nacional onde as autoridades ligadas ao programa nacional e ao laboratório central estejam representadas.

A proposta destas entidades é que este tipo de investigação fosse realizada de rotina para orientar as ações de saúde do Programa Nacional de Tuberculose, em cada país envolvido (WHO, 1994).

As limitações dos inquéritos sobre resistência aos fármacos antituberculose são enfatizadas por alguns autores (ENARSON, 1997; NITTA et al., 1997). NITA et al. (1997) relataram uma série de 9 casos, em que o diagnóstico de TB-MDR estava errado em todos eles. Os autores suspeitaram de erro laboratorial nos achados, a partir da ausência de relação clínica e epidemiológica com os resultados laboratoriais. Os métodos utilizados não foram padronizados e incluíram testes radiométricos, de biologia molecular e bioquímicos. Estes autores referem a necessidade de padronização dos métodos, e a necessidade de existir uma relação clínica epidemiológica associada aos diagnósticos de TB-MDR.

Técnicos da OMS propuseram, em 1993, um guia para a avaliação dos laboratórios que realizavam testes de sensibilidade de MTB e chamaram a atenção para os principais problemas técnicos relacionados a realização dos testes (VARELDZIS et al., 1993).

Nos EUA, os CDC possuem manual de procedimentos laboratoriais que padroniza os métodos laboratoriais dos exames microbiológicos de micobactérias. Alguns procedimentos constantes deste manual servem de referência inclusive para o Manual Bacteriológico da Tuberculose, utilizado em nível nacional no Brasil (KENT & KUBICA, 1985; BRASIL, 1994).

Basicamente, podemos detectar três fatores que limitam sobremaneira os resultados dos inquéritos de resistência antiTB:

- 1) A classificação dos casos pode não estar correta. A informação sobre o tratamento prévio de TB, deve ser insistentemente questionada, para que não sejam superestimados os casos de resistência primária. Um possível declínio nas taxas de resistência inicial pode ocorrer quando se realiza entrevista da população investigada, e não apenas são analisados os dados laboratoriais em relação àqueles descritos em prontuários médicos (ENARSON, 1997).
- 2) Dificuldade da detecção do problema da resistência, do ponto de vista clínico. Pacientes com resistência a uma droga, por exemplo H, podem curar-se usando os esquemas padronizados. Entretanto, pacientes com resistência a mais de uma droga desse esquema, pelo contrário, evoluem para falência terapêutica (ENARSON, 1997).
- 3) Dificuldades inerentes às técnicas de testes de sensibilidade para *M. tb*, muitas vezes realizadas sem padronização e controle de qualidade (NITA et al., 1997).

2.2.3. Resistência aos fármacos antituberculose no mundo

Os achados de resistência variam com as características epidemiológicas regionais e temporais. Entre 1991 e 1993, somente 1% das cepas de *M. tb* isoladas na Suécia eram multirresistentes. A maior parte dos casos de resistência foi diagnosticada em pacientes que nasceram fora da Escandinávia. Já estudo realizado na Estônia, em 1993, mostrava uma

resistência (inicial ou adquirida) a pelo menos um fármaco em torno de 43%. Em estudo de 1995, na Etiópia, a resistência geral foi de 46% à isoniazida; 31% à estreptomicina; 11% à rifampicina; e 5% ao etambutol (HOFFNER, 1995).

Análise realizada nos EUA, entre 1993 e 1996, de casos referidos de 50 estados, demonstrou uma resistência à isoniazida de 8,4%; à rifampicina de 3%; à rifampicina e isoniazida 2,2%; à pirazinamida de 3%; à estreptomicina de 6,2%; e ao etambutol de 2,2%. Em relação aos dados de TB-MDR relatados no início da década de 90, houve um marcado declínio nas notificações de Nova Iorque (responsável pelo maior número de notificações de TB-MDR anteriormente), nos anos seguintes. A associação com o desenvolvimento de resistência apresentou-se estatisticamente significativa com o fato de ser estrangeiro e/ou ter infecção pelo HIV (MOORE et al., 1997).

Na Espanha, entre 1988 e 1994, em revisão realizada entre 276 casos de pacientes com diagnóstico de TB, e crescimento de *M. tb* em cultura, foi verificada uma taxa de resistência inicial de 2,9% e de adquirida de 46%. Os autores encontraram como fatores associados à ocorrência de TB resistente de forma significativa: referência ao tratamento prévio, cirrose hepática, e ter idade maior que 44 anos (AREVALO, 1996).

Estudo laboratorial realizado com cepas de *M. tb*, isoladas de pacientes atendidos em várias áreas da América Latina, observou uma resistência inicial presumida em 6,8% das amostras, com variações importantes até em regiões diferentes de um mesmo país (LASZLO & KANTOR, 1994).

Na França, foram analisadas 146 amostras de MDR TB, diagnosticados entre 1992 e 1994. A resistência adquirida foi verificada em 75% dos pacientes. A resistência inicial foi observada em 25% dos pacientes, a maior parte deles com infecção pelo HIV. Tanto a resistência

inicial, quanto a adquirida, foram mais freqüentes em pacientes estrangeiros (SCHWOEBEL et al.,1996).

Em Camarões, na África, na avaliação de 516 pacientes virgens de tratamento, foram encontradas taxas de resistência inicial de 31,8%. A última informação sobre resistência aos fármacos antituberculose neste país era de 1971, quando a taxa de resistência inicial era de 13% (BERCION & KUABAN, 1996).

A OMS realizou investigação de resistência aos fármacos antituberculose em 35 países, investigação esta sendo a primeira fase do projeto global de investigação. O objetivo desta primeira fase era avaliar a qualidade dos laboratórios nacionais de referência (a concordância entre os resultados ocorreu em 96% dos casos). Neste primeiro momento, foram avaliadas 50 000 amostras (casos) de TB destes países. Com relação à resistência inicial, foram obtidos os seguintes dados: a prevalência de resistência a qualquer fármaco variou de 2% na República Tcheca, a 35% na República Dominicana, com um valor médio de 10,4%. A TB-MDR foi detectada em todos os países investigados, numa média de 1,2%, exceto no Quênia, onde a introdução da rifampicina é recente; e da Letônia, onde 14,6% dos pacientes tinham TB-MDR. Com relação à resistência adquirida, os resultados foram os seguintes: variou de 5,3%, na Nova Zelândia, a 100%, em Ivanovo Oblast, na Rússia, com um valor médio de 36%. A prevalência média de TB-MDR neste grupo foi de 13,6% (0%, no Quênia, a 54%, na Letônia) (PABLOS-MENDES, 1997).

No estudo de 427 pacientes com cepas de TB isoladas, na Lituânia, entre 1994 e 1996, encontrou-se uma taxa de resistência geral de 44,9%. Os autores relacionaram estes achados ao abandono de tratamento e alcoolismo, além de problemas de ordem econômica no país (MISKINIS & PURVANECKIENE, 1996).

Num estudo de larga escala, que incluiu pacientes da República Dominicana, Itália, Hong Kong, Ivanov Oblast, Korea e Peru, foi observado desfecho desfavorável em pacientes que receberam tratamento encurtado, com ou sem supervisão da tomada de medicamentos. Foram incluídos 6402 casos com cultura positiva. Dos 5526 casos novos, 1148 (20,8%) apresentaram alguma resistência (DR), sendo 184 MDR, e entre os 876 casos de retratamento, 390 (44,5%) tinham DR com 169 MDR. A falência ao tratamento e a mortalidade foram maiores de forma estatisticamente significativa entre os pacientes com MDR, e com monorresistência à R ou H (ESPINAL, 2000).

RUDDY et al. 2005 promoveram um estudo na região de Samara, na Rússia, envolvendo população carcerária de um hospital prisional e população atendida em unidades de referência para TB (2/3 dos pacientes). A prevalência de multirresistência na população geral, prisional e civil foi de 22,7%, 37,3% e 19,8% respectivamente. Associaram de forma significativa com a ocorrência de resistência, tratamento anterior para TB por mais de 4 semanas, tabagismo, cavitação na radiografia de tórax, e estar em prisão.

Em Calgary, Canadá, um estudo retrospectivo dos casos de TB diagnosticados em 8 anos, incluindo 435 casos, mostrou uma resistência inicial de 16%; todos os pacientes eram estrangeiros, e a resistência foi mais comum em pacientes provenientes da Ásia, e em pacientes previamente tratados para TB ($p < 0,00001$) (YANG et al., 2005).

Relato baseado em inquéritos realizados em vários países, em 2003, ainda não considerava a TB MDR globalmente um problema de grande magnitude (1% dos casos no mundo, baseado nos inquéritos realizados), mas ocorria em níveis críticos em algumas regiões, como a Estônia, Latvia, Oblasts, Ivanovo e Tomsk, na Rússia, e nas províncias de Henan e Zhejiang, na China (MDR *hot spots*). Um modelo matemático estimou que 3,2% (27 3000) dos casos novos da doença eram MDR em 2000 (IC 95% 185 000-414 000) (ESPINAL, 2003).

Mais recentemente, o relato de surtos de XDR assustaram a comunidade internacional, principalmente por sua alta letalidade (CDC, 2006; WHO, 2007). Trinta e sete países notificaram casos de XDR até março de 2007. África do Sul apresentou o maior surto, com XDR TB sendo diagnosticada em cerca de 200 pacientes em todo país, infectados pelo HIV, e com alta letalidade (BASU et al., 2007).

Novo boletim da OMS sinaliza para as mais altas taxas de MDR TB já identificadas. O relato utiliza informações coletadas entre 2002 e 2006, em 90000 pacientes de 81 países. Quarenta e cinco países reportaram TB XDR e, baseado nos achados, a OMS estima que 500000 casos novos de TB MDR ocorram por ano, com uma taxa de 5%. A taxa mais alta ocorreu em Baku, no Azerbaijão (22,3% nos casos novos) (WHO, 2008).

2.2.4. Resistência aos fármacos antituberculose no Brasil

No Brasil, até 1980, a taxa de resistência inicial entre pacientes com tuberculose era de 15,2%, com variações regionais. Os dados referentes à década de 80 mostram diferenças que variam de 7,8 a 16,5% (KRITSKI et al.,1995).

Avaliação recente do perfil de resistência de 3 décadas, em serviço ambulatorial de referência, em São Paulo, mostrou taxas de resistência inicial de 17,2% na década de 60, 9,6% na década de 70, e 7,4% na década de 80. Já a existência de resistência simultânea à rifampicina e isoniazida, em unidades ambulatoriais, parece ser bem menor do que a verificada em trabalhos estrangeiros (5,1% em SP e 2,9% no RJ). A resistência adquirida, em São Paulo, variou de 47,5% a 51,2%, enquanto que no Rio de Janeiro variou entre 20% e 75,7% (KRITSKI et al.,1995; FIÚZA DE MELO et al.,1996).

O Laboratório Central do Estado de Santa Catarina, ao analisar amostras provenientes de 23 municípios deste estado, observou uma taxa de resistência inicial de 13,9%, entre 1986 e 1988. Neste mesmo estado, estudo semelhante, feito em 1979/1980, demonstrou uma taxa de resistência inicial em 11,7% das amostras (BEZEM et al.,1988).

Em pacientes infectados pelo HIV, estudo realizado entre 1992 e 1994, em culturas de 228 pacientes, na cidade de São Paulo, oriundos de unidades de referência para tratamento de TB e HIV, mostrou que 47 pacientes (20,6%) tinham resistência a um ou mais fármacos, sendo que 25 deles (10,9%) tinham referência a tratamento anterior (resistência adquirida). Somente o alcoolismo e tratamento prévio estiveram associados de forma independente com o desenvolvimento de resistência (PINTO et al., 1996).

Uma revisão de 88 casos de TB em HIV negativos, acompanhados no Centro Municipal de Saúde (CMS) de Vila Izabel, na cidade do Rio de Janeiro, foi realizada no primeiro semestre de 1995. Verificou-se que 13,6% dos pacientes faziam esquema alternativo por resistência comprovada ou não laboratorialmente. Dois dos pacientes incluídos eram comunicantes de pacientes com TB-MDR (NEVES, 1996).

Na cidade do Rio de Janeiro, estudo caso-controle, realizado em 1995 e 1996, avaliou o perfil de resistência de 457 pacientes com cultura positiva para MTB, atendidos em unidades de atendimento primário de saúde. Foram encontradas taxas de resistência inicial de 10,5%, e de resistência adquirida de 6,8%. No grupo com resistência adquirida, 68% tinham resistência a um fármaco, e 32% a pelo menos dois fármacos. A resistência à R e H, simultaneamente, foi dez vezes maior no grupo com resistência adquirida, e a resistência à R, H e mais um fármaco ocorreu em 0,9% destes casos (NATAL et al., 1997).

Também na cidade do Rio de Janeiro, outro estudo do tipo caso controle, analisou 273 amostras de pacientes virgens de tratamento (VT) com tuberculose pulmonar diagnosticados em unidades de atendimento primário a saúde. Cinquenta e dois pacientes apresentaram resistência (19%) aos fármacos antiTB. Vinte e seis (9,5%) eram infectados pelo HIV; destes, sete (27%, entre a população HIV positiva) apresentaram resistência. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo HIV positivo e HIV negativo, mas a ocorrência de resistência a dois ou mais fármacos no grupo HIV positivo, foi cinco vezes maior que no HIV negativo. TB-MDR foi verificado em dois pacientes HIV positivos e em um HIV negativo. Não considerando a infecção pelo HIV, o risco de óbito, ou falência no tratamento, foi 14 vezes maior nos pacientes com resistência. Quando a co-infecção com HIV era considerada, o risco de óbito, ou falência, aumentava 18 vezes. Falência terapêutica ocorreu somente no grupo HIV positivo, e o abandono do tratamento antiTB foi quatro vezes maior neste grupo (PENNA et al., 1997).

O MS coordenou a realização de um inquérito de resistência aos fármacos antituberculose, nos centros municipais de saúde (CMS) que são referência para tratamento de tuberculose no país. Os dados preliminares mostraram uma taxa de resistência inicial a pelo menos um fármaco de 9,2%, distribuídos da seguinte forma: R (0,2%); H (3,7%); E (0,2%); S (2,5%); R+H (0,8%); R+H+S (0,3%). A taxa de resistência adquirida foi de 21,8%, assim distribuída: R (0,8%); H (6,7%); E (0,2%); S (3,9%); R+H (5,7%); R+H+S (4,4%). A resistência adquirida ocorreu em 21,8% dos casos. Neste estudo não foram incluídos pacientes atendidos em hospitais, e não foi realizado teste anti-HIV entre os pacientes analisados (NATAL, 2002; DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007).

Estudo realizado em unidades ambulatoriais, no período de 1986 a 1992, evidenciou a possibilidade de infecção recente por cepas MDR em pacientes HIV negativos. Foram analisados

218 contatos de 64 pacientes com diagnóstico de TB-MDR, no Rio de Janeiro, sendo que 17 (7,8%) comunicantes desenvolveram tuberculose (1,6 casos por 1000-pessoas-meses de contato). De 13 cepas isoladas de comunicantes, seis (46%) apresentaram perfil de sensibilidade idêntico ao seu caso-índice, quatro tinham perfil com resistência diferente, e três (23%) eram susceptíveis a qualquer droga. A tuberculose ocorreu com maior frequência entre homens, com idade maior que 15 anos, não brancos e sem história de vacinação com o BCG (KRITSKI et al.,1996).

Entre 1986 e 1990, num estudo de coorte, KRITSKI et al. (1997) avaliaram a evolução clínica de pacientes com TB em retratamento e não infectados pelo HIV. Resposta terapêutica desfavorável esteve associada à resistência a dois ou mais fármacos, imagem cavitária e uso irregular de medicamentos. Os autores sugeriram que a história de abandono de tratamento aliados às características clínicas e epidemiológicas pudessem orientar o médico assistente na seleção de pacientes candidatos à terapia supervisionada.

Como podemos verificar, os dados brasileiros são precários. Até o momento, não foi possível uma análise mais acurada do perfil de resistência dos pacientes simultaneamente infectados pelo *M. tb* e HIV, incluindo a população que é diagnosticada em hospitais de centros urbanos.

Podemos presumir, no entanto, que esse quadro pode ser de elevada gravidade devido ao fato de que, principalmente em grandes centros urbanos, existem as condições predisponentes a emergência de TB-MDR. Alguns dos fatores podem ser considerados indicadores da potencial gravidade da situação brasileira, em grandes centros urbanos:

1. Elevadas taxas de incidência de tuberculose, mesmo antes da emergência da AIDS (SES-RJ, 2003 a).

2. Elevada proporção de pacientes diagnosticados com TB ativa, em hospitais que não realizam de rotina cultura e/ou teste de sensibilidade e não possuem atividades de controle de TB, ou vínculo com os Programas de Controle de TB (SES-RJ, 2006a).
3. Baixa efetividade dos programas de controle de TB nos níveis nacional, regional e municipal (DYE, 2008).
4. Precariedade do sistema de informações com possível subnotificação e atraso na consolidação dos dados disponíveis.
5. Elevadas taxas de abandono de tratamento (SES-RJ, 2003 a).
6. Elevadas taxas de resistência adquirida (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007).
7. Precariedade do sistema de saúde como um todo, levando à dificuldade não só de acesso do paciente à assistência médica, mas também à falta de recursos materiais e humanos para o estabelecimento de diagnóstico precoce de TB resistente, ou não, às drogas normalmente utilizada;
8. Irregularidade de distribuição de medicamentos.
9. Tendência ao agravamento de condições sociais que pioram o perfil de saúde da população, como o desemprego e concentração urbana, em condições habitacionais precárias (DALCOMO, ANDRADE & PICON, 2007).

2.2.5. Tuberculose multirresistente e infecção pelo HIV

A mortalidade dos casos de MDR diagnosticados é muito elevada (20% a 50%), sendo que a mortalidade em pacientes com infecção pelo HIV tende a ser maior (20% contra 72% em algumas observações) (PARK et al.,1996).

Em análise retrospectiva de 38 pacientes com MDR-TB, em hospital do Bronx, em Nova Iorque (EUA), verificou-se que 89% dessas infecções foram associadas ao HIV, e a resposta clínica aconteceu em 50% dos casos (sobrevida média de 315 dias). A única variável capaz de modificar o prognóstico foi a verificação da real manutenção de terapia eficaz por um período mínimo de 2 semanas (TURETT et al.,1995).

Por outro lado TELZAC et al. (1995), entre 1991 e 1994, acompanharam 25 pacientes não infectados pelo HIV, com resistência à rifampicina e isoniazida simultaneamente (observados por 91 semanas). Vinte e quatro (96%) obtiveram resposta clínica e laboratorial favoráveis.

O fator mais importante na mudança de prognóstico desses pacientes é a instituição precoce de terapêutica eficaz, o que nem sempre é obtido devido a dificuldades inerentes às técnicas de diagnóstico e/ou às apresentações clínicas atípicas dos pacientes infectados pelo HIV (PARK et al.,1996; TURETT et al.,1995). Uma conduta que pode modificar este prognóstico, além do diagnóstico precoce, é a suspeição precoce de resistência, principalmente em pacientes que não demonstrem defervescência significativa após a instituição de tratamento clássico para tuberculose nas primeiras duas semanas (SALOMON et al.,1995).

Nos países desenvolvidos, muitos dos pacientes identificados como portadores de infecção por MDR fazem parte de minorias étnicas, muitos não têm domicílio e/ou são usuários de drogas endovenosas. Isto demonstra a importância da sobreposição de fatores predisponentes

ligados à desnutrição, aglomerações e comportamento (BARNES et al., 1996; PARK et al., 1996).

O uso da biologia molecular para investigação epidemiológica traz conclusões interessantes sobre a associação de TB-MDR e infecção pelo HIV. Trabalho realizado em Nova Iorque conclui que a sobreposição de alguns fatores predisponentes nos indivíduos co-infectados por *M tb* e HIV dificulta o controle da tuberculose nesses grupos. As populações mais carentes já conviviam com taxas maiores de tuberculose, abandono de tratamento e conseqüente desenvolvimento mais acentuado de resistência adquirida. No início da década de 90, análises de DNA por técnica de RFLP, juntamente com dados de epidemiologia convencional, demonstraram que os pacientes com infecção pelo HIV adquirem TB-DR quando expostos a tais cepas, à época presentes em amostras clínicas de pacientes HIV negativos com história de tratamento irregular de TB (SHAFER et al.,1995). O comportamento dessas populações carentes norte-americanas em muito se assemelha ao comportamento de populações de países em desenvolvimento, como mostra trabalho da Costa do Marfim, que encontrou um índice de abandono de tratamento variando entre 21% e 37% (maior entre aqueles co-infectados com HIV em fase avançada de imunossupressão) (ACKAH et al.,1995).

Essas conclusões corroboraram a instituição de terapêutica supervisionada (*direct observed therapy* - DOT) proposta pela OMS, em 1993. A estratégia DOTS foi realizada em algumas populações em Nova Iorque, e em outras regiões dos EUA. Esta conduta promoveu uma diminuição não somente do número de falência do tratamento antituberculose mas, também, da queda das taxas de resistência aos fármacos, nestas regiões (FRANTZ et al.,1996; WEIS et al.,1994).

Em 1995, entre os registros de TB da OMS, provenientes de várias regiões do mundo, que realizavam, ou não, terapia supervisionada, foi encontrada uma taxa de cura de 77% entre os pacientes submetidos a DOT, e de 45% entre os pacientes não DOT. Os autores mencionaram a dificuldade de avaliação até mesmo do percentual de cura entre os pacientes não DOT (WHO,1997).

NOLAN et al. (1995) conseguiram demonstrar, por meio da técnica RFLP, que cepas de *M. tb* isoladas em pacientes infectados pelo HIV, em sua fase avançada de imunodepressão, desenvolveram maior número de resistência adquirida, em comparação com cepas isoladas de pacientes não infectados. Os pacientes estudados foram submetidos ao tratamento supervisionado, e não houve evidência de re-infecção exógena. Os autores especularam que este aumento de resistência adquirida poderia ter sido causado por má absorção intestinal, com baixos níveis séricos dos medicamentos, aumento do uso de rifabutina para tratamento de micobacterioses atípicas, ou ainda por mutação no genoma do *M. tb* intra macrofágico.

Em contraposição, na mesma época, ASCH et al. (1996) não conseguiram demonstrar uma maior associação entre infecção pelo HIV e TB resistente, numa análise de 1506 casos diagnosticados nas unidades primárias de saúde de Los Angeles (EUA), entre 1993 e 1994. Cabe ressaltar que nesta cidade não houve relato de surtos prévios de TB-MDR, como foi observado em Nova Iorque, onde a maioria dos pacientes foi diagnosticada em unidades hospitalares. Trabalhos como este sugerem que, em unidades primárias de saúde, a co-infecção TB-HIV, isoladamente, não seria responsável pelo aumento da quantidade de resistência aos fármacos antituberculose em populações infectadas pelo HIV.

Provavelmente, parte do desenvolvimento do maior número de TB-DR resultou da emergência e disseminação da AIDS e sua associação a outras variáveis. Estes dados passaram a

preocupar a comunidade científica pois, seria esperado a emergência de TB-MDR em países em desenvolvimento, cujos Programas de Controle de TB se caracterizam por elevada taxa de abandono, com progressivo aumento de infecção pelo HIV na comunidade (MAHER & RAVIGLIONE, 2005) .

Em recente revisão, WELLS et al. (2007) ressaltam a associação TB MDR/ HIV nos surtos nosocomiais, descritos na década de 1990, que traduziram atraso no diagnóstico, tratamento inicial inadequado, alta transmissão e letalidade entre os pacientes HIV positivos. Entretanto, a mesma seqüência não é claramente estabelecida na comunidade. TB MDR não parece favorecer infecções mais rapidamente em pacientes co-infectados com HIV. Entretanto, a letalidade é maior neste grupo, e é complicada a sobreposição dos tratamentos de HIV e esquemas potencializados para MDR.

Podemos, de uma forma resumida, dizer que, no mínimo, quatro fatores corroboram a identificação do desenvolvimento de maior número de infecção por bacilos resistentes, após a emergência e disseminação da infecção pelo HIV, sendo eles:

- (1) A elevada prevalência de TB-MDR na comunidade e em grupos populacionais que, também, apresentam elevada prevalência de infecção pelo HIV (MAHER & RAVIGLIONE, 2005).
- (2) A infecção por *M. tb* recém-adquirida em pacientes com infecção pelo HIV tende a desenvolver-se mais rapidamente para a forma clínica, com conseqüente maior rapidez na contaminação de outras pessoas em sua comunidade (SHAFER et al.,1995). Se esta infecção é causada por cepa resistente no caso índice, todas as outras infecções subseqüentes também serão.
- (3) A tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, principalmente na fase avançada de imunodepressão, nem sempre é facilmente diagnosticada (PARK et al.,1996; SALOMON,1995;

TURETT et al.,1995), o que pode levar a um aumento do período de infecciosidade destes pacientes em sua comunidade, e/ou no interior de ambientes fechados, como hospitais, prisões e albergues.

- (4) Evidências de maior quantidade de desenvolvimento de resistência adquirida em pacientes com infecção pelo HIV, possivelmente por má absorção, uso de medicamentos e/ou mutação genômica (NOLAN, HECKBERT & ELARTH 1998).

As conseqüências potencialmente catastróficas da associação de TB MDR e HIV/AIDS, em regiões com grande carga das duas doenças, somente poderá ser enfrentada com ações efetivas para o controle da TB, assegurando acesso a diagnóstico e tratamento adequados e efetiva adesão ao tratamento da TB (WELLS et al., 2007).

2.3. Tuberculose em ambiente hospitalar

Em revisão, MCGOWAN JR(1995) chama atenção que a importância dada à tuberculose nosocomial é um reflexo do aumento do número de casos na comunidade. O problema hospitalar, portanto, não pode ser desvinculado da realidade epidemiológica da TB na comunidade, nas diferentes regiões do mundo. O impacto da TB em nível hospitalar passa a ser prioritário, principalmente nas regiões em que se evidencia um aumento do número total de casos, elevadas taxas de abandono e aumento de detecção de cepas resistentes. Locais como prisões, albergues e casas de repouso têm sido envolvidos em surtos de tuberculose, demonstrando a necessidade de implantação de medidas de controle semelhantes àsquelas requeridas em hospitais. Além disto, este aumento está nitidamente relacionado aos grupos populacionais que necessitam com maior freqüência de hospitalização, como pacientes com AIDS, e outras doenças debilitantes, como pacientes submetidos a transplantes de órgãos, diabéticos, portadores de insuficiência renal crônica, etc.

Tradicionalmente, hospitais para tratamento de pacientes com TB predominaram na era pré-quimioterapia. Os sanatórios fizeram parte da história não tão distante da doença. Hoje, apesar do tratamento antiTB ideal e efetivo ser de caráter ambulatorial, e da internação por tuberculose ter teoricamente caráter excepcional, o problema hospitalar persiste e se agrava, principalmente em regiões com precário controle da TB ambulatorial, mas com rede hospitalar instalada. Este é o caso de nosso país. O MS preconiza a internação do paciente com tuberculose em cinco condições previstas: meningite tuberculosa, efeitos colaterais aos fármacos não controláveis a nível ambulatorial, co-morbidades que justifiquem a internação, hemoptise e indicação social (BRASIL, 2002). Apesar disto, o problema hospitalar persiste e extrapola as reais indicações de internação. Que paciente com TB chega ao hospital e porque chega? Quem interna e por que se interna por TB? Estudos de várias regiões do mundo tentam caracterizar estas populações hospitalares, trazendo suas especificidades e prioridades à tona, como descrito a seguir.

Em Verona, Itália, entre 2000 e 2002, foram estudados 48 pacientes internados com TB extra pulmonar, dois terços deles provenientes de países desenvolvidos e com significativo atraso em seu diagnóstico (BAUSSANO et al., 2004).

Em Pisa, também na Itália, foram analisados os 139 pacientes notificados a partir do Hospital Geral de Pisa, entre 1996 e 2000, e a caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes foi obtida. Os casos com TB extra-pulmonar foram mais frequentes entre os italianos que entre imigrantes e 3,8% albergavam cepas de *M. tb* multiresistente (BONADIO et al., 2005).

Já em hospital referência para internação de HIV/AIDS, em Roma, foi demonstrada uma significativa diminuição do número de internações por TB e de diagnóstico de MDR, entre

pacientes HIV positivo na era HAART (terapia de alta efetividade para tratamento de HIV/AIDS) (GILLINI et al., 2002).

Em um hospital para tratamento de Câncer no Texas, EUA, foram analisados 30 pacientes com TB ativa. A maioria destes pacientes eram imigrantes (60%), e tinham doença maligna hematológica (63%). Dos 19 pacientes com TB pulmonar, 11 (58%) tiveram diagnóstico inicial confundido com câncer a partir dos achados radiológicos (DE LA ROSA et al., 2004).

Trabalho realizado em Hlabisa, África do Sul, caracterizou a tendência na demanda de internação em hospital de área rural durante a expansão da epidemia de HIV, na década de noventa. A admissão de adultos com TB aumentou em 360% no período mostrando, indiretamente, uma forte expansão da doença nesta região em co-infectados ou não com HIV (FLOYD et al., 1999).

No distrito de Gulu, Uganda, foi analisada a demanda de internações em hospital geral entre 1992 e 1997. Neste estudo, observou-se um crescente aumento de internações por doenças infecciosas. Do total de internações, 4.655 (6,2%) foram por TB, que foi superada por malária com 15.305 (21,8%) casos. A TB foi a doença que mais demandou leitos/dia de internação (249628 dias – 24,6% do total) representando uma importante preocupação hospitalar (ACCORSI et al., 2001).

Em Malawi, num estudo realizado em 150 crianças menores de 14 anos, internadas em 44 hospitais, foram verificadas falhas na investigação diagnóstica das mesmas, com baixa utilização do “*score*” preconizado pela OMS. Em menos que 10% desta população foram realizados a PT e/ou teste anti HIV (WEISMULLER et al., 2002).

Na Malásia, a população notificada com TB a partir de hospitais foi analisada por gênero, tendo sido verificada uma menor adesão de pacientes masculinos (NISSAPATORN et al., 2006). Na capital da Malásia, Kuala Lumpur, a análise de 419 casos de HIV/AIDS atendidos em unidade ambulatorial de um hospital entre 1994 e 2001 demonstrou ser a TB a doença que mais freqüentemente definiu a síndrome (43%) e a aquisição de HIV por droga-adição esteve diretamente relacionada com a incidência de infecção por TB ($p<0.05$). Análises subsequentes demonstraram associação dependente de desemprego com a co-infecção TB/HIV entre os usuários de drogas ilícitas ($p<0.05$) (NISSAPATORN et al., 2003).

Um inquérito realizados em 158 hospitais públicos e privados, de sete grandes cidades da Ásia e Norte da África, demonstrou que estes hospitais (em especial os privados) não faziam tratamento ambulatorial nos moldes preconizados pelos programas locais exceto em Bangkok. O tratamento oferecido não era sempre gratuito, um grande número de hospitais nunca notificou casos de TB, não faziam regimes padronizados e desconheciam a evolução e desfecho dos casos (CHIANG et al, 2007).

Em 1995, segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, 33% dos 9487 casos de TB notificados eram provenientes de unidades hospitalares. A soropositividade para o HIV foi maior nos hospitais (16,9%) do que nos Centros Municipais de Saúde (CMS) (9,2%). Situação de retratamento foi verificada em 11% dos casos nos hospitais e em 17% nos CMS. A forma extrapulmonar foi mais freqüente nos hospitais (26%) do que nos CMS (16%). Dos casos em que sabidamente existia co-infecção com HIV, 37,8% foram diagnosticados na rede básica e 63,2% em hospitais (VASCONCELOS et al., 1996).

Em 1996, entre os pacientes com TB notificados em hospitais, 81,6% tinham tuberculose pulmonar; 59,9% eram co-infectados pelo HIV; 76,1% não tiveram cultura para micobactéria

realizada; 25% foram por recaída ou recidiva. Nos CMS, a taxa de abandono, neste ano, foi de 15% (chegou a 35% em 1992) (SMS RJ, 1997).

A partir da análise de fichas de notificação de pacientes acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), na cidade do Rio de Janeiro, em 1995, foram obtidas as seguintes informações: 300 pacientes foram notificados por este hospital; 185 eram do sexo masculino e 115 do sexo feminino. A idade variou entre um e 84 anos, com a maior parte dos casos (74) ocorrendo na quarta década de vida. Vinte e seis pacientes eram analfabetos, 164 tinham o primeiro grau, 21 o segundo grau e 21 nível superior. Quanto à forma clínica, 158 casos eram pulmonares, 126 extrapulmonares e 15 tinham associação das duas formas. Do total dos casos, 20% eram sabidamente co-infectados pelo HIV, na época da notificação. O diagnóstico de TB foi realizado sob hospitalização em 89 casos, e sete pacientes faziam acompanhamento para TB-MDR, neste ano (QUEIROZ et al., 1996).

Estudando a população de pacientes atendidos em Hospital Geral de referência para AIDS, em Goiânia, Brasil, RABAH et al. (2002) verificaram que, dos 348 pacientes com TB atendidos no ano de 1998, houve 22% de abandono. Associaram de forma estatisticamente significativa com a não adesão: tratamento anterior para TB, prescrição de medicamentos de segunda linha, a necessidade de hospitalização e a não inclusão do paciente no programa de controle de TB hospitalar.

No levantamento sobre fluxo de pedidos de baciloscopias de escarro para pacientes internados no HUCFF, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de abril a setembro de 1996, observou-se que, dentre os 42 pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva, o tempo médio entre pedido de BAAR e resultado do exame foi de 07 dias. Esse fato foi de grande preocupação, principalmente levando-se em consideração o tempo de exposição da

equipe de saúde e dos pacientes com outras doenças ao paciente bacilífero, até a adoção do esquema tríplice. Além disto, o isolamento dos bacilíferos nem sempre foi realizado, e os quartos utilizados para isolamento não apresentavam ventilação adequada ou filtragem do ar (KRITSKI; CONDE & MUZY DE SOUZA, 2000).

Os dados referentes ao HUCFF mostraram: a) a taxa de multirresistência primária à rifampicina e à isoniazida era elevada, principalmente em paciente HIV positivo; b) a taxa de viragem tuberculínica entre profissionais de saúde também mostrou-se elevada; c) a demora na realização dos exames bacteriológicos e repasse do resultado de baciloscopia era grande (KRITSKI; CONDE & MUZY DE SOUZA, 2000)). Estes dados corroboraram a necessidade da implementação de medidas de controle da TB em ambiente hospitalar e, nesta unidade, em 1998, foi criado o Programa de Controle de Tuberculose Hospitalar (PCTH) com este objetivo, entre outros.

FROES et al. (2003) fizeram busca ativa dos pacientes que tiveram exame bacteriológico positivo para micobactéria, durante um ano, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Dos 58 pacientes com micobactéria identificada em exame laboratorial, 4 foram transferidos para outra instituição e 4 tinham micobactéria não tuberculosa (MNT). Dos 54 investigados, 37 estavam curados (63%), 11 (19%) evoluíram para óbito (7 deles HIV positivos), um (2%) recusou o tratamento, e nove (16%) não foram encontrados. Houve dificuldade de localização dos registros de pacientes no hospital e nenhuma interface havia entre a instituição e o PCT local.

Por meio de dados de notificação obtidos no EPI-TB (programa de notificações de TB utilizado no estado de São Paulo) de pacientes residentes no município de São Paulo, GALESI & ALMEIDA (2007) analisaram o perfil de morbimortalidade da população com TB, internada no

ano de 2001. Verificaram que, neste ano, 2473 pacientes foram internados com TB. O coeficiente de internação destes pacientes foi de 23,5 casos por 100 000 habitantes. O coeficiente de mortalidade foi de 4,1 por 100 000 habitantes, tendo ocorrido 485 óbitos com uma taxa de letalidade de 17,4%. A taxa de co-infecção TB/HIV entre os pacientes internados foi de 32,7% (mais que o dobro da taxa na população não internada – 12,5%). A taxa de letalidade permanece elevada, mesmo excluindo da análise pacientes com HIV (15,1% da população estudada), mostrando a gravidade da TB na população hospitalar.

A análise retrospectiva de 451 pacientes internados em hospital de referência para TB no município do Rio de Janeiro, mostrou que 302 (67,0%) eram do sexo masculino; quanto à faixa etária a frequência foi maior entre os 30 e 59 anos (311 - 69,0%); 298 (66,1%) residiam no município do Rio de Janeiro e quase a totalidade 443 (98,2%) residiam na região metropolitana do Estado. O motivo de internação mais freqüente foi o mau estado geral 237 (52,5%) e 313 pacientes (69,4%) foram referenciados por alguma unidade de saúde. Dos pacientes que tiveram seus índice de massa corporal (IMC) avaliados, 230 (65,5%) tinham classificação de magreza. A forma pulmonar da tuberculose foi a mais freqüente 413 (91,6%) e AIDS foi a co-morbidade mais freqüente 83 (30,4%). A sorologia anti-HIV foi solicitada em 81,0% pacientes. Os sinais e sintomas mais freqüentes foram emagrecimento, febre e tosse produtiva. A baciloscopia foi positiva em 71,0% dos casos, e a telerradiografia de tórax foi avaliada como típica em 57,7%. Retratamento foi referido por 212 (47,0%) pacientes e 156 (73,6%) deles não haviam concluído o tratamento anteriormente. Quanto ao desfecho, 273 (60,5%) foram encaminhados para os Centros Municipais de Saúde, 83 (18,4%) foram a óbito e 44 (9,8%) curaram. Cento e setenta e oito pacientes (39,5%) informaram ser usuários de tabaco, 163 (36,1%) de álcool e 39 (8,7%) de drogas ilícitas. As principais causas de internação (muitas vezes são mal definidas), associam de forma significativa com tempo de permanência acima de 30 dias ($p < 0,0001$) (OLIVEIRA, 2007).

Verificamos que a população hospitalar varia de forma importante de acordo com a região e o perfil do hospital estudado. Variações na apresentação clínica, nos recursos diagnósticos, nas populações assistidas, e nos fatores associados à necessidade de internação e ao prognóstico são observados com suas especificidades em cada instituição investigada. Com isto, cresce a importância da produção de investigações locais a respeito da doença em ambiente hospitalar levando em consideração as especificidades de cada instituição e sua inserção no cenário epidemiológico da TB nas várias regiões do mundo.

2.3.1. Resistência aos fármacos antituberculose em ambiente hospitalar no mundo

Em Jaipur, na Índia, estudo realizado em hospital de doenças pulmonares evidenciou 19,9% de DR; 10,1% à H; 7,6% à S; 3% à R e 2,6% a E. A resistência foi restrita a um fármaco em 16,7% (GUPTA et al., 1993).

Em hospital de Nova York, EUA, a análise de 172 pacientes, entre 1991 e 1992, demonstrou 18,6% de DR, com 28,5% de resistência à H; 20,9% à R; 18,6% à S e 15,7% a E. Associaram de forma significativa com a ocorrência de MDR ter HIV positivo, ser do sexo feminino, residir no Bronx, e cor (WELTMAN & ROSE, 1994).

Em Madrid, na Espanha, em hospital geral universitário a análise de um total de 760 cepas mostrou que 5,5% tinham DR; 3,3% tinham resistência à H; 1,6% à R e 0,2% à Z. Uma incidência maior de resistência ocorreu em pacientes HIV positivos (7,3%), do que em HIV negativos (4,6%), apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa (MIRALLES MARTÍN et al., 1996).

Em hospital universitário de La Fé, Espanha, 8,3% das cepas analisadas, entre 1993 e 1996, apresentavam DR. A resistência primária foi de 6,1% entre pacientes com HIV/AIDS e 7,1

entre os pacientes HIV negativos. Associaram de forma estatisticamente significativa com DR ter tratamento anterior ($p < 0,009$); contato prévio com pacientes com TB ($p < 0,004$) e cavitação pulmonar ($p < 0,02$) (ROMERO et al., 1996).

Em hospital especializado em Hamburgo, na Alemanha, estudo de 1055 cepas isoladas entre 1984 e 1993 evidenciou 9,6% de DR; 1,8% de MDR; 5,8% de resistência a H e 5,8% de resistência a R. Associação estatisticamente significativa com DR ocorreu com estrangeiros (OR 10,7 IC95% 2,5-7,3) e história recente de tratamento anti TB (< 5 anos) (OR 6,6 IC95% 2,9-16,6) (BORCHART et al., 1996).

Em hospital geral de Manila, Filipinas, inquérito realizado prospectivamente, com entrevista dos pacientes, resultou na análise de 299 cepas, entre 1992 e 1995. Como resultado verificou-se 83,3% de DR e 53,5% de MDR. Entre os pacientes VT, verificou-se 8% de MDR, e resistência a cada um dos fármacos, nesta população, distribuída entre H (17%); R (8%); S (17%) e E (39%). MDR associou de forma estatisticamente significativa com tratamento anterior (OR 2,44 IC95% 1,49-4,01) e tratamento incompleto por mais de 3 meses (OR 4,6 $p < 0,0001$) (MENDOZA et al., 1997).

Em Auckland, Nova Zelândia, analisando 838 cepas isoladas, entre 1988 e 1995, foi encontrado 1,1% de MDR (CAMERON & HARISON, 1997).

Em hospital universitário, estudo retrospectivo realizado entre 1993 e 1996. DR geral foi de 8,3% (11,5% em pacientes HIV positivos e 7,4% em pacientes HIV negativos), entre os TA a resistência foi de 6,3% e entre os VT 6,3%. Resistência primária a H foi de 5% e secundária de 32,4%. Resistência aos fármacos antituberculose associou de forma estatisticamente significativa com tratamento prévio ($p < 0,009$), contato prévio com paciente com TB ($p < 0,004$) e com Cavitação pulmonar ($p < 0,02$) (ROMERO et al., 1998).

Em hospital de referência de Quetzaltenango, Guatemala, após análise de 175 cepas prospectivamente coletadas num período de um ano foram encontradas taxas de DR em 30%, MDR em 4,6% e MDR em VT de 2,6%. Associação estatisticamente significativa com resistência a 2 ou mais fármacos ocorreu com sexo masculino ($p=0,02$); tratamento anterior ($p=0,002$); radiografia de tórax com cavitação ($p=0,01$) e tratamento anterior por mais de 2 semanas ($p=0,002$). Na análise multivariada associou de forma independente com resistência a 2 ou mais fármacos doença cavitária (OR 2,1 IC95% 1,1-6,6) e tratamento anterior por menos de 2 semanas (OR 3,0 IC95% 1,5 a 10,3) (HARROW et al., 1998).

Estudo feito a partir do laboratório do maior hospital terciário da França analisou 4549 cepas de *M. tb* entre 1972 e 1996. Até 1983 havia um declínio de 5% ao ano no número de casos de TB diagnosticados no hospital. Um incremento de 2% ao ano de pacientes com TB/HIV em 1983 para 28% em 1990 e um aumento na proporção de TB entre imigrantes (40% em 1972 para 55% em 1985) são referidos pelos autores como fatores que influenciaram o perfil de resistência aos fármacos antituberculose no período. Entre pacientes com TA verificou-se 19,3% de DR e 7,5% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuídas entre H (14,2%); R (8,8%); S (12,2%) e E (4,2%). Entre os pacientes VT, verificou-se 6,5% de DR e 0,1% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuída entre H (3,2%); R (0,2%); S (5,1%) e E (0,2%) (ROBERT et al., 2000a).

Cepas de 19 hospitais universitários franceses foram analisadas, entre 1995 e 1997. Em um total de 2998 cepas, 8,7% apresentaram DR e 0,3% MDR. Ser estrangeiro associou de forma independente com a ocorrência de DR (OR 1,5). Entre pacientes com TA, ser estrangeiro (OR 2,3) e ter HIV/AIDS (OR 4,4) associaram de forma independente com resistência secundária (ROBERT et al., 2000b).

Em Monterrey, no México, estudo prospectivo realizado em hospital geral universitário entre 1996 e 1998 utilizando entrevista estruturada analisou 186 cepas de *M. tb*. Estudo de biologia molecular mostrou que 39% delas estavam em cluster por análise de DNA fingerprint, o que sugere recente transmissão extensiva. Entre pacientes com TA, verificou-se 66% de DR e 46% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuída entre H (58%); R (50%); S (40%) e E (34%). Entre os pacientes VT, verificou-se 20% de DR e 7% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuída entre H (11%); R (12%); S (15%) e E (6%) (YANG et al., 2000).

Estudo realizado em Bangui, República Centro-Africana, em hospital pediátrico, entre 1998 e 2000, analisou cepas de 167 crianças, encontrando 15,2% de DR e 0,6% de MDR (primárias) (KASSA-KALEMBO et al., 2003).

SHARMA et al. (2003) Demonstraram, através de estudo caso-controle, realizado em hospital geral na Índia, associação estatisticamente significativa com TB MDR na análise bivariada com: ter idade superior a 30 anos ($p < 0,05$); baixo status sócio-econômico ($p < 0,01$); história pregressa de TB ($p < 0,001$); baixa adesão ao tratamento ($p < 0,001$); regime de tratamento inadequado ($p < 0,05$); duração de doença acima de 8 semanas ($p < 0,001$); perda de peso ($p < 0,01$); IMC < 18 ($p < 0,001$); doença severa (na aparência radiológica) ($p < 0,001$); cavidade na radiografia de tórax ($p < 0,001$); presença de HLA-DRB* alelo 1 ($p < 0,05$); HLA-DRB1 alelo 14 ($p < 0,001$) e HLA-DQB1 alelo 0502 ($p < 0,05$). Após análise multivariada, baixa adesão ao tratamento (OR 6.6 IC95% 2,0-21,5), maior número de cavidades na radiografia de tórax (OR 6 IC 95% 2,1-17,3) e a presença de HLA-DRB1* alelo14 (OR 8,2 IC 95% 2,1-31,3) mostraram-se fatores preditores independentes para MDR.

Um estudo prospectivo, conduzido em 96 hospitais de doenças infecciosas, na Itália, entre 1999-2000, incluindo 140 pacientes infectados pelo HIV e com TB ativa que fizeram cultura e teste de sensibilidade, revelou que 83% dos casos eram novos. A ocorrência de resistência e multirresistência foram de 14,5% e 2,6%, respectivamente, entre os casos novos e 30,4% e 12,5% entre os tratados anteriormente, demonstrando alta prevalência de resistência entre pacientes com HIV hospitalizados naquele país (VANACORE et al., 2004).

Em hospital de referência para doenças do pulmão em Deli, na Índia, procedeu-se um estudo retrospectivo de 263 cepas de pacientes com falha terapêutica atendidos na unidade ambulatorial, entre 1996 e 1998. Resistência secundária foi observada em 42% com MDR de 14%. A distribuição de resistência a cada um dos fármacos foi H (21%); R (27%); S (4%) e E (4%) (DAM, ISA & BOSE, 2004).

Estudo retrospectivo, em hospital de referência para doenças infecciosas, em Lisboa, Portugal, analisou 190 amostras de 190 pacientes e verificou uma taxa de DR de 20,5% com 10% entre os TA e 10,5% entre os VT. MDR ocorreu em 11,3%. A distribuição de resistência a cada um dos fármacos entre os TA foi H (%); R (7%); S (7%) e E (4%) e entre os VT H (8%); R (4%); S (7%) e E (2%) (CONSTANT et al., 2004).

Em Kuala Zulu Natal, África do Sul, 35% de DR e 14,7% de MDR foram encontrados a partir de inquérito realizado em hospital geral (LIN, SATTAR & PUCCREE, 2004).

Em Madrid, Espanha, realizou-se um estudo epidemiológico em hospital terciário no ano de 2001. Foram 78 casos de TB, 43% HIV positivos e 9% imigrantes, e a resistência aos fármacos antiTB encontrada foi de 30%, dos 20 exames realizados. A mortalidade global foi de 9% (SANCHEZ et al., 2005).

Estudo realizado em hospital prisional da região de Tula, na Rússia entre 2001 e 2002, analisou 87 cepas de pacientes ali admitidos, observando o predomínio de cepas LAM (84,6% de MDR) e Beijing (76,3% MDR), e 62,1 cepas estavam em “*cluster*”. Entre pacientes com TA, verificou-se 96,6% de DR e 84,1% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuídas entre H (87,3%); R (88,9%); S (95,2%) e kanamicina (77,8%). Entre os pacientes VT, verificou-se 75% de DR e 37,5% de MDR com resistência a cada um dos fármacos distribuída entre H (50%); R (41,7%); S (70,8%) e kanamicina (37,5%) (IGNATOVA et al., 2006).

2.3.2. Resistência aos fármacos antituberculose em ambiente hospitalar no Brasil

Na cidade do Rio de Janeiro em 1995, HOFER et al. observaram em hospital geral de referência para tratamento de AIDS, uma prevalência de resistência primária de 12%, sendo que 3% eram resistentes à isoniazida e rifampicina simultaneamente. A taxa de TB-MDR inicial foi de 9,4% em pacientes co-infectados pelo HIV (HOFER et al., 1996).

Em 1998, no Hospital Universitário Pedro Ernesto, foi verificada uma taxa de resistência inicial a pelo menos uma droga de 20%, com 3% de multirresistência. Esteve associado de forma significativa com a resistência inicial ser profissional de saúde ($p=0,01$) (BRITO et al, 2004).

Em Santa Catarina, estudo realizado por GOMES et al. (2000) evidenciou 13,9% de resistência a qualquer fármaco, na população com HIV/AIDS atendida neste hospital, sendo que 20% (4/20) com resistência inicial e 9,1% (1/10) de resistência adquirida à R + H simultaneamente. Neste estudo chama atenção, apesar de um pequeno número de pacientes selecionados, o achado de importante resistência inicial nesta população e a associação de resistência com maior número de internações prévias ($p<0,03$), o que pode sugerir transmissão intra-hospitalar destas cepas multirresistentes.

2.3.3. Resumo dos achados de resistência aos fármacos antituberculose em hospitais no mundo e no Brasil

Os inquéritos hospitalares não possuem apresentação homogênea, muitas vezes valorizando aspectos locais e formas de demonstrarem resultados que não permitem pronta interpretação. A tabela 1, a seguir, resume e possibilita a melhor comparação e análise dos diversos relatos da literatura nacional e internacional de achados de resistência em ambiente hospitalar.

Mendoza, 1997 (299)	Manila/ Filipinas	Universitá rio	83,3	53,5		35,0		8,0	18,0	17,0	37,0	14,3	8,0	35,0	9,0	7,0	20,0	28,4	39,0	46,0
Romero, 1998	LaFé/ Espanha	Universitá rio	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Harrow, 1998 (175)	Quetzalte nango, Guatemal	De referência	30	4,6	45,8	8,5	21,2	2,6	21	-	-	5	-	-	21	-	-	5	-	-
Romero, 1998	LaFé/ Espanha	Universitá rio	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Robert, 2000 (2998)	França/19 hospitais	Universitá rios	-	0,3	20,9	-	8,6	-	-	3,5	11,9	-	0,6	6,3	-	6,9	11,9	-	0,3	2,2
Robert, 2000; (4549)	Paris/ França	Universitá rio	8,3	1,4	19,3	7,5	6,5	0,1	4,6	3,2	14,2	1,7	0,2	8,8	5,9	5,1	12,2	0,8	0,2	4,2
Gomes, 2000 (36)	Santa Catarina/ Brasil	De referência para TB e HIV	13,9	13,9	9,1	9,1	20	20	13,9	9,1	20	13,9	9,1	20	0	0	0	0	0	0
Yang, 2001 (186)	Monterrey ./ México	Universitá rio	32	18	66	46	20	7	24	11	58	22	12	50	22	15	40	13	6	34
Senol, 2004 (790)	Turquia	De referência 1999/ 2001	24/ 16,5	1,6/ 1,6	-	-	-	-	11,9/ 9,9	-	-	10,2 / 9,2	-	-	10,8/ 8,5	-	-	11,9/ 6,3	-	-

Lin, 2004 (251)	Kuala Zulu Natal/ África do Sul	Geral	35,5	14,7	55	27	-	4,4	27,9	15,4	42,6	18,7	6,6	33,0	-	-	-	13,2	2,2	26,1
Kassa-Kelembo, 2004	Bangui/ Reública Centro	Pediatria somente VT	-	-	-	-	15,2	0,6	-	11,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Constant, 2004 (39)	Lisboa,/ Portugal	Geral	20,5	11,3	9,4		8,9		18,9											
Dam, 2005 (263)	Deli/ Índia	Instituto do Tórax – pacientes com falha	-	-	43,5	14,0	-	-	-	-	21,4	-	-	27,0	-	-	-	-	-	-
Brito, 2005 (164)	Rio de Janeiro/ Brasil	Universitário	20	3,6	12,5	-	18,4		13			3,6		3	10,3			1,8		
Nunes, 2005 (111)	Maputo,/ Moçambique	2 hospitais de referência somente HIV+	18	9	13	5,8	26,3	15,8	14,4	8,7	26,3	9,0	5,8	18,8	11,7	11,6	10,5	2,7	2,9	2,6
Iganatova, 2006 (87)	Tula/ Russia	Prisional	90,8	71,2	96,6	84,1	75	37,5	77	50	87,3	75,9	41	88,9	88,5	70	95,2	-	-	-

DR resistência a pelo menos um fármaco; MDR multirresistência; TA pacientes com tratamento anterior; VT pacientes virgens de tratamento; G geral; H isoniazida; R rifampicina; S estreptomicina; E etambutol.

2.3.4. Transmissão nosocomial da tuberculose

A transmissão nosocomial de TB é conhecida há décadas. Os fatores associados ao aumento desta transmissão nos últimos tempos são: prevalência de doentes infectados pelo HIV; presença de cepas de *M.tb* resistentes aos fármacos; doença em pacientes que sejam disseminadores eficientes; falta de equipamentos ou locais apropriados para isolamento respiratório; falta de suspeita clínica e/ou de instituição precoce de tratamento; demora na identificação laboratorial de cepas resistentes; e procedimentos ineficientes de isolamento respiratório de pacientes disseminadores (MCGOWAN JR, 1995).

Com o surgimento e aprimoramento das técnicas de biologia molecular, a comprovação da transmissão nosocomial deu-se de forma inquestionável, na maior parte das vezes, a partir da caracterização de surtos. Além dos surtos descritos nos EUA, que foram um marco na história recente da TB, uma série de outras publicações demonstrou a transmissão nosocomial em vários países, com realidades epidemiológicas diferentes. Estes relatos incluem hospitais com diversos perfis de atendimento e contaminação de diferentes populações.

Surto nosocomial em unidade pediátrica foi relatado por MELLADO et al. (1996), em Madrid (Espanha), em 1995. Os autores observaram: a) contaminação de quatro crianças em fase avançada de imunossupressão pelo HIV; b) alta infecciosidade, apesar de rígidas medidas de isolamento respiratório.

Investigação de infecção latente foi realizada a partir da documentação de um caso de uma criança com TB, internada em um hospital infantil de Nova Iorque, cuja mãe também era bacilífera, demonstrando conversão da PT em 6,7% dos pacientes e 1,9% dos profissionais de

saúde. Os autores ressaltam os relatos de nove episódios documentados de transmissão de *M.tb* em hospitais pediátricos, entre 1986 e 2003, cinco deles tendo como provável caso índice os adultos acompanhantes ou visitantes de crianças internadas (LEE et al., 2005).

Em um hospital em Sidney, Austrália, país de baixa prevalência de infecção por *M.tb*, foram acompanhados 89 pacientes freqüentadores de uma unidade de “leito- dia” para tratamento de AIDS, expostos a um caso índice de TB. Três deles desenvolveram tuberculose causada por cepa idêntica àquela isolada do caso índice (COULDWELL et al., 1996).

Em 1995, em Londres, ocorreu o primeiro surto nosocomial de MDR TB da Inglaterra. MDR TB era rara (menor que 0,1%, entre 1982 e 1991) nesta região. Foram contaminadas oito pessoas a partir de um caso índice. A taxa de adoecimento foi de 80% entre pessoas com maior risco de exposição, e a média de tempo para progressão para doença ativa foi de oito semanas (EASTERBROOK et al., 1996). O caso índice e dois contatos evoluíram para óbito, mesmo com a instituição de terapia específica. Medidas de controle da transmissão nosocomial foram revistas ou instituídas a partir da documentação do surto confirmado por RFLP (BREATHNACH et al., 1998).

Entre 1992 e 1994, em estudo realizado na França, a análise de DNA “*fingerprint*” em 66 cepas de *M.tb* demonstrou dois casos de similaridade entre doentes que foram internados simultaneamente num mesmo hospital (SCHWOBEL et al., 1996).

RIVERO et al. (1996) relataram 13 casos de TB-MDR associados à infecção pelo HIV na Andaluzia (Espanha). Onze desses pacientes tiveram internação em hospitais até seis meses antes do diagnóstico, considerado pelos autores como um dos fatores associados à transmissão nosocomial. Somente dois desses pacientes permaneciam vivos após cinco meses de diagnóstico.

Entre 1991 e 1995, 116 casos de TB-MDR foram identificados em dois hospitais em Milão (85 no hospital A e 31 no hospital B), sendo que um único paciente infectado no hospital A introduziu a cepa no hospital B. Na época, foi o maior surto nosocomial documentado na Europa, confirmado por “*fingerprint*” (MORO et al., 1998).

Na década de 90, entre os países em desenvolvimento, foi descrito o maior surto nosocomial, em Buenos Aires, Argentina, no Hospital Muñiz. Foram estudados um total de 162 casos, entre 1992 e 1995. A letalidade foi elevada (90%) e 84% das cepas de *M.tb* isoladas dos pacientes apresentaram características genotípicas idênticas em estudo do “DNA *fingerprint*”, confirmando, pela primeira vez, neste país, a transmissão nosocomial (GONZALES MONTANER et al., 1996).

Também em Buenos Aires, em outro relato, por meio de análise de “DNA *fingerprint*” em 28 cepas isoladas de pacientes atendidos no Hospital Dr. A. Centrágulo, foi constatado que havia total similaridade em 10 delas, sugerindo transmissão nosocomial (MORILLO et al., 1996).

Ainda na Argentina, em Rosário, outro estudo comprovou a transmissão hospitalar de uma mesma cepa entre sete casos associados à infecção pelo HIV, que estiveram internados numa mesma enfermaria, entre junho e dezembro de 1994. Além disto, a análise de isolados de *M. tb* de oito pacientes com tuberculose, referida como de forma crônica, sem infecção pelo HIV e sem evidência de contato extra – hospitalar, demonstrou que dois estavam infectados por uma mesma cepa, e outros quatro por outra. A cepa de *M.tb* que infectava estes quatro pacientes era geneticamente semelhante àquela detectada entre os pacientes com infecção pelo HIV. Os autores especulam que um ancestral comum a ambas pudesse estar instalado no ambiente hospitalar muito antes da identificação deste surto estudado em 1994 (AITA et al., 1996).

Em estudo subsequente, foi analisada a ocorrência de TB-MDR primária entre pacientes HIV negativos durante uma década (1991 a 2000), em Buenos Aires, Argentina. Ficou confirmada uma tendência ascendente da TB-MDR nestes pacientes ao longo da década ($p=0.0033$). A exposição nosocomial aumentou em duas vezes e meia o risco de aquisição de MDR inicial, e a emergência da TB entre pacientes HIV negativos possivelmente fora decorrente dos surtos nosocomiais descritos entre pacientes com AIDS (PALMERO, 2003).

Elevada frequência (35%) de subtipo Beijing foi detectada entre os isolados de *M. tb* em pacientes MDR ($n=129$) atendidos em hospital terciário de Mumbai, Índia. Este subtipo tem sido associado a maior transmissibilidade e à resistência aos fármacos antiTB e é mais prevalente no sudeste asiático (ALMEIDA et al., 2005).

Em Arkansas, EUA, por meio de técnicas de biologia molecular e investigação de viragem da PT, foi observado grande expansão de infecção e doença, a partir de um caso índice em uma casa de repouso. A partir deste primeiro sítio foram contaminados indivíduos residentes numa segunda casa de repouso, num hospital e na comunidade. Neste estudo, confirmou-se a importância do monitoramento de surtos de TB e de TB-MDR em ambientes hospitalares, pois é elevada a disseminação de tais isolados para a comunidade (IJAZ, 2002). Disseminação de cepas resistentes também tem sido documentada em estudos que envolvem biologia molecular em prisões e na comunidade, na Rússia (DROBNIEWSKI, 2007).

Nos primeiros 53 casos relatados no surto de XDR, na África do Sul, todos eram HIV positivos; a mediana de sobrevida foi de 16 dias, com 98% de letalidade; a maior parte nunca havia sido tratado para tuberculose; 67% foram hospitalizados e 2 eram profissionais de saúde o que, levando-se em consideração as condições de biossegurança dos hospitais, sugere fortemente

que a transmissão nosocomial foi o potencializador da epidemia (BASU et al., 2007). Com a introdução de um modelo matemático, os autores estimam que, se nenhuma intervenção para evitar a transmissão nosocomial for feita, cerca de 1300 casos de XDR TB ocorrerão até 2012, na região de Tugela Ferry, sendo que a metade destes casos será de transmissão nosocomial.

Provavelmente a disseminação de cepas de MTB em ambiente hospitalar é subestimada, principalmente em locais de alta prevalência de TB e/ou TB MR. As técnicas de biologia molecular que viabilizaram a comprovação de surtos não são largamente disponíveis, e o monitoramento de possíveis transmissões nosocomiais é especialmente difícil, levando-se em consideração os períodos de latência e transmissibilidade da doença.

2.3.5. Tuberculose e profissionais de saúde

Os profissionais de saúde têm um risco até 10 vezes maior de contrair TB que a população em geral (MCGOWAN JR, 1995).

UETA et al. (1994) demonstraram um aumento significativo de células T γ/δ no sangue periférico de profissionais de saúde que trabalhavam diretamente com tuberculose. Este aumento também era verificado em contatos domiciliares saudáveis. Já em paciente com tuberculose ativa, observou-se baixa concentração destas mesmas células implicadas na resposta imune do hospedeiro à TB.

Nos EUA, no início da década de 90, pelo menos 20 profissionais de saúde foram infectados por MDR TB em ambiente hospitalar e 9 deles morreram. Em inquérito realizado em 1992, um em cada 8 hospitais dos EUA relatou a presença de, pelo menos, um profissional de saúde que adquiriu tuberculose em ambiente hospitalar naquele ano. Também em 1992, num

estudo realizado em 359 hospitais nos EUA, foi demonstrada uma taxa de conversão anual à PT em 0,62% dos profissionais estudados. Foram identificados como profissionais de maior risco: enfermeiros, patologistas, laboratoristas e especialistas em problemas pulmonares (MCGOWAN JR, 1995).

Em Chicago, EUA, KENYON et al. (1996) demonstraram a contaminação de cinco pacientes, a partir de um caso índice de paciente infectado por HIV e MDR TB em ambiente hospitalar. Um dos contaminados era profissional de saúde, e todos tinham sorologia positiva para HIV.

Entre 1991 e 1995, 47 pacientes e um profissional de saúde tiveram diagnóstico de TB-MDR, em um Hospital de referência para tratamento de AIDS em Madrid, Espanha. Todos tinham infecção pelo HIV, e 98% deles tinham falecido quando o estudo retrospectivo foi feito, em janeiro de 1995. De 12 amostras analisadas por “DNA *fingerprint*”, 11 eram semelhantes (HERRERA et al., 1996).

Em hospital universitário de Istambul, Turquia, a análise de TB entre profissionais de saúde, entre 1991 e 2000, demonstrou o adoecimento de 31 deles, com uma taxa de incidência de 96 por 100.000 (risco relativo 2,71), enquanto a taxa de incidência de TB no país era de 35,4 por 100 000 (CUHADAROGLU et al., 2002).

No norte da Índia, a análise de um período de 10 anos (1992 a 2001) da incidência de TB entre profissionais de saúde, em um hospital geral, demonstrou que 125 profissionais tiveram o diagnóstico da doença, que o desenvolvimento de TB extrapulmonar foi maior do que na população em geral, que a categoria profissional mais atingida foi a de enfermeiros, e que

indícios de surtos foram detectados com a possível transmissão entre profissionais de um mesmo grupo (GOPINATH et al., 2004).

Na Estônia, uma taxa de incidência de TB de 91/100 000 foi encontrada entre profissionais de saúde, sendo 1,5 a 3,0 vezes maior que na população em geral. Em hospital de doenças pulmonares esta taxa chegou a ser de 30 a 90 vezes maior. Dos 49 casos confirmados por cultura, a resistência aos fármacos antiTB foi detectada em 49%, com 38% de TB-MDR (KRÜÜNER et al., 2001).

Em hospital geral no Rio de Janeiro, BOECHAT et al. (1996) investigaram a prevalência de reatividade à PT, entre profissionais de saúde. Constataram que 43% dos investigados tinham PT não reatora, estando portanto sob maior risco de infecção por TB adquirida em ambiente hospitalar. Os fatores associados à reatividade à PT foram: idade acima de 29 anos, renda familiar mensal abaixo de quatro salários mínimos, tratamento prévio de TB, e nível de escolaridade de até oito anos.

No mesmo hospital, MUZY DE SOUZA et al. (1998) verificaram a conversão da PT entre 351 profissionais de saúde. Concluíram que a taxa anual de adoecimento foi de 11% (proporção de conversão da PT em um ano, na amostra estudada), bem maior que aquela estimada na população geral do Rio de Janeiro (1%). A taxa de conversão foi maior entre pessoal de enfermagem, médicos e técnicos de laboratórios.

Em investigação realizada a partir de fichas do serviço de perícias médicas da Universidade Federal Fluminense constatou-se que, em 6 anos, 34 casos de TB ocorreram entre os funcionários da universidade, 30 deles em profissionais que trabalhavam no hospital, que não apresentava, a época, medidas adequadas para o controle da TB nosocomial (VILTE et al., 2005).

No Brasil, uma avaliação multicêntrica de verificação de conversão da PT entre profissionais de saúde demonstrou uma taxa inicial de reatividade à PT de 63,1%, e uma taxa de conversão de 10,7 por 1000 pessoas-mês. Associaram de forma independente com a conversão da PT, ser empregado do hospital, vacinação recente com BCG, exposição hospitalar a pacientes com TB e ser enfermeiro. Hospitais sem medidas de controle de TB tiveram uma maior taxa de conversão da PT (16 *versus* 7,8/1000 p-m, P 0,001) (ROTH et al., 2005).

Em 2006, JOSHI et al. (2006), relataram uma revisão sistemática de 42 artigos da literatura médica, a respeito de infecção por TB entre profissionais de saúde, em países em desenvolvimento (“*low and midle income countries*”). A partir desta revisão, ficou confirmado que, de fato, é elevado o risco destes profissionais adquirirem TB infecção e TB doença. A prevalência de infecção latente por TB entre os profissionais de saúde foi de 54% (variando de 33 a 79%); a estimativa de risco anual de TB latente variou de 0,5% a 14,3%; e a taxa de adoecimento anual foi de 69 a 5780 por 100 000. O risco atribuído a profissionais de saúde, em comparação com a população em geral, foi de 25 a 5361 por 100 000 por ano. Riscos maiores foram detectados a partir de diferenças de locais de trabalho (maiores em locais de internação de pacientes com TB, laboratórios, medicina interna e emergência) e atuação profissional (maiores entre técnicos de radiologia, atendimento direto ao paciente, enfermeiros, atendentes e funcionários administrativos de enfermagem e paramédicos).

A transmissão nosocomial da TB e, em especial, a contaminação de profissionais de saúde com a doença, é um crescente desafio, especialmente se levados em consideração os frequentes relatos de disseminação ou simplesmente de circulação de cepas resistentes nestas instituições.

2.3.6. Medidas de controle da tuberculose em ambiente hospitalar

Medidas de controle da TB foram preconizadas pelos CDC, em 1990, e revisadas em 1994 (CDC, 1994). Foram implantadas com o objetivo de diminuir a transmissão intra-hospitalar e o seu sucesso em instituições dos EUA auxiliou, sobremaneira, o controle da TB nos grandes centros urbanos. Num hospital geral, essas recomendações incluem:

- (1) Criação de comissão especial responsável por este controle.
- (2) Plano de ação revisado periodicamente.
- (3) Identificação, avaliação e tratamento precoce de pacientes com tuberculose em atividade.
- (4) Controle ambiental (ventilação, filtros HEPA, radiação ultra-violeta).
- (5) Proteção respiratória.
- (6) Educação continuada.
- (7) Integração com órgãos de Saúde Pública (Programas de Controle de TB).

BLUMBERG et al. (1995) analisaram a eficácia da introdução de tais medidas em ambiente hospitalar, em Atlanta, Georgia (EUA). Confirmaram sua eficácia por meio da verificação da diminuição de número de casos ocorridos em pessoas expostas, e da quantidade de viragem da PT entre profissionais de saúde. Os autores sugeriram, ainda, que as medidas administrativas apresentavam um papel importante nesta eficácia devendo, portanto, corresponder às primeiras modificações implantadas, quando da implantação de medidas de controle.

Considerando a relevância das medidas administrativas para o controle nosocomial da TB, também em Atlanta, EUA, num hospital geral universitário foi realizado uma interessante investigação, comparando três períodos com internação de pacientes com suspeita de TB. Após a instalação de uma unidade de isolamento respiratório no hospital onde trabalhavam pessoal treinado e sensibilizado para importância de rapidamente descartar a possibilidade de TB entre os suspeitos, foi observada uma significativa redução do tempo de internação destes pacientes de 5 dias, em média, para 3 dias ($p < 0.0001$). Com isto, o autor demonstrou que concentrar esforços e investimentos em setores e equipes voltados para descartar TB entre os suspeitos, em última instância, significa diminuição de custos com a diminuição do período de internação (LEONARD et al., 2006).

Uma discussão relevante passou a existir nos hospitais que iniciaram atividades de controle de TB, consistindo na identificação e condução de pacientes suspeitos de TB ativa. As perguntas a serem respondidas eram: quem deveria ir para o isolamento respiratório? qual investigação seria mais apropriada, no sentido de descartar TB com eficiência? Como a falta de critérios consensuais poderia atrasar a internação de pacientes com TB ativa em isolamento, ou na desnecessária indicação do mesmo, WISNIVESKY et al. (2005) propuseram um modelo de estudo para a melhor condução de isolamento dos pacientes suspeitos de TB. Inicialmente, foi realizado um estudo, tipo caso controle, para identificar achados clínicos e radiológicos associados à presença de TB ativa. Em seguida, foi utilizada uma árvore de decisão que incluía: história de exposição à TB; perda de peso $> 10\%$; sudorese noturna > 3 semanas; astenia > 3 semanas; febre persistente; relato de PT anterior; dispnéia; imagem radiológica de ápice direito. Na aplicação do modelo na população deste hospital, foi obtida uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 46%. É interessante considerar que o modelo foi validado em uma população

em que 70% dos investigados eram HIV positivos, o que pode ter influenciado os resultados de especificidade, já que esta população possui usualmente peculiaridades na apresentação clínica que a diferenciam dos HIV negativos.

Em hospital universitário de San Diego, EUA, existia um programa de controle de TB desde 1971. Com o objetivo de verificar a efetividade do programa, entre 1993 e 1995, observou-se uma taxa de conversão da PT de 0.6%. Um achado interessante foi a baixa adesão dos profissionais de saúde com indicação de quimioprofilaxia (48%) (LOBUE & CATANZARO, 1998).

Após surto nosocomial, ocorrido entre 1988 e 1990, no Jackson Memorial Hospital, de Miami, EUA, as medidas de controle foram implantadas conforme as recomendações dos CDC. Após a instituição das medidas, nenhum caso de MDR-TB foi detectado em outros pacientes ou em profissionais de saúde, a partir de um caso índice. Além disto, a viragem da PT entre profissionais de saúde caiu de 28% para zero, o que demonstrou a eficácia das medidas adotadas (WENGER et al., 1995).

FELLA et al. (1995) demonstraram uma dramática redução da conversão da PT entre profissionais de saúde, de 20,7% para 5,8%, após a introdução das medidas preconizadas pelos CDC, incluindo a instalação de filtros HEPA. O Hospital gastou neste período cerca de \$ 300 000 dólares para se adequar aos procedimentos preconizados.

BEHRMAN & SHOFR (1998) também demonstraram que a taxa de conversão entre profissionais de saúde de um hospital na Filadélfia, EUA, era 5,9 vezes maior do que entre outros empregados do hospital, passando a zero após a implantação das medidas de controle preconizadas pelos CDC.

Na Bélgica, em 1997, observou-se que não foram implantadas de modo uniforme as medidas necessárias para o controle da TB nos hospitais. O isolamento dos pacientes com TB e dos suspeitos não eram realizados pela totalidade dos hospitais. Em seis hospitais, pacientes com TB e HIV internavam no mesmo setor. Somente 24% das máscaras utilizadas para áreas de isolamento eram adequadas. Alguns centros adotaram medidas desnecessárias, como louças descartáveis e intensificação da limpeza dos quartos. Altas taxas de conversão da PT foram verificadas, em locais com grande admissão de pacientes com TB (RONVEAUX et al., 1997).

Na Tailândia, foi realizado um estudo prospectivo com profissionais de saúde de um hospital, incluindo a realização anual da PT “*screening*” para TB ativa, em paralelo com a adoção de medidas de controle. O número de casos de TB diagnosticados no hospital aumentou de 102 casos, em 1990, para 356, em 1999. A taxa de conversão da PT foi de 9,3 por 100 pessoas-ano, entre 1995 e 1997, mas caiu de forma significativa em 1999 (2,2 pessoas ano). Profissionais de saúde testados pela primeira vez, em até 12 meses de admissão, tiveram maior taxa de conversão do que os que já tinham maior tempo de serviço. O declínio da taxa de conversão é atribuído às medidas de controle adotadas em conjunto, em 1996: administrativas, de engenharia e de proteção individual (YANAI et al., 2003).

Numa investigação realizada entre hospitais da Inglaterra, em 2000, observou-se que, apesar da existência de recomendações nacionais para o controle da TB em ambiente hospitalar, a maior parte das unidades hospitalares falhara na implantação / implementação de tais medidas. Somente 35% dos isolamentos tinham pressão negativa; pacientes freqüentemente saíam do isolamento por razões não médicas (fumar, fazer compras...); e a proteção individual para profissionais e visitantes não eram eficazes. Na discussão, o autor chama a atenção que a maior

parte destas medidas não são caras, mas requerem uma permanente vigilância (WIGGAM & HAYWARD, 2000).

IWATA et al. (2002) analisam as causas da falha da implementação de isolamento respiratório. Para tanto, desenvolvem uma revisão dos casos de TB ativa internados em um hospital de 900 leitos que, voluntariamente, participou do estudo onde foram analisados, retrospectivamente, 173 casos de TB admitidos entre 1995 e 1999. Dentre eles, 106 com forma pulmonar, com a baciloscopia de escarro positiva em 82 desses casos, mas 24% deles não foram apropriadamente colocados em isolamento. Todos os pacientes que não foram colocados em isolamento tinham pelo menos uma característica preditiva de TB ativa. Os autores sugerem que quase a totalidade das falhas de isolamento poderiam ser evitadas com a realização de uma coleta cuidadosa de história, de exame físico e análise padronizada da radiografia de tórax procurando sinais e sintomas classicamente relacionados à TB.

O departamento de veteranos dos EUA administra uma grande rede de assistência médica, que inclui 176 hospitais e 4 unidades ambulatoriais gratuitas, com 2,86 milhões de pessoas assistidas anualmente. Eles desenvolveram um programa centralizado para o controle da TB, com a possibilidade de flexibilização local na sua implementação. Após sua introdução, houve uma significativa diminuição do número de casos de TB notificados por estas instituições, com uma diferença estatisticamente significativa da diminuição encontrada nos EUA, como um todo ($p < 0.0001$). A ocorrência de TB-MDR também foi reduzida de forma significativa no mesmo período. Em uma interessante discussão, o artigo aponta a dificuldade do sistema de saúde em responder às mudanças que afetam a prática cotidiana e em aferir as consequências de decisões corporativas, muitas vezes voltadas para custos. Diante do ressurgimento da TB, e do aumento de casos de TB-MDR, particularmente entre pacientes HIV positivos, esta instituição tomou a

decisão de permitir mudanças nas recomendações centralizadas, no financiamento e nas decisões políticas, ao mesmo tempo encorajando adaptações e flexibilizações locais. Os autores atribuem o sucesso do programa à organização do sistema de acordo com a realidade local, ao contrário de outras instituições de saúde, provavelmente com menor organização (ROSELLE et al., 2000).

DE COCK, GRANT & PORTER (1995) preconizam ações de saúde a serem adotadas em países em desenvolvimento. Essas ações seriam divididas em três categorias:

- 1) Elevada prioridade: implantação de terapia supervisionada; integração entre os serviços de TB e HIV/AIDS; melhoria dos exames bacteriológicos de escarro; avaliação de fluxogramas para tratamento de pacientes com baciloscopia negativa; inquérito de resistência às drogas antiTB; e controle de transmissão nosocomial.
- 2) Prioritário: detectar causas de aumento da mortalidade entre pacientes co-infectados com HIV; profilaxia para TB; profilaxia para outras doenças oportunistas.
- 3) Outras prioridades: vacinação com BCG, TB em crianças; e estudos de transmissão utilizando-se RFLP.

Nos EUA, os técnicos dos CDC incluíram, desde 1994, como recomendação a utilização de máscaras N95 para profissionais de saúde, em quartos de isolamento. Um grupo da Universidade de Virgínia trabalhou em associação com um hospital, entre 1979 e 1987. Neste período eles investigaram profissionais de saúde que passaram por este hospital, onde os pacientes com TB eram internados em quartos de isolamento com pressão negativa e radiação ultravioleta. Médicos utilizaram máscaras cirúrgicas (simples) quando na entrada nos quartos de isolamento. Nenhuma conversão da PT foi verificada. Com isto, os autores sugeriram que a

utilização de máscaras N95 não traria proteção adicional com uma maior relação custo-efetividade (JERNIGAN et al., 1994).

Em nosso meio, observa-se a baixa utilização de medidas ideais para o controle da TB hospitalar nas várias instituições. RESENDE et al. (2005) realizaram um estudo retrospectivo, em hospital universitário de Campinas, São Paulo, com o objetivo de avaliar alguns indicadores relacionados ao maior risco de transmissão nosocomial de TB. Entre janeiro de 1997 e setembro de 1999, foram analisados 63 pacientes. A suspeita de TB estava presente na admissão em 42 (66,7%), e 40 (63,5%) deles foram admitidos pelo pronto-socorro. O intervalo entre a admissão e a coleta de escarro foi superior a 12 horas, em 27,5% dos admitidos no pronto-socorro, e em 30,4% dos internados diretamente em enfermarias. Trinta e um pacientes (49,2%) tiveram retardo no isolamento respiratório, estando este retardo associado à ausência de suspeita de TB na admissão, e carga bacilar mais baixa no escarro. O intervalo entre a coleta do escarro e o início de tratamento foi superior a 24 horas, em 15,9% dos casos.

BRITO et al. (1998), por meio de vigilância de casos de TB atendidos no Hospital Universitário Pedro Ernesto, no Rio de Janeiro, demonstram, em um período de 20 meses, o potencial risco de infecção hospitalar nesta unidade. Neste período, 95 pacientes foram internados e tiveram TB diagnosticada por meio de exames microbiológicos. O tempo de internação variou entre 1 e 60 dias (média 19 dias); o tempo decorrido do dia da internação até a primeira baciloscopia positiva foi de 1 a 55 dias (média 9 dias) e 80% deles tinham sintomas respiratórios no momento da internação. A maior parte dos pacientes foi internada em clínicas sem isolamento respiratório, principalmente Clínica Médica e Pneumologia.

FROES et al. (2003) mostraram, em investigação feita dos casos de TB diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais, que o tempo decorrido entre o diagnóstico e a instituição de terapia neste grupo foi em média de 11,4 dias nos pacientes bacilíferos.

No Brasil, a Assessoria de Pneumologia Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro publicou, em 2000, o documento “Recomendações para o Controle da Tuberculose em Hospitais Gerais”, com o objetivo de suprir uma lacuna no que diz respeito à normatização sobre o tema em nosso país (BRITO et al., 2003). Contudo, observa-se baixa adesão às recomendações, mesmo em hospitais de gestão estadual.

Observamos que as medidas de controle têm efetividade quando corretamente, e constantemente, empregadas. Entretanto, a adesão a tais medidas deixa a desejar, o que faz com que a tuberculose hospitalar ganhe uma dimensão de importância redobrada. Nestes sítios, a disseminação da doença é amplificada, colocando em risco todos que aí circulam, em especial profissionais de saúde e pacientes com maior vulnerabilidade.

2.3.7. Epidemiologia hospitalar

O controle de infecções como uma disciplina formal surgiu nos EUA, na década de 1950, incorporando, ao longo dos anos, princípios da epidemiologia e análise estatística, e tornando-se uma das facetas de uma disciplina mais extensa, a epidemiologia hospitalar. A primeira função do controle de infecção é reduzir o risco de infecções adquiridas em ambiente hospitalar, para proteger pacientes, profissionais, estudantes e visitantes (EDMOND & WENZEL, 2000).

As funções de um programa de epidemiologia hospitalar variam para cada instituição mas, em geral, dividem-se em vigilância, investigação de surtos, educação, saúde dos

trabalhadores, monitoramento e gerenciamento do uso de antimicrobianos, desenvolvimento de políticas e programas locais de controle de infecção, avaliação de novos produtos, pesquisas, e, em alguns casos, programas de qualidade hospitalar (EDMOND & WENZEL, 2000).

As orientações para minimizar o risco de infecção no ambiente hospitalar são muito bem estabelecidas, não somente no que diz respeito a medidas de limpeza, esterilização, anti-sepsia e assepsia mas, também, com relação aos procedimentos que devem regular as ações de todos os profissionais de saúde diante de casos suspeitos ou comprovados de determinados grupos de doenças.

As precauções padrão, ou universais, devem ser adotadas por todo profissional de saúde no trato com quaisquer pacientes, variando de acordo com cada procedimento. Mais três grupos de ações, com base na forma de transmissão das várias doenças, são identificados: precauções de transmissão por gotículas, de contato e aérea (EDMOND & WENZEL, 2000).

A TB pulmonar ou laríngea, junto com o sarampo e varicela zoster faz parte do grupo de doenças que necessitam dos procedimentos de precauções para transmissão aérea. Classicamente, estas medidas devem ser implementadas empiricamente para pacientes com exantema vesicular (varicela zoster), e para pacientes com febre, tosse e infiltrado em lobo superior, em indivíduo HIV negativo, ou com qualquer imagem pulmonar entre os pacientes HIV positivos (EDMOND & WENZEL, 2000). Consistem em permanência do paciente em quarto privativo, com pressão negativa com troca do ar ambiente de mais de seis vezes por hora, porta fechada e uso de máscaras que filtrem partículas de 1µm, com uma eficácia de pelo menos 95% (N95), para todo pessoal que entre neste ambiente.

Por definição, infecção hospitalar é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação, ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou

procedimentos hospitalares (MS, 1998). É importante levarmos em consideração o período de incubação de cada uma das possíveis doenças infecciosas, para assim classificá-las como hospitalar ou não. Por seu caráter endêmico em nosso meio, e por ter período de incubação pouco definido, a associação entre internação e desenvolvimento da tuberculose nem sempre é possível.

Pelas características fisiopatogênicas da TB, determinar que a infecção possa ter sido adquirida em ambiente hospitalar não era fácil antes do desenvolvimento das técnicas de biologia molecular. Mesmo após uma série de evidências, ainda existem autores que subestimam o risco aumentado de infecção por TB entre profissionais de saúde, em locais de alta prevalência da doença (VAN GORKOM, 1999).

A necessidade de prevenir riscos de infecções hospitalares e de controlar custos cria a necessidade de uma nova visão de epidemiologia hospitalar, que não é exclusivamente ditada pelos achados relacionados à tuberculose, mas tem nesta doença um de seus principais problemas. A criação e a administração de programas de epidemiologia hospitalar devem incluir medidas voltadas para controle de infecção, qualidade dos procedimentos, saúde do trabalhador, ocupações de risco e procedimentos clínicos e microbiológicos (SIMMONS, 1996).

No Brasil, desde 1992, existe a obrigatoriedade da implantação de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), atualmente regida pela portaria do 2616/98, do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998). Apesar de implantadas, muitas CCIH não implementaram medidas fundamentais para sua atuação.

No que diz respeito às unidades de vigilância epidemiológica hospitalar, estas não são obrigatórias. Em 2004, uma portaria do Ministério da Saúde criou o Subssistema Nacional de Vigilância Hospitalar, que propõe, mas não torna obrigatório, o subsistema e delimita

competências para os hospitais, municípios, estados e união (BRASIL, 2004,). No estado do Rio de Janeiro, em iniciativa pioneira, foi criado o Núcleo de Vigilância Hospitalar, que já está implantado em toda rede de hospitais de gestão estadual, que engloba as CCIH, Comissão de Óbitos, Vigilância Epidemiológica e Comissão de Revisão de Prontuário (RIO DE JANEIRO, 2002) e que pode ser um grande aliado na implementação de ações de controle da TB em unidades hospitalares.

ESCOSTEGUY & MEDRONHO (2008) ressaltam a complexidade da participação dos hospitais no SUS, atendendo um grande volume de pacientes, envolvendo grandes recursos e acumulando dados sem transformá-los em informações que possam subsidiar tomadas de decisão. Ressaltam, ainda, que na implementação de tais unidades alguns aspectos devem ser destacados, entre eles, a necessidade de equipes multidisciplinares, a importância de sistemas de informação em saúde, atividades de planejamento, assessoria, monitoramento e avaliação, dando um papel central à epidemiologia.

Levando-se em consideração estas funções, e as necessidades que envolvem o controle da tuberculose em instituições hospitalares, o adequado funcionamento destas unidades poderiam contribuir sobremaneira para o controle da TB nestes sítios.

OBJETIVOS

Entre as cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, pretende-se:

- verificar a ocorrência de resistência inicial e adquirida;
- verificar a ocorrência de multirresistência inicial e adquirida;
- identificar fatores associados à ocorrência de resistência ou multirresistência inicial e adquirida.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Modelo de Estudo :

Estudo descritivo-analítico, transversal, tipo inquérito, realizado entre os anos de 2004 a 2006, com duração de 12 meses em cada hospital participante, períodos estes nem sempre concorrentes por inviabilidade operacional.

4.2. População de referência:

Pacientes com TB ativa atendidos em hospitais em grandes metrópoles, de países em desenvolvimento.

4.3. População de estudo:

Pacientes com TB ativa, atendidos em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

4.3.1. Critério de inclusão:

Foram selecionados todos os pacientes com cultura positiva para *Mycobacterium sp* isoladas durante o período do estudo.

4.3.2. Critérios de exclusão:

Foram excluídos os pacientes:

- a) quando houve contaminação do material de cultura;
- b) com identificação de micobactéria não tuberculosa;

- c) por ausência de dados no prontuário e/ou impossibilidade de contato com o paciente, não permitindo o preenchimento mínimo de dados de identificação, clínicos e/ou epidemiológicos e/ou assinatura de termo de consentimento livre esclarecido;
- d) por problemas técnicos que inviabilizasse o teste de sensibilidade aos fármacos antiTB.

4.3.3. Participantes do Estudo:

Pacientes que preencheram os critérios de inclusão em seis hospitais do Estado do Rio de Janeiro.

4.4. Idealização científica e operacional do projeto:

Investigações realizadas no HUCFF (HOFFER et al, 1998), no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) (BRITO et al, 2004), e relatos da literatura internacional (HARROW et al., 1998; MENDOZA et al., 1997; ROMERO et al., 1998) sugeriam que o problema da tuberculose resistente em ambiente hospitalar poderia estar subestimado ou pouco identificado. Assim, no ano de 2000, sob a coordenação de Kritski, foi realizada uma série de reuniões com o objetivo de sensibilizar vários hospitais públicos da importância da produção de investigações científicas (pesquisas operacionais) a respeito da tuberculose em ambiente hospitalar em nosso meio. Era o início da construção da parceria.

Além dos hospitais arrolados no projeto final, foram efetuados contatos com hospitais gerais com unidades de emergência, como o Hospital Estadual Azevedo Lima e o Hospital Municipal Souza Aguiar, além de hospitais infantis como o Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira e o Hospital Infantil Jesus. O Hospital Universitário Pedro Ernesto participou de todas as etapas de viabilização do projeto, recebeu inclusive investimentos financeiros no

laboratório em equipamentos, insumos e pessoal. Por diferentes motivações que inviabilizaram a operacionalização do projeto em cada um destes hospitais, não foi possível incluí-los na execução final do projeto.

4.5. Locais de desenvolvimento do estudo¹:

4.5.1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF):

Hospital geral terciário, localizado na Ilha do Fundão, dentro do campus universitário da Universidade do Federal do Rio de Janeiro, no município do Rio de Janeiro. Não possui porta de entrada para demanda espontânea, sendo o atendimento de emergência restrito a pacientes em acompanhamento no hospital. A inclusão de pacientes para acompanhamento ambulatorial faz-se através de referência de unidades de menor complexidade.

No período do estudo, 26 clínicas ou serviços especializados funcionavam no hospital para internação em 494 leitos ativos. Foram realizadas 16.800 internações no período de um ano. Nas 26 clínicas ou serviços que desenvolvem atendimento ambulatorial foram realizadas cerca de 250.000 consultas no período. Os serviços de Pneumologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) foram responsáveis por 200 e 450 internações neste período, respectivamente. Foram realizados 13.000 atendimentos ambulatoriais na Pneumologia e 7.500 no setor de DIP.

Existem 12 leitos de isolamento respiratório com pressão negativa no hospital distribuídos da seguinte forma: 4 na Pneumologia, 4 no setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias, 4 na Clínica Médica e 1 no Serviço de Terapia Intensiva. O hospital possui um Programa de Controle da Tuberculose Hospitalar (PCTH) que funciona desde 06 de outubro de 1998. Este setor é

¹ Informações a respeito da estrutura e serviços de cada hospital foram obtidas pelos coordenadores locais do projeto junto aos setores administrativos dos respectivos hospitais.

responsável por ações que envolvem a assistência e controle da TB no hospital realizando quimioprofilaxia, diagnóstico, tratamento (supervisão da tomada de medicamentos para pacientes que preenchem um critério estabelecido localmente), controle de contatos e acompanhamento do paciente, mesmo diagnosticados em outras clínicas. Além disso, promove a vigilância dos casos suspeitos no hospital controlando a utilização de leitos de isolamento. Notifica, utiliza o livro de registro e faz encerramento de casos. Outros instrumentos de programa de controle de TB como livro de registro para a detecção de casos, notificação de quimioprofilaxia, livro de registro de baciloscopias e o programa SILTB não são utilizados. O Laboratório de Micobactérias realiza, rotineiramente, os principais exames relacionados ao diagnóstico de tuberculose, como baciloscopia, cultura, teste de sensibilidade e identificação bioquímica da espécie micobacteriana.

Também neste hospital está localizada a Unidade de Pesquisa em Tuberculose (UPT) onde são desenvolvidas pesquisas nas áreas clínica, diagnóstica, epidemiológica e operacional vinculados ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica e a outras instituições nacionais e internacionais. No HUCFF funcionou o nível central do projeto e seu laboratório foi a referência para a realização de todos os exames dos pacientes advindos do PCTH, e para a realização de cultura e teste de sensibilidade para os hospitais que não tinham a possibilidade de fazê-los em suas unidades próprias.

4.5.2. Hospital Municipal Raphael de Paula e Souza (HMRPS):

O HMRPS é um hospital da rede municipal do Rio de Janeiro localizado em Curicica, bairro da zona oeste. Tem perfil de hospital geral, mas em décadas anteriores foi referência para tratamento de tuberculose no município. Possui internação de Pneumologia, Clínica Médica (que inclui DIP), Pediatria e Clínica Cirúrgica com 104 leitos ativos na época. Possui sete clínicas para

atendimento ambulatorial com um fluxo de cerca de 75 144 atendimentos ambulatoriais/ano. Ainda hoje possui um ambulatório de acompanhamento de pacientes MDR, que foram excluídos do projeto por não representarem a demanda espontânea do hospital e por terem outra via de circulação. Há um PCTH que funciona de forma parcial. Não há vigilância dos pacientes internados suspeitos de TB, mas ações para diagnóstico, tratamento, acompanhamento, registro em livro e notificações são realizadas. Busca de faltosos é realizada por meio de envio de aerogramas e o controle de contatos não é sistematizado. Há 15 leitos de isolamento respiratório sendo 12 na Pneumologia e 3 na Clínica Médica (utilizados pela DIP, principalmente por pacientes com HIV/aids com ou sem TB). Os leitos de isolamentos não são ideais, pois apresentam quartos duplos, ausência de banheiro privativo e sem pressão negativa. Possui um laboratório de referência para realização de cultura e teste de sensibilidade para o PCT do município do Rio de Janeiro. Apesar das precárias instalações e da sobrecarga, procede à realização destes exames com qualidade reconhecida. Durante o projeto, tanto a cultura quanto o teste de sensibilidade foram realizados neste laboratório.

4.5.3. Hospital Estadual Santa Maria (HESM):

O HESM, fundado na década de cinquenta do século XX, foi projetado para ser referência para internação de pacientes com TB e cirurgia de tórax, apesar de não dispor mais do serviço de cirurgia de tórax até hoje cumpre a função de referência para TB no sistema de saúde do estado do Rio de Janeiro. De gestão estadual, recebe exclusivamente pacientes para internação hospitalar com a doença confirmada. Eventualmente, por falha do sistema de referência, o hospital recebe pacientes com outras morbidades. Possui estrutura precária para procedimentos de alta e média complexidade, com boa resolubilidade para intercorrências clínicas de baixa complexidade e indicações sociais de internação. Funcionou no período com 77 leitos ativos, internando 258

pacientes. Não há atendimento ambulatorial. Possui uma unidade de vigilância que notifica e encerra os casos. É referência estadual para internação de TB-MDR apesar de ter somente 13 leitos de isolamento respiratório que não têm condições ideais (quartos duplos, sem banheiro privativo e sem pressão negativa).

No início do processo de parceria para a realização do projeto o hospital não realizava de rotina cultura e teste de sensibilidade para *M. tb*. Por meio do projeto de pesquisa, aquisição de equipamentos e capacitações de recursos humanos foram realizadas durante o período do estudo e o laboratório passou a realizar de rotina a cultura e teste de sensibilidade (único Hospital Estadual que realiza tais procedimentos). Durante o estudo, as culturas eram realizadas na unidade e encaminhadas ao laboratório do nível central do projeto (HUCFF) onde era realizado teste de sensibilidade.

4.5.4. Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras (IEDTAP):

Localizado no município de Niterói, região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, tem gestão estadual e é um dos hospitais de referência para tratamento de pacientes com TB que necessitam de internação. Recentemente tornou-se referência para internação de pacientes com HIV/AIDS e também para acompanhamento ambulatorial de pacientes com TB-MDR residentes nos municípios de Niterói, São Gonçalo e Itaboraí.

Mantém-se com 127 leitos ativos e cerca de 336 internações/ ano, distribuídas entre 284 para TB e 52 para DIP/ AIDS. Realiza cerca de 80 consultas/ ano em pacientes com TB MDR. O ambulatório funciona na parte externa do hospital com pacientes referenciados de unidades básicas. Os pacientes com multirresistência não circulam na área interna do hospital e não foram

arrolados no presente inquérito por não representarem a população que espontaneamente procura o hospital ou é referenciada para internação.

Apesar de ser referência para internação de pacientes com TB, no hospital não é realizada a cultura e teste de sensibilidade para *M.tb*. Não há leitos de isolamento respiratório, pacientes com MDR ou com suspeita de MDR são colocados em alas mais afastadas, sem nenhuma barreira física que separe o fluxo de ar dos demais setores. A unidade de internação de HIV fica em prédio separado das alas de internação de TB, sem circulação de pacientes por áreas comuns. Quanto aos instrumentos do programa, o hospital faz notificação por meio do SINAN, não utiliza o livro de registro de casos e o laboratório preenche precariamente o livro de controle de baciloscopias (livro branco). O núcleo de Vigilância Epidemiológica, na ocasião da alta do paciente promove a referência para a unidade básica da área de residência do mesmo. As atividades ambulatoriais como supervisão da tomada de medicamentos e quimioprofilaxia não são realizadas, pois não há acompanhamento ambulatorial de pacientes com TB na unidade.

4.5.5. Hospital dos Servidores do Estado (HSE):

Hospital geral, de gestão federal localizado no bairro da Saúde, região central do município do Rio de Janeiro. Tem o perfil assistencial de hospital terciário, com procedimentos de alta complexidade. Funcionou na época do estudo com 408 leitos distribuídos em 40 clínicas ou serviços com 13509 internações/ano. O ambulatório atende cerca de 400 000 consultas/ano distribuídas em 50 clínicas. Possui 10 leitos de isolamento respiratório: um na emergência, um no CTI de adulto, um no CTI infantil, dois na Clínica Médica e seis no DIP, com pressão negativa, quarto e banheiro privativos somente no setor de DIP. O setor de epidemiologia promove ações de vigilância epidemiológica e tenta parcerias há anos para a instalação local de um Programa de

Controle de Tuberculose Hospitalar, sem sucesso. Pacientes com a TB doença são atendidos na Pneumologia, DIP e diversos setores de internação. Realiza procedimentos de diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente no PCT vinculado à Pneumologia, mas no setor não há utilização de livro de registro, controle de contatos ou busca de faltosos. Também não é feita vigilância dos casos bacilíferos no hospital. Já realizava exames de cultura para micobactéria de rotina, e com o início do projeto houve a aquisição de equipamentos, insumos e capacitações que propiciaram a realização teste de sensibilidade durante toda a execução do projeto.

4.5.6. Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC):

Hospital de referência para tratamento de doenças infecciosas e pesquisas é localizado no bairro de Manguinhos, na área do complexo da Fundação Osvaldo Cruz, a qual pertence. O estudo foi realizado neste hospital no período de janeiro a dezembro de 2005.

Possuía 22 leitos com uma média de 404 internações/ano e 35.104 consultas ambulatoriais no mesmo período. Do total de internações 19 foram referentes a Pneumologia e entre os atendimentos ambulatoriais 265 foram de pacientes com TB. Possui 4 leitos de isolamento respiratório em enfermaria e 2 leitos de isolamento respiratório em Unidade de Terapia Intensiva. Atende uma grande demanda de pacientes co-infectados com HIV. Realiza todas as ações preconizadas pelo MS para o controle da doença com exceção da supervisão da tomada de medicamentos e utiliza todos os instrumentos do programa. O laboratório realiza todos os exames para o controle da TB, incluindo cultura e teste de sensibilidade que durante a realização do estudo foram realizados no próprio local.

4.6. Resumo comparativo dos hospitais participantes do estudo

No quadro 1, a seguir, observamos as principais características e ações voltadas ao controle da tuberculose nos hospitais que participaram do estudo.

Hospital	Característica de assistência	Período do estudo	Número de leitos	Internações/ano	Consultas ambulatoriais/ano	Casos TB/ano	Leitos de Isolamento	Realiza Cultura	TSA ⁺
HUCFF	Terciário, universitário	06/05 a 05/06	494	16.800	250.000	250	12	Sim	Sim
HMRPS	Internação de baixa complexidade	06/04 a 05/05	104	2315	75144	340	15*	Sim	Sim
HESM	Referência para TB	04/05 a 03/06	77	258	0	270	13*	Sim	Não
IEDTAP	Referência para TB e HIV	09/04 a 08/05	127	336	80 (MDR)	350	0	Não	Não
HSE	Terciário	08/04 a 07/05	408	13509	400.000	200	10*	Sim	Sim
IPEC	DIP	01/05 a 12/05	22	404	35.104	128	4	Sim	Sim

* Leitos de isolamento fora de padrão. + TSA: teste de sensibilidade aos fármacos

4.7. Definição de termos:

Tuberculose atual:

1-Quadro clínico suspeito no momento da coleta do material que resultou em cultura positiva para micobactéria com pesquisa direta para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) positiva

negativa e/ou não realizada, mas com confirmação por cultura e identificação de *M. tuberculosis* (definição do Ministério da Saúde modificada).

Tuberculose anterior:

1- Quadro clínico separado do atual por período assintomático, com ou sem comprovação por exame complementar, com resposta terapêutica e alta referida em prontuário.

2- Quadro clínico com ou sem comprovação por exame complementar, com resposta terapêutica inicial e abandono referido em prontuário e confirmado em entrevista.

3-Relato do paciente de quadro clínico compatível, e tratamento com as drogas habitualmente usadas para tuberculose por um período mínimo de seis meses, recebendo alta por cura da instituição em que fazia acompanhamento separado do diagnóstico atual por período assintomático.

4-Relato do paciente de quadro clínico compatível, e tratamento com as drogas habitualmente usadas para tuberculose tendo abandonado o tratamento por período superior a 30 dias.

Exposição hospitalar: resposta positiva a pelo menos uma das perguntas de 28 a 34 do questionário MDR 1, que se referem a possível exposição hospitalar nos anos anteriores ao episódio de TB atual.

Uso abusivo de álcool – preencher o critério CAGE - resposta positiva a pelo menos duas perguntas no questionário MDR 1 (anexo 1) entre os itens 18.2 e 18.5.

Grupo de hospitais: Grupo 1 – pacientes diagnosticados nos hospitais de referência para TB (HESM e IEDTAP) e Grupo 2 – pacientes diagnosticados em outros hospitais envolvidos no inquérito HUCFF, HMRPS, HSE, IPEC

4.8. Equipe técnica:

Em cada instituição foi montada uma equipe local composta por:

1. Coordenador geral local: tinha como atribuições a viabilização político-administrativa do projeto no hospital; interlocução para assuntos operacionais mais complexos e referentes às publicações e a coordenação geral do projeto de investigação da prova tuberculínica (PT) entre os profissionais de saúde (projeto acoplado ao inquérito de resistência e realizado no mesmo período).
2. Coordenador / supervisor do inquérito de resistência: profissional com grande experiência clínica na área, responsável pela operacionalização do projeto, revisão e primeiro controle de qualidade das fichas de coleta de dados.
3. Responsável pelo preenchimento das fichas: pessoa previamente treinada encarregada de fazer a entrevista com o paciente, apresentar o termo de consentimento livre e esclarecido, além de coletar dados no prontuário e no laboratório, quando necessário.
4. Responsável técnico do laboratório: profissional com larga experiência nas técnicas padronizadas dos exames laboratoriais, que zelava pela qualidade dos mesmos.
5. Técnico de laboratório: profissional previamente capacitado nas técnicas laboratoriais, contratado para viabilizar operacionalmente as etapas do projeto no laboratório do nível local.

O nível central do projeto funcionava no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. A parte administrativa foi montada na Unidade de Pesquisa em Tuberculose (UPT) do Programa Acadêmico de TB, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. Neste espaço, foram instalados: o computador central do projeto, arquivos e documentos necessários para a operacionalização e relacionamento com os níveis locais.

A equipe do nível central consistiu em:

Coordenador geral: responsável pela viabilização político-administrativa e científica do presente projeto; coordenador geral do projeto de investigação da prova tuberculínica entre profissionais de saúde (projeto acoplado ao inquérito de resistência e realizado no mesmo período).

Coordenador operacional do nível central: responsável por viabilizar todas as etapas operacionais do projeto.

Secretário geral do projeto: responsável pela criação e manutenção do arquivo de dados, pela digitação (também realizada por dois estudantes de iniciação científica que receberam treinamento específico para tais procedimentos), pelo arquivamento, revisão de fichas e pelo relacionamento com os hospitais.

Secretário administrativo: responsável pelo gerenciamento de pagamento aos profissionais envolvidos, pela compra de insumos e material permanente, responsável pelas mesmas tarefas de toda UPT do Programa Acadêmico de TB da UFRJ

Secretário da UPT: responsável pelo relacionamento com os níveis locais, na ausência das pessoas diretamente vinculadas ao projeto.

4.9. – Planejamento inicial para a coleta de dados

Após a identificação dos hospitais participantes do projeto, foram realizadas reuniões, com o objetivo de envolver todos os coordenadores locais e equipes, para a construção dos instrumentos de investigação e logística do projeto. Nesta etapa, foram identificadas as deficiências de cada um dos laboratórios envolvidos e viabilizou-se a capacitação de recursos humanos e os investimentos em equipamentos e insumos necessários para a realização do projeto.

Os instrumentos de coleta de dados passaram por várias revisões além da construção coletiva de um instrumento de orientação para o preenchimento da ficha. Procedeu-se a um teste piloto no HUCFF, antes do início da coleta em cada um dos hospitais pelas equipes locais, com o objetivo de sanar eventuais erros de interpretação da fichas. Na própria ficha foram codificadas as respostas possíveis para a investigação de cada variável. Pilotos de utilização das fichas foram realizados em cada um dos hospitais antes do início da coleta oficial de dados.

Os recursos aprovados para o projeto pelo Ministério da Saúde, em 2001, foram disponibilizados somente em 2004. Por este motivo, houve grande rotatividade das equipes envolvidas, o que fez com que fossem necessárias várias capacitações e sensibilizações ao longo do processo.

Cultura para micobactérias foi realizada para todos os pacientes em investigação diagnóstica com solicitação de baciloscopia. Todas as culturas positivas foram submetidas a teste de sensibilidade. Estes exames foram realizados no laboratório do hospital de origem, ou em laboratório do nível central do projeto, de acordo com a capacidade de cada instituição.

Após a identificação do paciente que iria iniciar tratamento para a doença (baciloscopia positiva, ou evidência clínica - epidemiológica para tuberculose com cultura em andamento), procedeu-se à entrevista por meio de fichas padronizadas (ANEXO 1 a 7), com a apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 9), além de busca de dados no prontuário médico. A realização destes procedimentos, neste momento, permitiu, do ponto de vista operacional, a inclusão de dados para posterior análise sócio-demográfica, clínica e laboratorial de cada paciente, e análise da distribuição da resistência de acordo com as variáveis investigadas.

4.9.1. Variáveis associadas à ocorrência de resistência às drogas anti-tuberculose:

Foram investigados dados pregressos que poderiam estar associados ao desenvolvimento de maior número de casos de resistência em todos os pacientes do estudo, caracterizando a possibilidade de resistência secundária: tratamento anterior irregular ou incompleto; história prévia de tuberculose mesmo que regularmente tratada; cultura positiva após o quarto mês de tratamento (preenchimento de critério operacional de resistência) (MS,1995).

Também foram investigados dados epidemiológicos relacionados à possibilidade maior de infecção recente nos dois anos que precederam o diagnóstico atual: internação em enfermaria; permanência em prisões, albergues; população de rua; tuberculose na família; trabalhador na área de saúde em atividade nos últimos 2 anos.

4.10. Técnicas laboratoriais utilizadas:

O método de Ziehl-Nielsen foi o exame de microscopia direta utilizado para a demonstração de bacilos álcool ácido resistentes no momento do diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. O resultado era dado conforme padronizado em cruces.

A cultura para micobactérias em meio de Löwenstein- Jensen foi a técnica utilizada em todos os laboratórios envolvidos no projeto para verificar o crescimento de micobactéria.

A identificação da micobactéria como *M. tb.* foi realizada através dos testes de niacina, nitrato e catalase .

O teste de sensibilidade utilizado foi realizado pelo método de proporções de Canetti (CANETTI et al., 1963). Utilizou-se o teste de sensibilidade chamado indireto, isto é, realizado a partir de material que obteve crescimento em cultura e não do espécime clínico diretamente. Foram investigadas em todas as amostras a sensibilidade à isoniazida (H) e rifampicina (R). Nas amostras analisadas no laboratório de referência (Laboratório do HUCFF-UFRJ), foram também analisadas a sensibilidade ao etambutol (E) e estreptomicina (S). No HMRPS também foi investigada a sensibilidade a pirazinamida (Z). A leitura é realizada através do cálculo de porcentagem: número de colônias no tubo multiplicado por 100 sobre o número de colônias no tubo controle. Quando essa porcentagem for superior ou igual a proporção crítica estabelecida para cada droga a amostra é considerada resistente.

Todos os métodos descritos foram realizados a partir das orientações do Manual de Bacteriologia da Tuberculose (BRASIL, 2005) utilizando as concentrações críticas de cada fármaco: INH 0,2 miligrama/mL, RIF 40 miligramas/mL, EMB 2 miligramas/mL, SM 4 miligramas/mL e PZA 100 miligramas/mL.

Todas as equipes laboratoriais foram treinadas e supervisionadas pela equipe do nível central responsável pela coordenação dos laboratórios que compreende o complexo de Laboratórios de Micobactérias do Instituto Microbiologia do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFRJ e o Laboratório de Micobactérias do HUCFF.

Dez por cento das cepas foram selecionadas aleatoriamente para controle de qualidade externo nos laboratórios do IPEC e HUCFF. O controle de qualidade encontrava-se em andamento até a elaboração deste texto.

4.11. Coleta de dados

4.11.1. Operacionalização:

Durante o período do estudo, entraria na pesquisa, todo material orgânico encaminhado aos laboratórios de bacteriologia/micobacteriologia de cada hospital com solicitação de pesquisa de BAAR e/ou solicitação de cultura para micobactéria, desde que houvesse crescimento em cultura até 60 dias após sua semeadura.

No período de um ano, nos hospitais envolvidos, todo paciente que iniciasse tratamento para TB com qualquer um dos critérios a seguir, era considerado elegível para o projeto:

- Evidência clínico-epidemiológica com baciloscopia positiva e exame de cultura em andamento ou;
- Evidência clínico-epidemiológica com baciloscopia negativa ou não realizada, mas com cultura em andamento.

Esta captação, meramente operacional, permitia o encontro do paciente precocemente, antes de sua alta, quando era o caso de pacientes internados. O que facilitava o preenchimento das fichas de coleta de dados. A partir do crescimento do material em cultura o paciente era incluído de fato no estudo, sendo excluído apenas pelos critérios já referidos.

Pacientes internados eram entrevistados logo na captação quando ainda permaneciam no hospital, pacientes ambulatoriais eram entrevistados em suas consultas de rotina. Quando houvesse perda da inclusão do paciente por alta precoce ou transferência que inviabilizassem a entrevista num primeiro momento, contatos telefônicos ou por correspondência foram realizados com o objetivo de captá-lo novamente para entrevista.

Pelas características do inquérito que não contava com informações somente laboratoriais, mas antes privilegiava a informação a respeito de tratamento anterior, dados de possível exposição prévia a TB e dados sócio–demográficos, todos os pacientes não entrevistados e/ou aqueles que não concordaram em participar do estudo foram excluídos da análise.

Todo paciente respondia a investigação dos dados contidos na ficha padronizada MDR 1 (Anexo 1). Quando o paciente referia TB anterior era também preenchida ficha MDR 2 (Anexo 2) que continha informações a respeito do (s) episódio (s) anterior (es) da doença. Quando o paciente referia ser portador do vírus HIV, era preenchida a ficha MDR 3 (Anexo 3) que continha informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas relacionadas a infecção pelo HIV/aids, além da repetição do exame para confirmação. No caso do paciente não se identificar como previamente portador do vírus HIV, a sorologia era solicitada pelo médico assistente, quando não havia sido solicitada, o entrevistador solicitava diretamente após aconselhamento ou o referenciava para solicitação por outro profissional. Em caso de sorologia positiva era preenchida ficha MDR 5 (Anexo 5) para pacientes com investigação diagnóstica para HIV somente no episódio de TB atual.

A ficha MDR 4 (Anexo 4) era preenchida por pessoa responsável pelo projeto no laboratório, anexada às fichas de identificação e encaminhadas, todas elas ao coordenador local do projeto, onde sofriam um primeiro controle de qualidade.

Esclarecimento de dúvidas a respeito do preenchimento era feito por pessoa com experiência em TB e capacitada no preenchimento das fichas. Após esta etapa, as fichas eram encaminhadas em conjunto para o nível central do projeto onde passavam por um segundo controle de qualidade. Quando detectadas possíveis inconsistências ou incoerências nas informações, contato telefônico ou reenvio da ficha era feito com o objetivo de esclarecimento.

A ficha MDR 6 (Anexo 6) foi idealizada para eventuais re-inclusões de pacientes durante o período do estudo por nova TB ou após abandono. Nenhum caso deste gênero ocorreu em nenhum dos hospitais durante o período de um ano que durou o estudo.

A ficha MDR 7 (Anexo 7) foi idealizada após o início do estudo, inicialmente projetado para ter somente informações obtidas no momento do diagnóstico. Dada a importância do desfecho clínico na análise de resistência, foram coletados dados referentes ao encerramento dos casos em fontes de dados secundária: prontuário (quando o paciente fez acompanhamento no próprio hospital), SINAN (Sistema Nacional de Notificação de Agravos) e SIM (Sistema de informações de Mortalidade).

Instruções a respeito do preenchimento correto das fichas e orientações operacionais constam do documento (ANEXO 8) que foi encaminhado às equipes de cada um dos hospitais participantes.

Na ocasião da entrevista, realizada no ambulatório ou na enfermaria em que estava internado, o paciente era informado sobre:

- a) o objetivo do trabalho;
- b) que sua participação seria voluntária;
- c) que seu tratamento não dependeria de sua participação como voluntário na pesquisa.

Estas informações constam no termo de consentimento livre esclarecido que era apresentado ao paciente nesta ocasião (ANEXO 9). Em caso de indivíduos com idade inferior a 18 anos era feito o procedimento com o consentimento do responsável.

4.11.2 Arquivo de dados

Foi criado um arquivo de dados no programa Microsoft Access versão 2000, as informações referentes a cada ficha foram colocadas em sete formulários vinculados por uma chave primária de identificação no banco. A digitação era feita por profissional treinado e também por dois estudantes de medicina, vinculados ao projeto através do Programa de Iniciação Científica da UFRJ sob supervisão. Semanalmente novas informações eram digitadas, o que facilitava as buscas, inclusões e exclusões de dados. Ao final criou-se uma consulta vinculando as informações dos diferentes formulários para que posterior análise fosse realizada.

4.12. Aspectos éticos:

O Projeto foi submetido ainda em 2000 ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF (ANEXO 10).

Hospitais que tinham Comissão de Ética em funcionamento submeteram o projeto as suas respectivas comissões. Na ausência desta instituição em diferentes hospitais, foram aceitas pelas direções locais a aprovação na comissão já citada.

4.13. Análise estatística

O estudo estatístico foi conduzido empregando-se os programas EPI-INFO versão 2000, SPSS 13.0 e STATA 9 (o último para análise multivariada). Na análise bivariada, foram empregados o teste Qui-quadrado, com correção de Yates quando apropriado, para as variáveis categóricas, e as associações entre os possíveis fatores preditivos e a presença de resistência aos medicamentos anti-TB foram expressas como razões de prevalência (RP) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A análise multivariada foi efetuada pelo modelo de regressão de Poisson. Esta escolha justificou-se por este método utilizar o parâmetro RP, mais adequado a estudos transversais (BARROS & HIRAKATA, 2003). Nos modelos de análise multivariada, um p valor $\leq 0,2$ na análise bivariada foi utilizado para seleção das variáveis a serem incluídas. Após avaliação dos métodos de seleção *forward*, *backward* and *stepwise*, o método *forward* foi utilizado, e o nível de significância para manutenção no modelo foi fixado em 5%.

4.14. Financiamento

- Ministério da Saúde – Projeto acoplado a investigação de conversão de teste tuberculínico entre profissionais de saúde nos mesmos sítios hospitalares. Processo 2692/2002 - FUJB-PROC. 10.890-1
- Rede TB – Recursos dirigidos aos projetos da Unidade de Pesquisa em Tuberculose, UFRJ. – Projeto Instituto Milênio- CNPq. Process 62.0055/01-4-PACDT

- FAPERJ – Recursos obtidos para equipamentos e insumos relacionados aos laboratórios envolvidos no projeto. Bolsa Cientista do Estado: Processo 26/152.019/00 j
- Fogarty Institute – Advanced Research Training Award - 1 U19 AI45432,
- Fogarty Institute – Programa de qualificação de recursos humanos em pesquisa. Projeto, ICOHRTA AIDS/TB, 5 U2R TW006883-02.

RESULTADOS

Entre os anos de 2004 e 2006, foi realizado um inquérito de resistência para antimicrobianos antiTB em seis hospitais, em cada um foi analisado um período de um ano (12 meses consecutivos), no qual foi também realizada cultura para micobactéria e teste de sensibilidade em todo material biológico com baciloscopia solicitada. Foram analisadas somente cepas de *M. tb* referentes a pacientes que foram entrevistados e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Quinhentos e noventa e cinco amostras clínicas (referentes a 595 pacientes) foram incluídas. Dentre os 595 pacientes arrolados no estudo, 156 relataram tratamento prévio para tuberculose, 433 nunca haviam tratado TB anteriormente, e em 6 esta informação não foi obtida.

A idade dos pacientes incluídos variou entre 0 (4 meses) e 86 anos com média de 40,78 e mediana de 40 (gráfico 1).

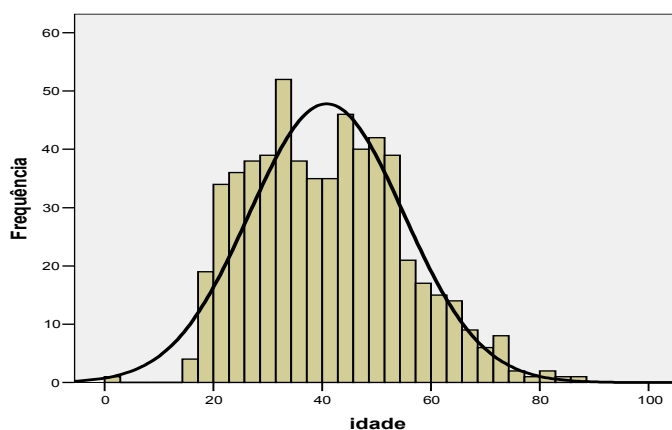


Figura 1- Idade dos pacientes incluídos no inquérito de resistência aos fármacos anti-tuberculose em seis hospitais do Rio de Janeiro entre 2004 e 2006.

Foram incluídos pacientes com isolamento de *M. tb* proveniente de qualquer material biológico, com exceção do HMRPS que somente incluiu pacientes com forma pulmonar. Essa forma (pulmonar) predominou com 86,1% (512/595); 7,9% (47/595) tinham forma extra-pulmonar e 4,5% (27/595) pulmonar e extra-pulmonar simultaneamente (gráfico 2).

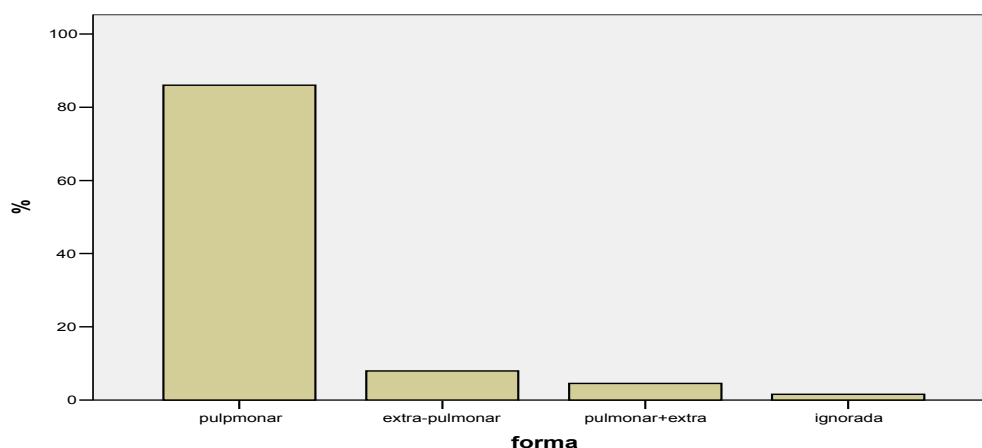


Figura 2 – Forma clínica de tuberculose nos pacientes incluídos no inquérito de resistência aos fármacos anti-tuberculose em seis hospitais do Rio de Janeiro entre 2004 e 2006.

A partir da obtenção dos registros de notificação do SINAN RJ procedemos à análise de todas as variáveis investigadas na ficha de notificação comparando a população notificada inserida no projeto e a população notificada não inserida com ou sem diagnóstico bacteriológico. A distribuição de todas as variáveis investigadas no SINAN é semelhante nas três populações, o que denota uma homogeneidade sócio-demográfica, epidemiológica e clínica da amostra incluída em relação aquela não participante do estudo (DADOS NÃO DEMONSTRADOS).

Exclusão por problemas na realização da cultura e/ou teste de sensibilidade (contaminação ou falta de material suficiente para o procedimento) ocorreram em menos de 2,5% dos materiais encaminhados aos diferentes laboratórios que realizaram as análises.

A distribuição da resistência aos fármacos na totalidade da população estudada, entre pacientes com tratamento anterior (TA) e entre aqueles virgens de tratamento (VT) estão descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas por um período de um ano, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

	Geral n=595	TA n=156	VT n=433
Resistência	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	493 (82,9)	112 (71,8)	376 (86,8)
DR	102 (17,1)	44 (28,2)	57 (13,1)
R + H	44 (7,4)	27 (17,3)	17 (3,9)
MRMS	38 (6,4)	21 (13,5)	17 (3,9)
<i>Quantidade de fármacos</i>			
1	41 (6,9)	9 (5,8)	31 (7,1)
2	35 (5,9)	19 (12,2)	16 (3,7)
3	16 (2,7)	11 (7,1)	5 (1,2)
4	5 (0,8)	1 (0,6)	4 (0,9)
5	5 (0,8)	4 (2,6)	1 (0,2)

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 2 – Resistência a cada um dos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas por um período de um ano, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

	Geral n = 595		TA n = 156		VT n = 433	
Resistência	SIM n (%)	Total testados	SIM n (%)	Total testado	SIM n (%)	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	75 (12,8)	582	37 (23,8)	150	38 (9,0)	422
R	50 (8,4)	595	31 (19,9)	151	19 (4,3)	433
E	18 (3,2)	550	13 (8,3)	150	5 (1,2)	391
S	39 (7,0)	550	16 (10,3)	150	22 (5,6)	391
Z	2 (1,4)	142	0	32	2 (1,8)	109
Et	20 (3,7)	532	7 (4,7)	144	13 (3,4)	381
<i>Monorresistência</i>						
H	17 (2,8)	595	2 (1,3)	150	15 (3,4)	433
R	3 (0,5)	595	2 (1,3)	151	1 (0,2)	433
E	0	595	0	150	0	433
S	18 (3,0)	595	3 (1,9)	150	14 (3,2)	433
Z	-	142	0	32	0	433
Et	1(0,1)	595	0	144	1(0,2)	433

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

Dos 595 pacientes, 468 (78,4%) tiveram a sorologia anti-HIV realizada. Destes, 356 foram anti-HIV negativos e 111 (31,5%) anti-HIV positivos. A distribuição das resistências na população HIV/aids está descrita nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas de pacientes HIV/aids (Geral), com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas por um período de um ano, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

	Geral n=111	TA n=28	VT n=83
Resistência	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	96 (86,5)	24 (85,7)	72 (86,7)
DR	15 (13,5)	4 (14,3)	11 (13,3)
R + H	5 (4,5)	2 (7,1)	3 (3,6)
MRMS	4 (3,6)	1 (3,6)	3 (3,6)
<i>Quantidade:</i>			
1	7 (6,3)	2 (7,1)	5 (6,0)
2	6 (5,4)	1 (3,6)	5 (6,0)
3	2 (1,8)	1 (3,6)	1 (1,2)
4	0	0	2 (2,5)
5	0	0	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 4 – Resistência a cada um dos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas de pacientes HIV/aids (Geral), com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas por um período de um ano, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

	Geral n = 111		TA n = 28		VT n = 83	
Resistência	SIM n (%)	Total testados	SIM	Total testado	SIM	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	9 (8,4)	107	2 (7,1)	28	7 (8,8)	79
R	6 (5,4)	111	2 (7,1)	28	4 (4,8)	83
E	1 (0,9)	103	1 (3,7)	27	0	83
S	7 (6,8)	102	2 (7,4)	27	5 (6,6)	75
Z	0	111	0	28	0	83
Et	2 (2,0)	99	0	28	2 (2,7)	73
<i>Monorresistência</i>						
H	2 (1,8)	108	0	28	2 (2,4)	83
R	1 (0,9)	111	0	28	1 (1,2)	83
E	0	111	0	28	0	83
S	4 (3,6)	111	2 (7,1)	26	2 (2,4)	83
Z	0	111	0	28	0	83
Et	0	111	0	28	0	83

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

Considerando os diferentes perfis de assistência de cada hospital participante do estudo, procedemos a análise da população de cada hospital.

No HUCFF o inquérito foi realizado no período de junho de 2005 a maio de 2006. Neste mesmo período foram notificados 215 casos de TB ao SINAN, sendo 114 com baciloscopia positiva no momento do diagnóstico. Foram incluídos 126 pacientes no estudo o que representa 58,6% dos pacientes notificados e 100% dos casos com BAAR positivo na ocasião da notificação. A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no HUCFF e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, entre junho de 2005 e maio de 2006.

	Geral n=126	TA n=19	VT n=107
Resistência	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	110 (87,3)	16 (84,2)	94 (87,9)
DR	16 (12,7)	3 (15,8)	13 (12,1)
R + H	4 (3,2)	2 (10,5)	2 (1,9)
MRMS	2 (1,6)	1 (5,3)	1 (0,9)
<i>Quantidade:</i>			
1	9 (7,1)	0	9 (8,4)
2	6 (4,8)	2 (10,5)	4 (3,7)
3	1 (0,8)	1 (5,3)	0
4	0	0	0
5	0	0	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 6 – Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral) de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, entre junho de 2005 e maio de 2006.

	Geral n = 126		TA n = 19		VT n = 107	
Resistência	SIM n (%)	Total testados	SIM	Total testado	SIM	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	11 (9,4)	116	3 (15,8)	19	8 (8,2)	97
R	5 (4,0)	126	2 (10,5)	19	3 (2,8)	107
E	1 (0,8)	125	1 (5,3)	19	0	106
S	4 (3,2)	123	0	19	4 (3,8)	104
Z	0	0	0	0	0	0
Et	3 (2,4%)	121	1 (5,3)	19	2 (1,9)	103
<i>Monorresistência</i>						
H	5 (4,0)	126	0	19	5 (4,6)	107
R	1 (0,8)	126	0	19	1 (0,9)	107
E	0	126	0	19	0	107
S	3 (2,4)	126	0	19	3 (2,8)	107
Z	0	126	0	19	0	107
Et	0	126	0	19	0	107

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

No HMRPS o estudo foi realizado entre junho de 2004 e maio de 2005. Neste período o hospital notificou 342 casos de TB ao SINAN, destes 156 tiveram BAAR positivo no momento da notificação. Foram incluídos 139 pacientes que correspondem a 40,6% do total de casos notificados e 89,1% dos casos com BAAR positivo no momento da notificação.

A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no HMRPS e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Municipal Raphael de Paula Souza, entre junho de 2004 e maio de 2005.

	Geral n=139	TA n=33	VT n=105
Resistência	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	123 (88,5)	30 (90,9)	92 (87,6)
DR	16 (11,5)	3 (9,1)	13 (12,4)
R + H	5 (3,6)	2 (6,1)	3 (2,9)
MRMS	3 (2,2)	0	3 (2,9)
<i>Quantidade:</i>			
1	10 (7,2)	1 (3)	9 (8,6)
2	3 (2,2)	2 (6,1)	1 (1,0)
3	1 (0,7)	0	1 (1,0)
4	1 (0,7)	0	1 (1,0)
5	1 (0,7)	0	1 (1,0)

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 8 – Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Municipal Raphael de Paula Souza, entre junho de 2004 e maio de 2005.

	Geral n = 139		TA n = 33		VT n=105	
Resistência	SIM n (%)	Total testados	SIM n (%)	Total testado	SIM n (%)	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	13 (9,4)	139	3 (9,1)	33	10 (9,5)	105
R	5 (3,6)	139	2 (6,1)	33	3 (2,9)	105
E	2 (1,4)	138	0	33	2 (1,9)	105
S	4 (2,9)	139	0	33	4 (3,8)	105
Z	2 (1,4)	137	0	32	2 (1,9)	104
Et	2 (1,4)	136	0	32	2 (1,9)	103
<i>Monorresistência</i>						
H	8 (5,8)	139	1 (3,0)	33	7 (6,7)	105
R	0	139	0	33	0	105
E	0	138	0	33	0	105
S	2 (1,4)	139	0	33	2 (1,9)	105
Z	0	137	0	32	0	105
Et	0	136	0	32	0	105

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

No HESM o estudo foi realizado no período de abril de 2005 a março de 2006 quando foram notificados ao SINAN 232 casos de TB sendo 161 com BAAR positivo no momento do diagnóstico. Foram incluídos 99 pacientes que correspondem a 42,6% dos casos notificados e 61,7% dos casos com BAAR positivos no momento da notificação.

A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no HESM e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral) de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Estadual Santa Maria, entre abril de 2005 e março de 2006.

Resistência	Geral n =99 SIM n (%)	TA n =48 SIM n (%)	VT n =50 SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	61 (61,6)	26 (54,2)	35 (70,0)
DR	39 (39,0)	22 (45,8)	15 (30,0)
R + H	22 (22,2)	16 (33,3)	6 (12,0)
MRMS	24 (24,2)	14 (29,2)	10 (20,0)
<i>Quantidade:</i>			
1	9 (9,1)	3 (6,3)	5 (10,0)
2	11 (11,1)	7 (14,6)	4 (8,0)
3	12 (12,1)	9 (18,8)	3 (6,0)
4	4 (4,0)	1 (2,1)	3 (6,0)
5	2 (2,0)	2 (4,2)	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 10 – Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital Estadual Santa Maria, entre abril de 2005 e março de 2006.

Resistência	Geral n = 99		TA n = 48		VT n =50	
	SIM n (%)	Total testado	SIM n (%)	Total testado	SIM	Total testado
<i>A cada fármaco</i>						
H	29 (29,8)	97	19 (40,4)	47	10 (20,4)	49
R	25 (25,3)	99	17 (37,5)	48	7 (13,2)	50
E	12 (12,2)	98	10 (20,8)	48	2 (4,0)	49
S	15 (15,2)	99	8 (16,6)	48	6 (12,0)	50
Z	0	0	0	0	0	50
Et	12 (12,9)	93	3 (6,8)	44	9 (18,75)	48
<i>Monorresistência</i>						
H	1 (1,0)	99	0	48	1 (2,0)	50
R	0	99	0	48	0	
E	0	99	0	48	0	50
S	5 (5,1)	100	0	48	3 (6,0)	50
Z	0	0	0	48	0	50
Et	1 (1,0)	99	0	48	1 (2,0)	50

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

No IEDTAP o estudo foi conduzido no período de setembro de 2004 a agosto de 2005 quando foram notificados ao SINAN 239 casos de TB sendo 161 com BAAR positivo no momento do diagnóstico. Foram incluídos 109 pacientes que correspondem a 45,6% dos casos notificados e 67,7% dos casos com BAAR positivos no momento da notificação.

A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no IEDTAP e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 11 e 12.

Tabela 11 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, entre setembro de 2004 e agosto de 2005.

	Geral n=114	TA n=36	VT n=76
Resistência	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	91 (79,8)	23 (63,9)	66 (86,8)
DR	23 (20,2)	13 (36,1)	10 (13,2)
R + H	10 (8,8)	6 (16,7)	4 (5,3)
MRMS	7 (6,1)	5 (13,9)	2 (2,6)
<i>Quantidade:</i>			
1	9 (7,9)	4 (11,1)	5 (6,6)
2	10 (8,8)	6 (16,7)	4 (5,3)
3	2 (1,8)	1 (2,8)	1 (1,3)
4	0	0	0
5	2 (1,8)	2 (5,6)	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 12 – Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral) de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, entre setembro de 2004 e agosto de 2005.

Resistência	Geral n = 114		TA n = 36		VT n = 76	
	SIM n (%)	Total testados	SIM	Total testado	SIM	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	16 (14,0)	114	10 (27,8)	36	6 (7,9)	76
R	12 (10,5)	114	8 (22,2)	36	4 (5,3)	76
E	3 (2,6)	114	2 (5,6)	36	1 (1,3)	76
S	11 (9,6)	114	6 (16,7)	36	5 (6,6)	76
Z	0	114	0	36	0	76
Et	3(2,8)	107	3 (8,8)	34	0	76
<i>Monorresistência</i>						
H	2 (1,8)	114	1 (2,8)	36	1 (1,3)	76
R	2 (1,8)	114	2 (5,6)	36	0	76
E	0	114	0	36	0	76
S	5 (4,4)	114	1 (2,8)	36	4 (5,3)	76
Z	0	114	0	36	0	76
Et	0	114	0	36	0	76

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

No HSE o estudo foi conduzido no período de agosto de 2004 a julho 2005 quando foram notificados ao SINAN 146 casos de TB sendo 52 com BAAR positivo no momento do diagnóstico. Foram incluídos 43 pacientes que correspondem a 29,45% dos casos notificados e 82,69% dos casos com BAAR positivos no momento da notificação.

A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no HSE e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital dos Servidores do Estado, entre agosto de 2004 e julho de 2006.

Resistência	Geral n = 43	TA n = 1	VT n = 40
	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	42 (97,7)	0	39 (97,5)
DR	1 (2,3)	0	1 (2,5)
R + H	1 (2,3)	0	1 (2,5)
MDRMS	0	0	0
<i>Quantidade:</i>			
1	0	0	0
2	1 (2,3)	0	1 (1,9)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida de resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 14 - Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Hospital dos Servidores do Estado, entre agosto de 2004 e julho de 2006.

Resistência	Geral n = 43		TA n = 1		VT n = 40	
	SIM n (%)	Total testados	SIM	Total testado	SIM n (%)	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	1 (2,3)	43	0	52	1 (2,5)	40
R	1 (2,3)	43	0	52	1 (2,5)	40
E	0	43	0	0	0	0
S	0	43	0	0	0	0
Z	0	43	0	0	0	0
Et	0	43	0	0	0	0
<i>Monorresistência</i>						
H	0	43	0	52	0	40
R	0	43	0	52	0	40
E	0	43	0	0	0	0
S	0	43	0	0	0	0
Z	0	43	0	0	0	0
Et	0	43	0	0	0	0

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida; Z: pirazinamida

No IPEC o estudo foi realizado no período de janeiro de 2005 a dezembro 2005 quando foram notificados ao SINAN 145 casos de TB sendo 62 com BAAR positivo no momento do diagnóstico. Foram incluídos 74 pacientes que correspondem a 51,03% dos casos notificados e 100% dos casos com BAAR positivos no momento da notificação.

A distribuição das resistências na totalidade da população estudada no IPEC e nas populações VT e com TA estão descritas nas tabelas 15 e 16.

Tabela 15 - Resistência aos fármacos antituberculose no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2005.

Resistência	Geral n = 74	TA n = 19	VT n = 55
	SIM n (%)	SIM n (%)	SIM n (%)
<i>Classificação:</i>			
Sensível	66 (89,2)	16 (84,2)	50 (90,9)
DR	8 (10,8)	3 (15,8)	5 (9,1)
R + H	2 (2,7)	1 (5,3)	1 (1,8)
MRMS	2 (2,7)	1 (5,3)	1 (1,8)
<i>Quantidade:</i>			
1	4 (5,4)	1 (5,3)	3 (5,5)
2	4 (5,4)	2 (10,5)	2 (3,6)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida a resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Tabela 16 - Resistência a cada um dos fármacos no total de cepas isoladas (Geral), de pacientes com tratamento anterior (TA) e virgens de tratamento (VT), examinadas no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2005.

Resistência	Geral n =74		TA n = 17		VT n =55	
	SIM n (%)	Total testados	SIM	Total testado	SIM	Total testados
<i>A cada fármaco</i>						
H	5 (6,8)	74	2 (10,5)	19	3 (5,5)	55
R	2 (2,7)	74	1 (5,3)	19	1 (1,8)	55
E	0	74	0	19	0	55
S	5 (6,8)	74	2 (10,5)	19	3 (5,5)	55
Z	0	74	0	19	0	55
Et	0	74	0	19	0	55
<i>Monorresistência</i>						
H	1 (1,4)	74	0	19	1 (1,8)	55
R	0	74	0	19	0	55
E	0	74	0	19	0	55
S	3 (4,1)	74	1 (5,3)	19	2 (3,6)	55
Z	0	74	0	19	0	3
Et	0	74	0	19	0	55

H: isoniazida, R: rifampicina, E: etambutol, S: estreptomicina, Et: etionamida, Z: pirazinamida

Na tabela 17 pode-se verificar as ocorrências de resistências no total de cepas investigadas e em cada um dos seis hospitais.

Tabela 17 - Ocorrência de resistência aos fármacos antituberculose em cepas analisadas por um período de ano, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

Hospital	DR % (IC95%)	R+H % (IC95%)	MRMS % (IC95%)
HUCFF	12,7 (7,4 – 19,8)	3,2 (0,9 – 7,9)	1,6 (0,2 – 5,6)
HESM	38,4 (28,8 – 48,7)	22,2 (14,5 – 31,7)	24,2 (16,2 – 33,9)
HRPS	11,5 (6,7 - 18,0)	3,6 (1,2 - 8,2)	2,2 (0,4 - 6,2)
IEDTAP	20,2 (13,2 – 28,7)	8,8 (4,3 – 15,5)	6,1 (2,5 – 12,2)
IPEC	10,8 (4,8 – 20,9)	2,7 (0,3 – 9,4)	2,7 (0,3 – 9,4)
HSE	2,3 (0,1 - 12,3)	2,3 (0,1 – 12,3)	0
Total	17,1 (14,3 – 20,5)	7,4 (5,5 – 9,9)	6,4 (4,6 – 8,7)

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida a resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Nas figuras 3, 4 e 5 pode-se visualizar as ocorrências de DR, R+H e MRMS respectivamente no total da população estudada e em cada uma das unidades hospitalares.

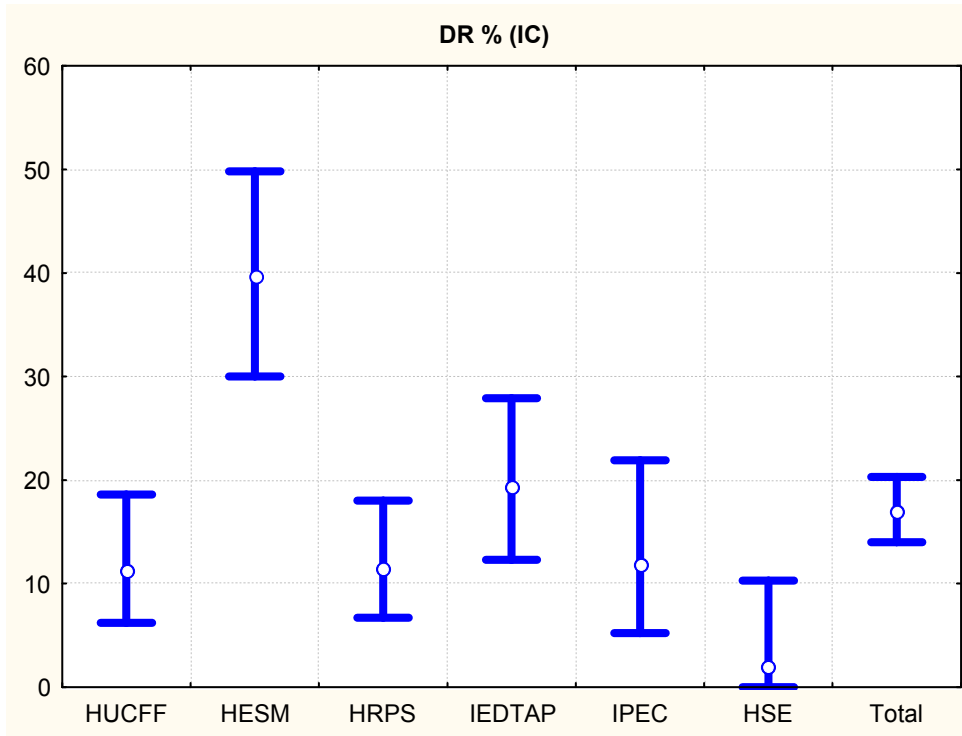


Figura 3- Resistência geral (DR) aos fármacos antituberculose, no total de cepas isoladas de pacientes atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

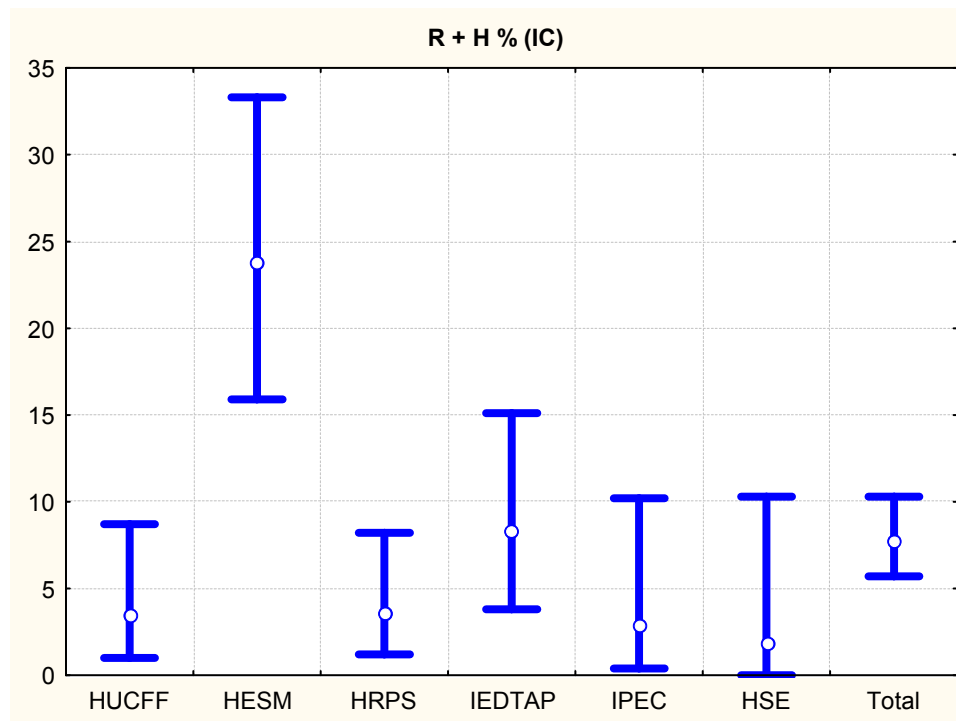


Figura 4 – Resistência à rifampicina e isoniazida (R+H), no total de cepas isoladas de pacientes atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

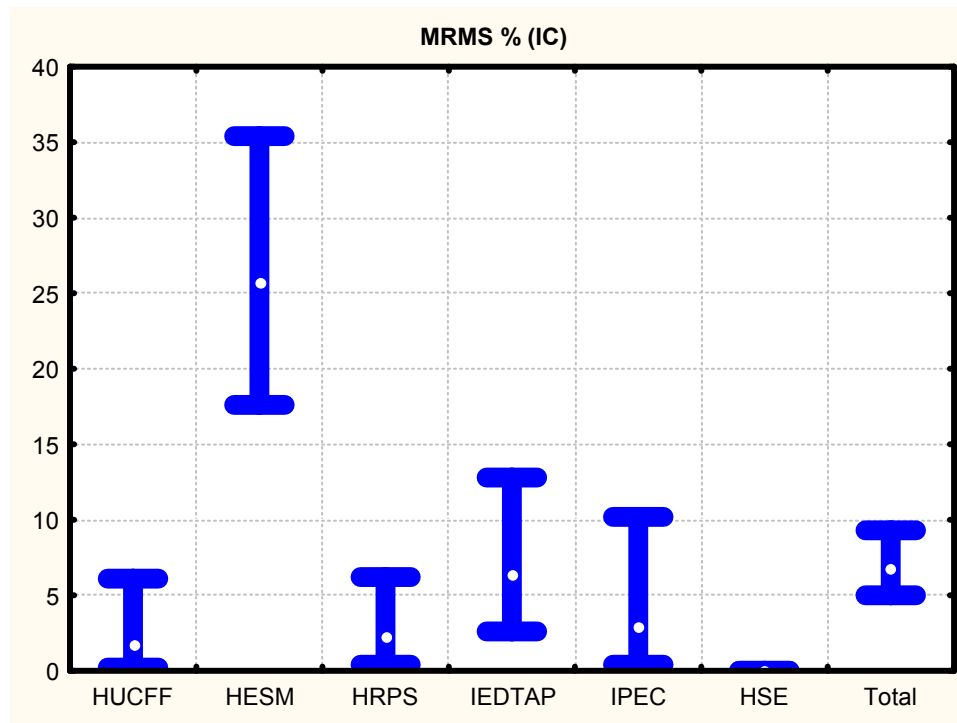


Figura 5 – Multirresistência pelo Ministério da Saúde (MRMS), no total de cepas isoladas de pacientes atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

Na tabela 18 estão descritas as ocorrências de resistências na população VT no total de cepas investigadas e em cada um dos seis hospitais.

Tabela 18 - Ocorrência de resistência inicial aos fármacos antituberculose, em cepas de 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um ano, entre 2004 e 2006.

Hospital	DR % (IC)	R+H % (IC)	MRMS % (IC)
HUCFF	12,1 (6,6 – 19,9)	1,9 (0,2 - 6,6)	0,9 (0 - 5,1)
HESM	30,0 (17,9 – 44,6)	12,0 (4,5 – 24,3)	20 (10,0 – 33,7)
HRPS	12,4 (6,8 – 20,2)	2,9 (0,6 - 8,1)	2,9 (0,6 – 8,1)
IEDTAP	13,2 (6,5-22,9)	5,3% (1,5-12,9)	2,6 (0,3-9,2)
IPEC	9,1 (3,0 - 20,0)	1,8 (0 - 9,7)	1,8 (0 - 9,7)
HSE	2,5 (0,1 - 13,2)	2,5 (0,1-13,2)	0
Total	13,2 (10,2 - 16,8)	3,9 (2,4 – 6,3)	3,9 (2,4 – 6,3)

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida a resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Nos gráficos 6, 7 e 8 são mostradas as ocorrências de DR, R+H, MRMS respectivamente no total da população VT estudada e em cada uma das unidades hospitalares.

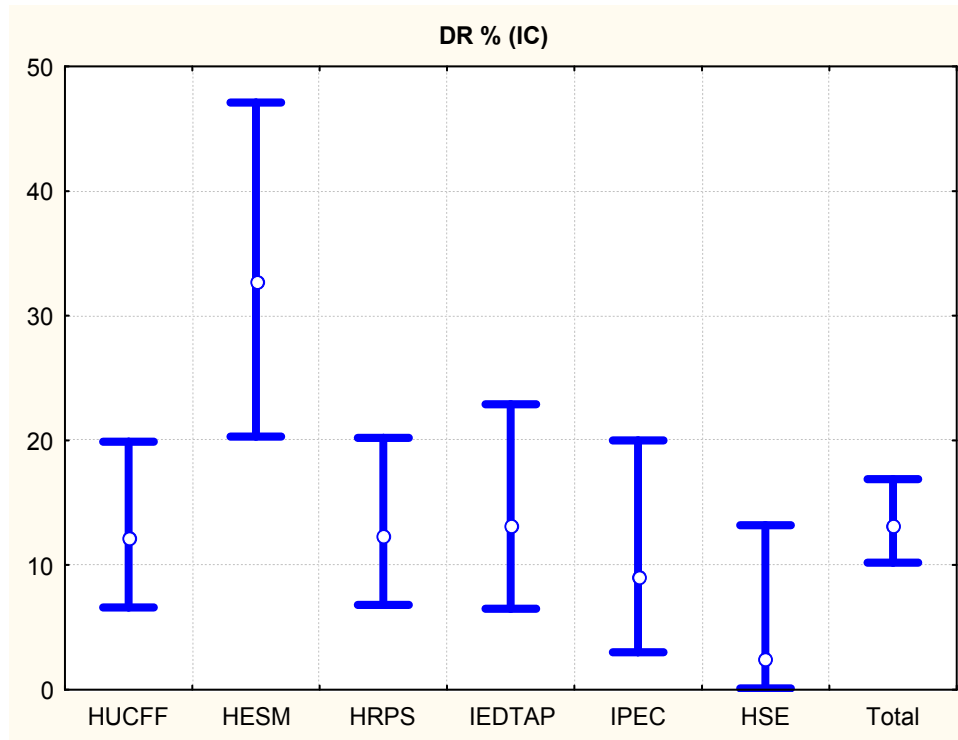


Figura 6 - Resistência aos fármacos antituberculose (DR), no total de cepas isoladas de pacientes virgens de tratamento (VT), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

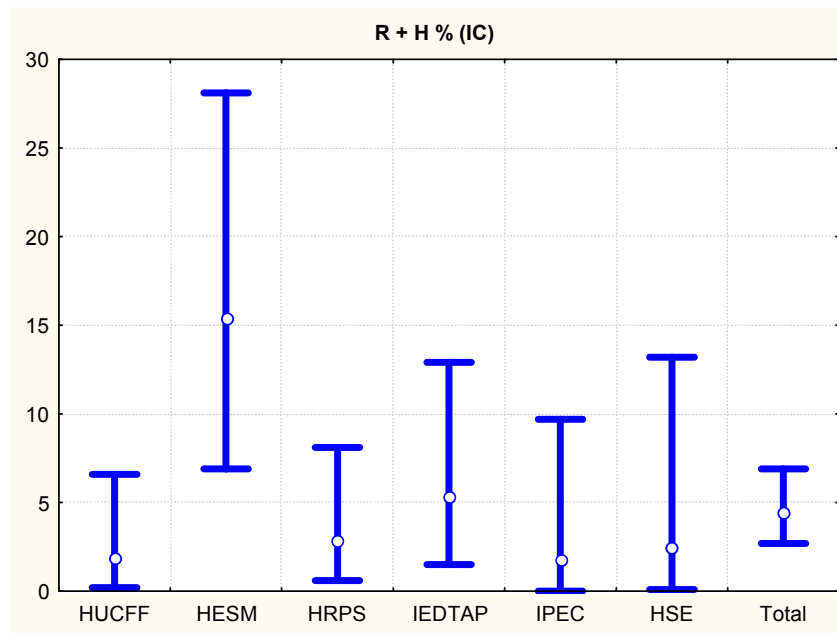


Figura 7-Resistência à rifampicina e isoniazida (R+H), no total de cepas isoladas de pacientes virgens de tratamento (VT), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

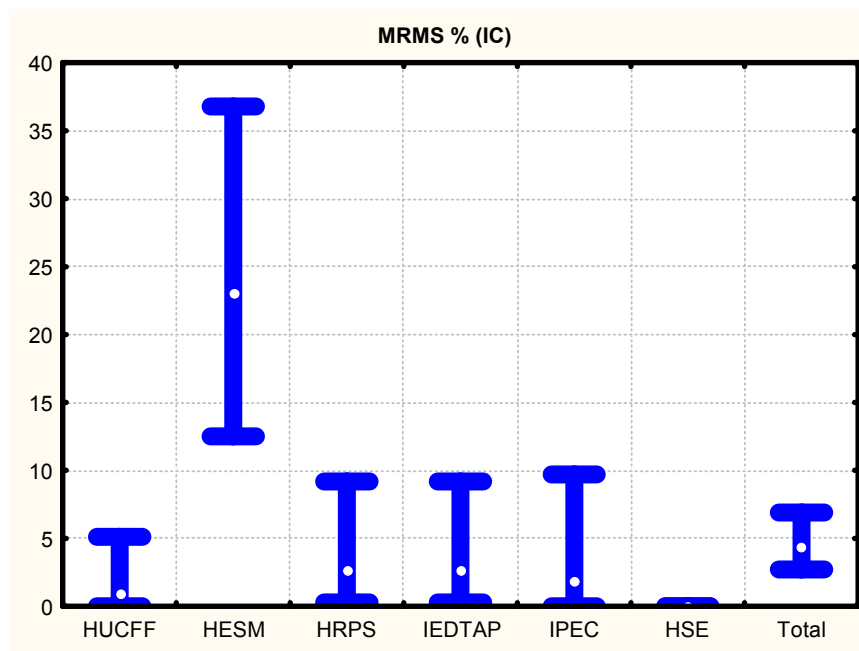


Figura 8 – Multirresistência pelo Ministério da Saúde (MRMS), no total de cepas isoladas de pacientes virgens de tratamento (VT), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

Na tabela 19 observam-se as ocorrências de resistências na população TA no total de cepas investigadas e em cada um dos seis hospitais.

Tabela 19 - Ocorrência de resistência adquirida aos fármacos antituberculose, em cepas de 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um ano, entre 2004 e 2006.

Hospital	DR % (IC)	R+H % (IC)	MRMS % (IC)
HUCFF	15,8 (3,4 - 39,6)	10,5 (1,3 - 33,1)	5,3 (0,1 - 26,0)
HESM	45,8 (31,4 - 60,8)	33,3 (20,4 - 48,4)	29,2 (17,0 - 44,1)
HRPS	9,1 (1,9 - 24,3)	6,1 (0,7 - 20,2)	0
IEDTAP	36,1 (20,8 - 53,8)	16,7 (6,4 - 32,8)	13,9 (4,7 - 29,5)
IPEC	15,8 (3,4 - 39,6)	5,3 (0,1 - 26,0)	5,3 (0,1 - 26,0)
HSE	0	0	0
Total	28,2 (21,3 - 36,0)	17,3 (11,7 - 24,2)	13,5 (8,5 - 19,8)

DR – resistência a pelo menos um fármaco testado

R+H – resistência a Rifampicina e Isoniazida simultaneamente

MRMS – resistência a Rifampicina e Isoniazida acrescida a resistência a pelo menos um fármaco de segunda linha

Os gráficos 9, 10 e 11 mostram as ocorrências de DR, R+H, MRMS respectivamente no total da população TA estudada e em cada uma das unidades hospitalares.

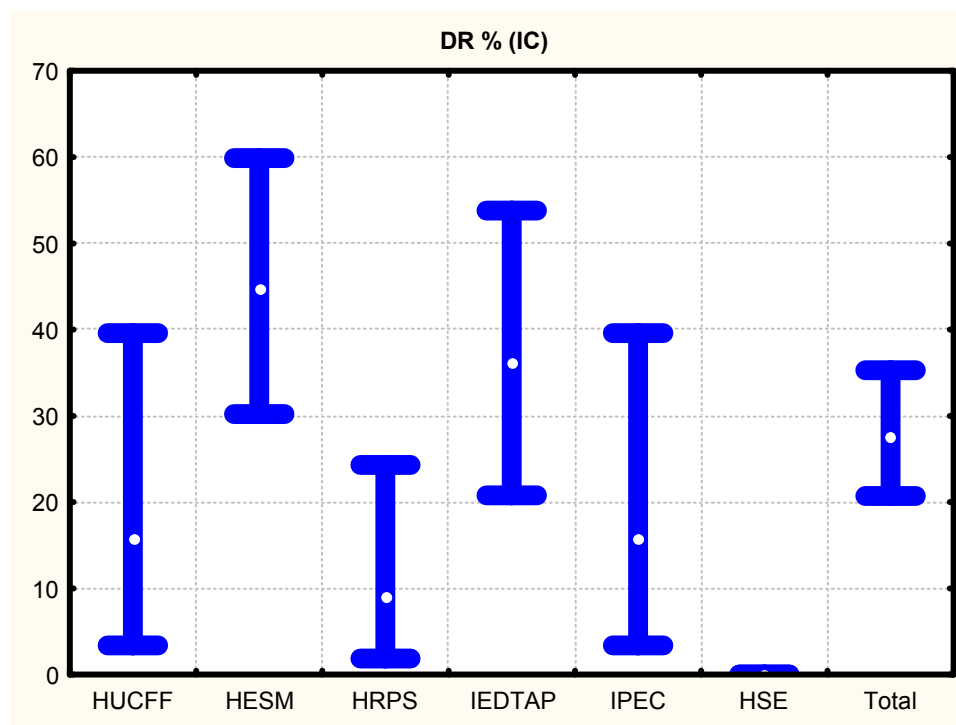


Figura 9 - Resistência aos fármacos antituberculose, no total de cepas isoladas de pacientes com tratamento anterior (TA), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

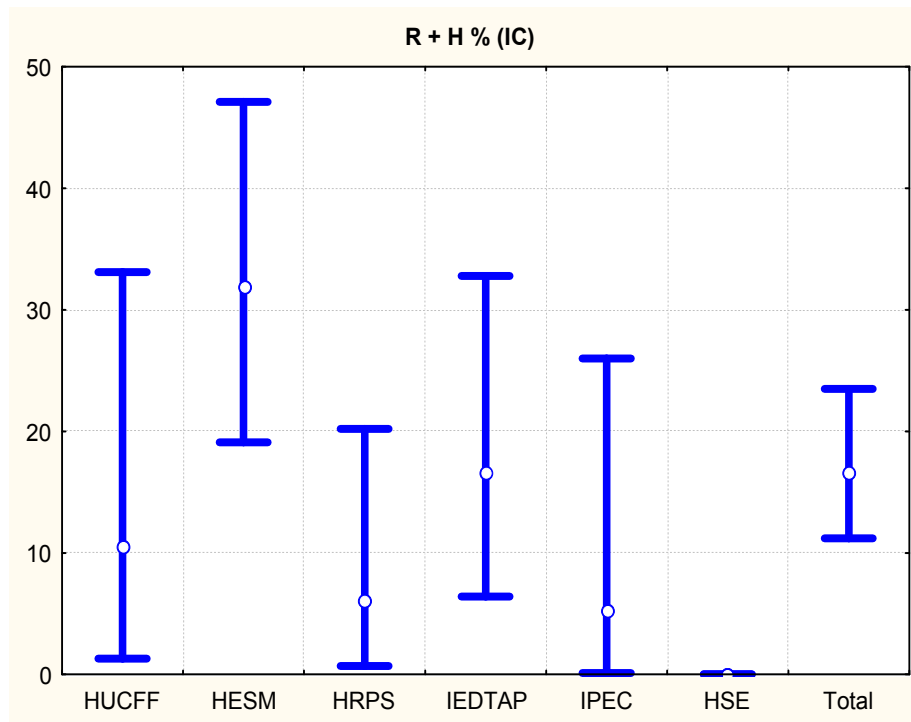


Figura 10- Resistência à rifampicina e isoniazida (R+H), no total de cepas isoladas de pacientes com tratamento anterior (TA), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

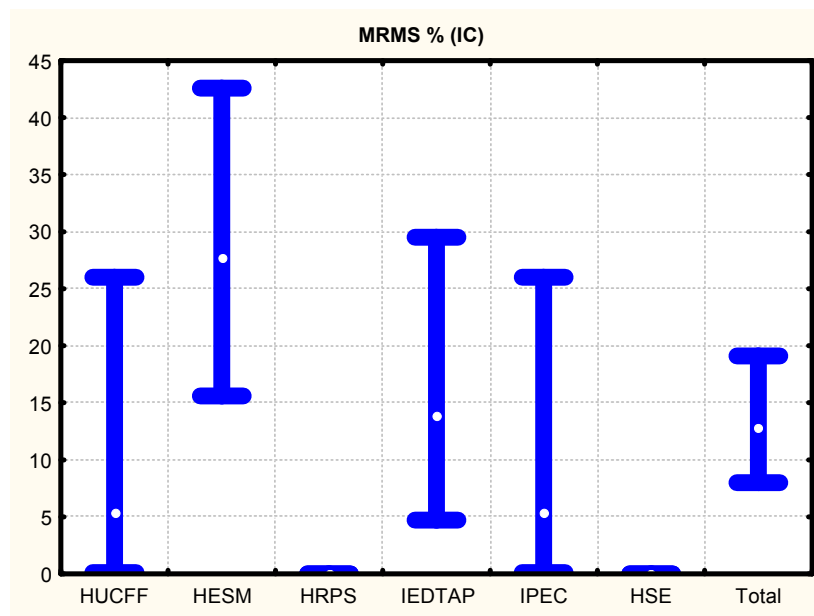


Figura 11 – Multirresistência pelo Ministério da Saúde (MRMS), no total de cepas isoladas de pacientes com tratamento anterior (TA), atendidos em 6 hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, analisadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006.

A tabela 20 descreve os principais achados sócio-demográficos, clínicos, epidemiológicos da população estudada.

Tabela 20 – Distribuição das principais variáveis sócio-demográficas e clínico-epidemiológicas da população estudada em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006.

Variáveis	N	(%)
<i>Município residência</i>		
Rio de Janeiro	366	61,5
Outros	229	38,4
<i>Idade</i>		
< 15 anos	1	0,1
15 a 40 anos	295	49,5
40 a 60 anos	240	40,3
> 60 anos	59	9,9
<i>Cor</i>		
Não branco	393	66,0
Branco	202	33,9
<i>Sexo</i>		
Masculino	409	68,7
Feminino	186	31,3
<i>Escolaridade</i>		
< 8 anos	359	60,3
> 8 anos	220	36,9
<i>Estado Civil</i>		
Não casado	368	61,8
Casado	220	36,9
<i>Profissão</i>		
Não trabalha	218	36,3
Aposentado ou inativo	64	10,7
Trabalha	304	51,0
<i>Habitação</i>		
S/ saneamento	66	11,0
C/ saneamento	512	86,0
<i>CAGE*</i>		
Sim	148	24,8
Não	440	73,9
<i>Tabagismo</i>		
Sim	356	59,8
Não	234	39,3
<i>Usuário de drogas</i>		
Sim	118	19,8
Não	471	79,1
<i>Hospitais</i>		
Grupo 1**	213	35,7
Grupo 2***	382	64,2
<i>Internado</i>		
Sim	313	52,6
Não	273	45,8
<i>Trabalha em instituição de saúde</i>		
Sim	52	9,6
Não	538	90,4
<i>Contato domiciliar tb</i>		
Sim	138	23,1
Não	440	73,9
<i>Admitido em emergência últimos 2 anos</i>		
Sim	160	26,8
Não	425	71,4
<i>Admitido em enfermaria últimos 2 anos</i>		
Sim	212	35,6
Não	373	62,6
<i>Admitido em hospital tb últimos 2 anos</i>		
Sim	128	21,5
Não	458	76,9

Tabela 20 – Distribuição das principais variáveis sócio-demográficas e clínico-epidemiológicas da população estudada em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006 (continuação).

Variáveis	N	(%)
<i>Admitido em UTI últimos 2 anos</i>		
Sim	12	2,01
Não	573	49,0
<i>Exposição hospitalar*</i>		
Sim	293	49,2
Não	292	
<i>Morou em asilo</i>		
Sim	2	0,33
Não	588	95,1
<i>Esteve em prisão</i>		
Sim	24	4,0
Não	566	95,1
<i>Esteve em albergue</i>		
Sim	12	2,01
Não	578	97,1
<i>Esteve em hospital psiquiátrico</i>		
Sim	21	3,5
Não	569	95,6
<i>Exposição em outras instituições**</i>		
Sim	77	12,9
Não	513	86,2
<i>Tratamento anterior tb</i>		
Sim	156	26,2
Não	435	73,1
<i>Anti-HIV</i>		
Positivo	111	18,6
Negativo	355	59,6
<i>Tosse produtiva</i>		
Sim	398	66,8
Não	192	32,2
<i>RX com cavitação</i>		
Sim	292	49,0
Não	157	26,3
<i>Febre</i>		
Sim	409	68,7
Não	179	30,0
<i>Dor Torácica</i>		
Sim	294	49,4
Não	295	49,5
<i>Dispnéia</i>		
Sim	323	54,2
Não	265	44,4
<i>Hemoptise/ hemoptoicos</i>		
Sim	131	22,0
Não	456	76,3
<i>Emagrecimento>10%</i>		
Sim	468	78,1
Não	112	18,8
<i>Sudorese</i>		
Sim	337	56,6
Não	252	42,3
<i>Doença hepática crônica</i>		
Sim	18	3,02
Não	571	95,9

Todos os fatores sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais conforme descritos nos anexos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 foram investigados com relação ao desenvolvimento de

resistência (DR) e resistência a R+H na população geral. A distribuição das principais variáveis que caracterizam esta população e os resultados da análise bivariada estão descritos nas tabelas 21, 22 e 23.

Tabela 21 - Distribuição das principais variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), dos pacientes incluídos em inquérito de resistência em um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência à R+H		
	(595)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
Município							
Rio de Janeiro	366	65	1,09 (0,76 – 1,58)	0,61	25	0,82 (0,46 – 1,40)	0,50
Outros	229	37			19		
Idade							
< 15 anos	1	0		0,29	0		0,13
15 a 40 anos	295	46			19		
40 a 60 anos	240	49			24		
> 60 anos	59	7			1		
Cor							
Não branco	393	71	1,17 (0,80 – 1,73)	0,40	29	0,99 (0,54 – 1,81)	0,98
Branco	202	31			15		
Sexo							
Masculino	409	70	0,99 (0,67 – 1,45)	0,97	32	1,21 (0,63-2,30)	0,55
Feminino	186	32			12		
Escolaridade							
< 8anos	359	64	1,18 (0,80-1,74)	0,37	27	1,18 (0,63-2,20)	0,59
≥ 8 anos	220	33			14		
Estado Civil							
Não casado	368	64	0,99 (0,92 – 1,07)	0,85	23	1,03 (0,98-1,09)	0,14
Casado	220	37			21		
Profissão							
Não trabalha	218	45		0,20	18		0,84
Aposentado	64	10			5		
ou inativo							
Trabalha	304	45			21		
Habitação							
S/ saneamento	66	17	1,69 (1,06 – 2,67)	0,02	8	1,88 (0,90 – 3,89)	0,09
C/ saneamento	512	78			33		
CAGE*							
Sim	148	36	1,62 (1,13 – 2,32)	0,009	19	2,25 (1,28 – 3,98))	0,004
Não	440	66			25		
Tabagismo							
Sim	356	66	1,23 (0,85 – 1,80)	0,25	28	1,22 (0,67 – 2,24)	0,50
Não	234	35			15		
Usuário de drogas							
Sim	118	26	1,07 (0,96-1,19)	0,14	10	1,17 (0,59-2,30)	0,64
Não	471	76			34		
Hospitais							
Grupo 1**	213	61	2,66 (1,86-3,81)	0,0000...	32	4,78 (2,51-9,08)	0,000001
Grupo 2***	382	41			12		

H: isoniazida; R: rifampicina; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

*CAGE – critério para detecção de uso abusivo de álcool preenchido

**Grupo 1 – Hospitais de referência para TB (HESM e IEDTAP)

***Grupo 2 - HUCFF, HMRPS, HSE, IPEC

Tabela 22 - Distribuição das principais variáveis associadas ao risco de exposição à tuberculose, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes examinados por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(595)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
Internado							
Sim	313	72	2,186(1,45-3,22)	0,00007	36	3,92(1,85-8,29)	0,00008
Não	273	29			8		
Trabalha em instituição de saúde							
Sim	52	11	1,25 (0,71 - 2,18)	0,44	6	1,63 (0,72 - 3,68)	0,24
Não	538	91			38		
Contato domiciliar tb							
Sim	138	26	1,20 (0,79 - 1,80)	0,38	7	0,65 (0,29 - 1,44)	0,28
Não	440	69			34		
Admitido em emergência últimos 2 anos							
Sim	160	26	0,94 (0,62 - 1,42)	0,78	13	1,15 (0,61 - 2,15)	0,65
Não	425	73			30		
Admitido em enfermaria últimos 2 anos							
Sim	212	46	1,52 (1,06 - 2,18)	0,02	21	1,67 (0,94 - 2,98)	0,07
Não	373	53			22		
Admitido em hospital tb últimos 2 anos							
Sim	128	33	1,78 (1,23 - 2,58)	0,002	16	2,12 (1,17 - 3,81)	0,01
Não	458	66			27		
Admitido em UTI últimos 2 anos							
Sim	12	0	0,00	0,11	0	0,00	0,32
Não	573	99			43		
Exposição hospitalar*							
Sim	293	55	1,24 (0,86-1,78)	0,23	26	1,52 (0,84-2,74)	0,15
Não	292	44			17		
Morou em asilo							
Sim	2	0	0,00	0,51	0	0,00	0,68
Não	588	102			44		
Esteve em prisão							
Sim	24	2	0,47 (0,12 - 1,79)	0,23	1	0,54 (0,07 - 3,81)	0,53
Não	566	100			43		
Esteve em albergue							
Sim	12	2	0,96 (0,26-3,45)	0,95	0	0	0,32
Não	578	100			44		
Esteve em hospital psiquiátrico							
Sim	21	3	0,82 (0,28-2,37)	0,71	1	0,63 (0,09-4,35)	0,63
Não	569	99			43		
Exposição em outras instituições**							
Sim	77	17	1,33 (0,83-2,11)	0,23	6	1,05 (0,46 - 2,40)	0,90
Não	513	85			38		
Tratamento anterior tb							
Sim	156	44	2,14 (1,51-3,03)	0,00002	27	4,40 (2,47-7,86)	0,000001
Não	435	57			17		

UTI: Unidade Terapia Intensiva; H: isoniazida, R: rifampicina, RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

*Pacientes admitidos nos últimos dois anos em enfermaria, hospital de tb, UTI e/ou emergência.

**Pacientes admitidos em prisão, albergue, asilo ou hospital psiquiátrico.

Tabela 23 - Distribuição das principais variáveis clínicas e radiológicas e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes examinadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(595)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
<i>Anti-HIV</i>							
Positivo	111	15	0,71 (0,42-1,20)	0,19	5	0,51 (0,20-1,29)	0,14
Negativo	355	67			31		
<i>Tosse produtiva</i>							
Sim	398	77	1,61 (1,04-2,48)	0,02	34	1,64 (0,82-3,24)	0,14
Não	192	23			10		
<i>RX com cavitação</i>							
Sim	292	71	2,24 (1,37-3,67)	0,0005	36	3,87 (1,55-9,66)	0,001
Não	157	17			5		
<i>Febre</i>							
Sim	409	59	0,62 (0,44-0,90)	0,01	25	0,57 (0,32-1,01)	0,05
Não	179	41			19		
<i>Dor Torácica</i>							
Sim	294	44	0,78 (0,54-1,13)	0,19	16	0,57 (0,31-1,03)	0,06
Não	295	56			28		
<i>Dispnéia</i>							
Sim	323	51	0,85 (0,59-1,22)	0,38	21	0,74 (0,42-1,32)	0,31
Não	265	49			23		
<i>Hemoptise/hemoptoicos</i>							
Sim	131	22	0,98 (0,63-1,51)	0,93	9	0,89 (0,44-1,81)	0,75
Não	456	18			35		
<i>Emagrecimento >10%</i>							
Sim	468	78	0,88 (0,57-1,37)	0,59	32	0,69 (0,36-1,33)	0,27
Não	112	21			11		
<i>Sudorese</i>							
Sim	337	50	0,74 (0,52-1,06)	0,10	22	0,74 (0,42-1,31)	0,31
Não	252	50			22		
<i>Doença hepática crônica</i>							
Sim	18	5	1,65(0,76-3,55)	0,22	4	3,09 (1,24-7,71)	0,01
Não	571	96			41		

H: isoniazida; R: rifampicina; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

Análise multivariada pelo método de Poisson foi realizada utilizando-se a inclusão de variáveis com nível de significância até 20%. Associaram de forma independente com a ocorrência de DR ter sido tratado anteriormente para TB ($p=0,01$); ter diagnóstico da TB atual em hospitais de referência ($p=0,002$); e febre como fator protetor ($p=0,003$). Associação independente com a ocorrência de R+H foi verificada com as variáveis: tratamento anterior ($p=0,002$); ter seu diagnóstico da TB atual em hospitais de referência ($p=0,006$). O modelo final da análise multivariada, para DR e RH na população geral é descrito nas tabelas 24 e 25.

Tabela 24 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP) e intervalo de confiança (IC) 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de resistência (DR) na população geral.

Variáveis	Bivariada DR		Multivariada DR	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Tratamento anterior	2,14 (1,51-3,03)	0,00002	1,66 (1,12-2,48)	0,01
Hospitais (grupo)	2,66 (1,86-3,81)	0,0000	1,68 (1,07-2,66)	0,02
CAGE	1,62 (1,13-2,32)	0,009	1,01 (0,66-1,56)	0,94
RX com cavitação	2,24 (1,37-3,67)	0,0005	1,49 (0,89-2,50)	0,12
Febre	0,62 (0,44-0,90)	0,01	0,55 (0,37-0,82)	0,004
Habitação	1,69 (1,06-2,67)	0,02	1,48 (0,90-2,43)	0,11
Tosse produtiva	1,61 (1,04-2,48)	0,02	1,07 (0,66-1,74)	0,29

DR:resistência a pelo menos um fármaco; CAGE:preencher critério para uso abusivo de álcool; Hospitais (grupo): hospitais de referência para TB ou não.

Tabela 25 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP), intervalo de confiança (IC) 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de multirresistência (R+H) na população geral.

Variáveis	Bivariada R+H		Multivariada R+H	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Tratamento anterior	4,40 (2,47-7,86)	0,0000	2,64 (1,39-5,01)	0,003
Hospitais (grupo)	4,78 (2,51-9,08)	0,0000	3,34 (1,54-7,20)	0,002
RX com cavitação	3,87 (1,55-9,66)	0,001	2,28 (0,89-5,86)	0,08
Febre	0,57 (0,32-1,01)	0,05	0,55 (0,30-1,02)	0,06
Doença hepática crônica	3,09 (1,24-7,71)	0,01	1,72 (0,22-6,14)	0,85
Habitação	1,88 (0,90-3,89)	0,09	1,61 (0,79-3,27)	0,18

H: isoniazid;; R: rifampicina; Hospitais (grupo) hospitais de referência para TB ou não.

Verificou-se também a possível associação de todos os fatores sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais investigados com relação ao desenvolvimento de resistência (DR) e resistência a R+H na população TA (resistência adquirida). A distribuição das variáveis que associaram de forma significativa com o desenvolvimento de resistência na população TA estão descritas nas tabelas 26, 27 e 28.

Tabela 26 - Distribuição das principais variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), dos pacientes incluídos em inquérito de resistência em um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro na população com tratamento anterior (TA).

Variáveis	Resistência a qualquer droga				Resistência a R+H		
	Total (156)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
<i>Município</i>							
<i>residência</i>							
Rio de Janeiro	90	24	0,88 (0,53 – 1,45)	0,57	15	0,91 (0,46 – 1,82)	0,80
Outros	66	20			12		
<i>Idade</i>							
< 15 anos							
15 a 60 anos							
> 60 anos							
<i>Cor</i>	156	112					
Não branco	105	30	1,04 (0,60 – 1,78)	0,88	18	0,97 (0,46 – 2,00)	0,93
Branco	51	14			9		
<i>Sexo</i>							
Masculino	119	31	0,74 (0,43 – 1,26)	0,28	17	0,52 (0,26 – 1,05)	0,07
Feminino	37	13			10		
<i>Escolaridade</i>							
< 8anos	95	27	1,18 (0,66 – 2,09)	0,56	18	1,70 (0,72 – 4,03)	0,21
≥ 8 anos	54	13			6		
<i>Estado Civil</i>							
Não casado	59	17	1,02 (0,61 - 1,71)	0,92	13	1,51 (0,76 – 2,98)	0,23
Casado	96	27			14		
<i>Profissão</i>							
Não trabalha	64	19		0,93	11		0,97
Aposentado inativo	18	5			3		
Trabalha	71	19			13		
<i>Habitação</i>							
S/ saneamento	132	33	1,37 (0,67 – 2,77)	0,40	19	1,94 (0,83 – 4,49)	0,13
C/ saneamento	17	6			5		
<i>Tabagismo</i>							
Sim	108	34	1,44 (0,78 – 2,67)	0,22	20	1,21 (0,55 – 2,67)	0,62
Não	46	10			7		
<i>CAGE*</i>							
Sim	50	18	1,42 (0,86 – 2,34)	0,16	12	1,64 (0,83 – 3,25)	0,15
Não	103	26			15		
<i>Usuário de drogas</i>							
Sim	36	12	1,22 (0,71-2,12)	0,46	7	1,14 (0,52-2,49)	0,73
Não	118	32			19		
<i>Hospitais</i>							
Grupo 1**	84	35	3,33 (1,72-6,45)	0,00005	22	3,77 (1,50-9,45)	0,001
Grupo 2***	72	9			5		

H: isoniazida; R: rifampicina; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

*CAGE – critério para detecção de uso abusivo de álcool preenchido

**Grupo 1 – Hospitais de referência para TB (HESM e IEDTAP)

***Grupo 2 - HUCFF, HMRPS, HSE, IPEC

Tabela 27 - Distribuição das principais variáveis associadas ao risco de exposição à tuberculose, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes com tratamento anterior (TA) examinados por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(156)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
Internado							
Sim	113	38	2,341(1,09 - 5,28)	0,01	24	3,04 (0,96 - 9,59)	0,03
Não	43	6			3		
Trabalha em instituição de saúde							
Sim	17	6	1,27 (0,63 - 2,55)	0,51	4	1,40 (0,55 - 3,56)	0,49
Não	137	38			23		
Contato domiciliar tb							
Sim	45	12	0,99 (0,55 - 1,76)	0,97	6	0,77 (0,32 - 1,81)	0,54
Não	104	28			18		
Admitido em enfermaria últimos 2 anos							
Sim	65	23	1,55 (0,93 - 2,58)	0,08	11	0,99 (0,48 - 2,01)	0,98
Não	88	20			15		
Admitido em emergência últimos 2 anos							
Sim	49	15	1,13 (0,67 - 1,92)	0,63	9	1,12 (0,53 - 2,33)	0,75
Não	104	28			17		
Admitido em UTI							
Sim	1	0	0	0,53	0	0	0,64
Não	152	43			26		
Admitido em hospital TB							
Sim	50	23	2,36 (1,44 - 3,88)	0,0006	11	1,51 (0,74 - 3,04)	0,25
Não	103	20			15		
Exposição hospitalar*							
Sim	87	27	1,28 (0,75-2,17)	0,35	15	1,03 (0,50-2,10)	0,92
Não	66	16			11		
Morou em asilo últimos 2 anos							
Sim	0	0	-		0	-	
Não	154	44	-		27	-	
Esteve em prisão últimos 2 anos							
Sim	6	1	0,57 (0,09 - 3,49)	0,51	1	0,94 (0,10 - 8,37)	0,95
Não	148	43			26		
Esteve em albergue últimos 2 anos							
Sim	4	1	0,87 (0,15 - 4,85)	0,87	0	0	0,35
Não	150	43			27		
Esteve em hospital psiquiátrico últimos 2 anos							
Sim	5	0	0	0,15	0	0	0,29
Não	149	44			27		
Exposição em outra instituições**							
Sim	27	9	1,20 (0,66-2,21)	0,54	5	1,06 (0,44-2,57)	0,88
Não	127	35			22		

UTI: Unidade Terapia Intensiva; H: isoniazida, R: rifampicina, RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

*Pacientes admitidos nos últimos dois anos em enfermaria, hospital de tb, UTI e/ou emergência.

**Pacientes admitidos em prisão, albergue, asilo ou hospital psiquiátrico.

Tabela 28 - Distribuição das principais variáveis clínicas e radiológicas e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes com tratamento anterior (TA) examinadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(156)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
<i>Anti-HIV</i>							
Positivo	28	4	0,43 (0,16 – 1,12)	0,05	2	0,34 (0,08 – 1,38)	0,09
Negativo	107	35			22		
<i>Tosse Produtiva</i>							
Sim	123	37	1,37 (0,67 – 2,79)	0,35	23	1,49 (0,55– 4,01)	0,41
Não	32	7			4		
<i>RX com cavitação</i>							
Sim	103	36	2,79 (1,18 – 6,61)	0,007	21	2,71 (0,85 – 8,61)	0,06
Não	40	5			3		
<i>Febre</i>							
Sim	99	22	0,55 (0,34 - 0,90)	0,01	14	0,59 (0,30 – 1,18)	0,13
Não	55	22			13		
<i>Dor Torácica</i>							
Sim	76	15	0,53(0,31 - 0,92)	0,01	8	0,43 (0,20 – 0,93)	0,02
Não	79	29			19		
<i>Dispnéia</i>							
Sim	91	17	0,44 (0,26 - 0,74)	0,001	10	0,41 (0,20 – 0,84)	0,01
Não	64	27			17		
<i>Hemoptise/ hemoptoico</i>							
Sim	35	9	0,88 (0,47-1,65)	0,69	7	1,20 (0,55-2,60)	0,64
Não	120	35			20		
<i>Emagrecimento</i>							
Sim	124	31	0,56 (0,33-0,94)	0,04	18	0,48 (0,23-1,00)	0,05
Não	27	12			8		
<i>Sudorese</i>							
Sim	85	19	0,62 (0,37-1,03)	0,06	12	0,65 (0,33-1,31)	0,23
Não	70	25			15		
<i>Doença hepática crônica</i>							
Sim	4	1	0,87 (0,15-4,88)	0,87	1	1,45 (0,25-8,21)	0,68
Não	151	43			26		

H: isoniazida, R: rifampicina, RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

Análise multivariada pelo método de Poisson (tabelas 29 e 30) foi realizada utilizando-se a inclusão de variáveis com nível de significância até 20%. No modelo final para a população TA estudada associaram de forma independente com a ocorrência de DR ter o diagnóstico em hospital de TB (p=0,01); ter sido admitido anteriormente em hospital de TB (p=0,04); e dispnéia (0,005). Associaram de forma independente com a ocorrência de R+H ter seu diagnóstico de TB atual feito em hospital de referência para TB (p=0,003); ser do sexo masculino (p=0,006) e dispnéia (p=0,005).

Tabela 29 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP), intervalo de confiança (IC) 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de resistência (DR) na população com tratamento anterior (TA).

Variáveis	Bivariada DR		Multivariada DR	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Hospitais (grupo)	3,33(1,72-6,45)	0,0000	2,23 (1,15-4,31)	0,01
Admitido em hospital TB	2,36 (1,44-3,88)	0,0006	1,62 (1,00-2,62)	0,04
RX com cavitação	2,79 (1,18-6,61)	0,007	2,12 (0,79-5,66)	0,12
Dispneia	0,44 (0,26-0,74)	0,001	0,46 (0,28-0,76)	0,005

DR: resistência a pelo menos um fármaco; **Hospitais (grupo)** hospitais de referência para TB ou não.

Tabela 30 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP), intervalo de confiança (IC) 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de multirresistência (R+H) na população com tratamento anterior (TA).

Variáveis	Bivariada R+H		Multivariada R+H	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Hospitais (grupo)	3,77 (1,50-9,45)	0,001	3,69 (1,55-8,75)	0,003
Sexo	0,52 (0,26-1,05)	0,07	2,38 (1,28-4,45)	0,006
Dispneia	0,41 (0,20-0,84)	0,01	0,34 (0,16-0,71)	0,004
Emagrecimento	0,48 (0,23-1,00)	0,05	0,59 (0,31-1,13)	0,11

H: isoniazid; **R:** rifampicina; **Hospitais (grupo):** hospitais de referência para TB ou não.

Verificou-se também a possível associação de todos os fatores sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais investigados com relação ao desenvolvimento de resistência (DR) e resistência a R+H na população VT (virgem de tratamento). A distribuição das variáveis que associaram de forma significativa com o desenvolvimento de resistência na população VT estão descritas nas tabelas 31,32 e 33.

Tabela 31 - Distribuição das principais variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), dos pacientes virgens de tratamento (VT) incluídos em inquérito de resistência em um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Resistência a qualquer droga				Resistência a R+H		
	Total (435)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
<i>Município</i>							
<i>residência</i>							
Rio de Janeiro	275	41	1,48 (0,86 – 2,56)	0,14	10	0,82 (0,32 – 2,13)	0,69
Outros	159	16			7		
<i>Idade</i>							
< 15 anos							
15 a 60 anos							
> 60 anos							
<i>Cor</i>							
Não branco	283	40	1,24 (0,73 – 2,12)	0,41	11	0,97 (0,36 – 2,57)	0,95
Branco	150	17			6		
<i>Sexo</i>							
Masculino	285	38	1,03 (0,62 – 1,73)	0,88	15	3,84 (0,90-16,80)	0,04
Feminino	148	19			2		
<i>Escolaridade</i>							
< 8anos	262	37	1,16 (0,70 - 1,93)	0,55	9	0,70 (0,27 - 1,79)	0,46
≥ 8 anos	165	20			8		
<i>Estado Civil</i>							
Não casado	159	20	0,91 (0,55 – 1,51)	0,72	8	1,50 (0,59 - 3,81)	0,38
Casado	269	37			9		
<i>Profissão</i>							
Não trabalha	153	26		0,23	7		0,85
Aposentado inativo	46	5			2		
Trabalha	231	26			8		
<i>Habitação</i>							
S/ saneamento	48	11	1,96 (1,09 – 3,54)	0,02	3	1,81 (0,53 – 6,14)	0,33
C/ saneamento	378	44			13		
<i>Tabagismo</i>							
Sim	244	31	0,95 (0,58-1,55)	0,83	8	0,76 (0,29-2,00)	0,58
Não	187	25			8		
<i>CAGE</i>							
Sim	98	18	1,56 (0,94 – 2,61)	0,08	7	2,37 (0,92-6,081)	0,06
Não	333	39			10		
<i>Usuário de drogas</i>							
Sim	82	14	1,38 (0,79-2,41)	0,24	3	0,91 (0,26-3,10)	0,88
Não	350	43			14		

H: isoniazida; R: rifampicina; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

*CAGE – critério para detecção de uso abusivo de álcool preenchido

**Grupo 1 – Hospitais de referência para TB (HESM e IEDTAP)

***Grupo 2 - HUCFF, HMRPS, HSE, IPEC

Tabela 32 - Distribuição das principais variáveis associadas ao risco de exposição à tuberculose, e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes virgens de tratamento examinados por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(435)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
Trabalha em instituição de saúde							
Sim	35	5	1,09 (0,46 – 2,55)	0,83	2	1,51 (0,36-6,36)	0,56
Não	398	52			15		
Contato domiciliar tb							
Não	93	14	1,22 (0,69-2,15)	0,47	1	0,22 (0,03-1,67)	0,10
Sim	334	41			16		
Internado							
Sim	197	33	1,65 (1,00 – 2,71)	0,04	12	2,76 (0,99-7,71)	0,04
Não	227	23			5		
Admitido em emergência últimos 2 anos							
Sim	110	11	0,71 (0,38-1,32)	0,27	4	0,89 (0,29-2,68)	0,84
Não	320	45			13		
Admitido em enfermaria últimos 2 anos							
Sim	146	23	1,35 (0,82 – 2,22)	0,22	10	2,77 (1,08-7,14)	0,02
Não	284	33			7		
Admitido em UTI últimos 2 anos							
Sim	11	0	0	0,19	0	0	0,49
Não	419	56			17		
Admitido em hospital tb últimos 2 anos							
Sim	78	10	0,98 (0,51 – 1,86)	0,96	5	1,88 (0,68-5,19)	0,21
Não	353	46			12		
Exposição hospitalar*							
Sim	205	28	1,09 (0,67-1,78)	0,70	11	2,01 (0,75-5,34)	0,15
Não	225	28			6		
Viveu em asilo últimos 2 anos							
Sim	2	0	0	0,58	0	0	0,77
Não	430	57			17		
Viveu em prisão últimos 2 anos							
Sim	18	1	0,41 (0,06-2,80)	0,32	0	0	0,38
Não	414	56			17		
Viveu em albergue últimos 2 anos							
Sim	8	1	0,94 (0,14-6,01)	0,95	0	0	0,56
Não	424	56			17		
Hospital Psiquiátrico últimos 2 anos							
Sim	15	2	1,01 (0,27-3,75)	0,98	0	1,73 (0,24-12,25)	0,57
Não	417	55			16		
Hospital Grupo 1	126	25	1,90 (1,17-3,07)	0,008	10	3,48 (1,35-8,94)	0,005
Grupo 2	307	32			7		
Exposição Outras**							
Sim	48	7	1,12 (0,53-2,32)	0,76	1	0,50 (0,06-3,68)	0,48
Não	384	50			16		

UTI: Unidade Terapia Intensiva; H: isoniazida, R: rifampicina, RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança *Pacientes admitidos nos últimos dois anos em enfermaria, hospital de tb, UTI e/ou emergência. **Pacientes admitidos em prisão, albergue, asilo ou hospital psiquiátrico.

Tabela 33 - Distribuição das principais variáveis clínicas e radiológicas e suas associações com resistência (DR) e multirresistência (R+H), nos pacientes virgens de tratamento (VT) examinadas por um período de um ano, entre 2004 e 2006, em seis hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Variáveis	Total	Resistência a qualquer droga			Resistência a R+H		
	(435)	N	RP (95% IC)	Valor de p	N	RP (95% IC)	Valor de p
Anti-HIV							
Positivo	83	11	1,04 (0,55 – 1,98)	0,88	3	0,98 (0,27-3,54)	0,98
Negativo	245	31			9		
Tosse produtiva							
Sim	272	40	1,46 (0,84-2,52)	0,16	11	1,07 (0,40-2,84)	0,88
Não	159	16			6		
RX com cavitação							
Sim	187	34	1,75 (0,94 – 3,25)	0,06	15	4,65 (1,08-19,9)	0,02
Não	116	12			2		
Febre							
Sim	307	39	0,78 (0,47 – 1,31)	0,36	11	0,74 (0,28-1,95)	0,54
Não	124	19			6		
Dor Torácica							
Sim	216	29	1,06 (0,65 – 1,74)	0,78	8	0,88 (0,34-2,25)	0,79
Não	215	27			9		
DPOC							
Sim	8	2	1,89 (0,55-6,45)	0,33	2	6,25 (1,72-22,64)	0,004
Não	425	56			17		
Dispneia							
Sim	230	34	1,34 (0,81-2,21)	0,24	11	1,59 (0,60-4,23)	0,34
Não	200	22			6		
Hemoptise/ hemoptóico							
Sim	95	13	1,06 (0,59-1,82)	0,83	2	0,46 (0,10-2,01)	0,29
Não	334	43			15		
Emagrecimento							
Sim	342	47	1,28 (0,65-2,51)	0,46	14	1,14(0,33-3,89)	0,82
Não	84	9			3		
Sudorese							
Sim	249	31	0,90 (0,55-1,48)	0,69	10	1,04 (0,40-2,69)	0,92
Não	182	25			7		
Doença hepática crônica							
Sim	13	3	1,81 (0,65-5,05)	0,27	2	4,27 (1,08-16,8)	0,03
Não	417	53			15		

H: isoniazida, R: rifampicina, RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança

Análise multivariada pelo método de Poisson foi realizada utilizando-se a inclusão de variáveis com nível de significância até 20%. No modelo final para a população VT estudada associaram de forma independente com a ocorrência de DR ter o diagnóstico em hospital de TB ($p=0,01$); e residir em habitação sem saneamento básico ($p=0,04$). Associaram de forma independente com a ocorrência de R+H ter seu diagnóstico de TB atual feito em hospital de referência para TB ($p=0,01$) (Tabelas 34 e 35).

Tabela 34 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP), intervalo de confiança (IC) 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de resistência (DR) na população virgem de tratamento.

Variáveis	Bivariada DR		Multivariada DR	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Hospitais (grupo)	1,90 (1,17- 3,07)	0,008	1,87 (1,14-3,06)	0,01
CAGE	1,56 (0,94-2,61)	0,08	0,91 (0,82-1,01)	0,10
Habitação	1,96 (1,09-3,54)	0,02	1,14 (1,00-1,30)	0,04
Tosse produtiva	1,46 (0,84-2,52)	0,16	1,13 (0,97-1,31)	0,10

DR: resistência a pelo menos um fármaco; **CAGE:** preencher critério CAGE para uso abusivo de álcool.

Tabela 35 – Modelo final da análise multivariada pelo método de Poisson com razão de prevalência (RP) IC 95% e P valores ajustados obtidos através da análise de variáveis associadas a ocorrência de multirresistência (R+H) na população virgem de tratamento.

Variáveis	Bivariada R+H		Multivariada R+H	
	RP (IC 95%)	P	RP (IC 95%)	P
Hospitais (grupo)	3,48 (1,35-8,94)	0,005	3,32 (1,26-8,77)	0,01
Cage	2,37 (0,92-2,00)	0,06	0,96 (0,79-1,16)	0,68
Sexo	3,84 (0,90-16,80)		0,29 (0,68-1,30)	0,10
Habitação	1,81 (0,53-6,14)	0,33	1,16 (0,91-1,48)	0,21

H: isoniazid;; **R:** rifampicina; **CAGE:** preencher critério CAGE para uso abusivo de álcool.

A população TA deste estudo foi investigada a respeito de episódios anteriores de TB. A história do número de episódios de TB anteriores e sua evolução estão caracterizadas nas tabelas 36 e 37.

Tabela 36 - Frequência de episódios de TB entre os pacientes com TA em seis hospitais do Rio de Janeiro analisados num período de um ano entre 2004 e 2006.

Número de episódios de TB prévio	N	%
1	99	63,4
2	29	18,5
3	10	6,4
4	5	3,3
Ignorado	13	8,4
Total	156	100

Tabela 37- Evolução do episódio mais recente de TB referida pelos pacientes com TA em seis hospitais do Rio de Janeiro analisados num período de um ano entre 2004 e 2006.

Evolução do mais recente episódio de TB em TA	N	%
Cura	59	37,8
Abandono	70	44,9
Falência	7	4,5
Ignorado	12	7,7
Total	156	100

DISCUSSÃO

A inclusão de pacientes neste inquérito seguiu uma amostra de conveniência, com o objetivo de analisar a totalidade das cepas de *M. tb* disponíveis de pacientes atendidos em cada um dos hospitais participantes do projeto.

O cálculo das perdas de pacientes incluídos no inquérito poderia ser obtido a partir dos registros laboratoriais em cada um dos hospitais. Entretanto, este foi considerado um dado inadequado para ser utilizado em todas as unidades de saúde, já que 4 delas realizavam exames para pacientes externos, e uma delas não possuía, na época, laboratório próprio. Além disto, dificuldades inerentes à consulta aos bancos de dados de cada um dos laboratórios e a inclusão de mais de uma cultura do mesmo paciente no decorrer de seu tratamento também inviabilizaram esta fonte de informação.

Outra forma de encontrarmos o denominador que caracterizasse o total de pacientes com tuberculose atendidos em cada uma das unidades hospitalares seria por meio do número de casos notificados ao SINAN no período, como foi descrito na seção de resultados. Entretanto, dois problemas ocorrem com este dado. Primeiro, sabemos que é elevado o número de pacientes no estado do Rio de Janeiro que iniciam o tratamento antiTB sem confirmação laboratorial; além disto, em poucas notificações há relato de cultura em andamento no momento do diagnóstico, e a falta de material biológico para realização de cultura impede a inclusão de pacientes neste tipo de estudo. Outra limitação para o uso do total de casos notificados como denominador, para cálculo de perdas em inquérito de resistência, refere-se ao fato de que mesmo pacientes admitidos no hospital no decorrer de tratamento, por intercorrências clínicas e/ou indicação social, são notificados ou estão nos registros gerais dos hospitais, com a inclusão no inquérito tendo sido

feita somente a partir do início do tratamento. A internação no decorrer do tratamento se deu principalmente nos hospitais de referência (IEDTAP e HESM).

Em 2006, dos 14048 pacientes notificados ao SINAN, no estado do Rio de Janeiro, somente 50,3% tinham baciloscopia positiva no momento do diagnóstico, e a quantidade com cultura positiva era de 3,2% do total (BRASIL, 2008). Em razão destes aspectos, foi considerado o melhor denominador para a verificação das perdas, o número de pacientes notificados na unidade hospitalar no período do estudo com confirmação bacteriológica, seja por meio da baciloscopia isolada ou associada à cultura para micobactéria. Em nossa casuística, foram incluídos entre 45% (HSE) e 58,6% (HUCFF) dos casos notificados no período, e entre 61,7% (HESM) e 100% (HUCFF e IPEC) dos casos com baciloscopia ou culturas positivas no SINAN.

A partir da obtenção dos registros de notificação do SINAN RJ, procedemos à análise de todas as variáveis investigadas na ficha de notificação, comparando a população notificada inserida no projeto e a população notificada não inserida, com ou sem diagnóstico bacteriológico. A distribuição de todas as variáveis investigadas no SINAN é semelhante nas três populações (dados não demonstrados), o que denota uma homogeneidade sócio-demográfica, epidemiológica e clínica da amostra incluída, em relação ao grupo não participante do estudo.

Considerando que o grupo excluído tinha características semelhantes ao dos incluídos, e levando-se em consideração as dificuldades de captação de pacientes, nossa casuística mostra-se bastante representativa de cada um dos hospitais. Além disto, ela representa 4,23% dos casos notificados no estado do Rio, em um período de um ano, e 6 % dos casos da região metropolitana.

Neste estudo, estabelecemos a inclusão somente de pacientes submetidos à entrevista padronizada. Assim, observamos que a maior parte das perdas foi decorrente da dificuldade de abordagem do paciente pela equipe da pesquisa.

Em hospitais que apresentavam uma coordenação das atividades de rotina ambulatorial no atendimento de pacientes com suspeita de TB e de tratamento da doença ativa, como o HUCFF/UFRJ e o IPEC/Fiocruz, houve uma maior captação de pacientes para a pesquisa, enquanto que hospitais que não dispõem de tais atividades e se caracterizam pelo diagnóstico e encaminhamento de parte dos pacientes para as Unidades Básicas de Saúde, como o HSE e o HMRPS, tiveram uma captação menor. As equipes locais dos hospitais que não dispunham de programas de TB em nível hospitalar tinham dificuldade de abordar o paciente por motivos diversos: alta hospitalar antes da inclusão no estudo; dificuldade para encontrar o paciente na consulta ambulatorial, devido ao precário sistema de agendamento; e/ou ao encaminhamento do paciente para prosseguir seu tratamento em outra instituição. Os recursos de contato telefônico e envio de correspondência para agendamento da entrevista com o paciente foi utilizado no IEDTAP, HSE e HESM com pouco sucesso. Menos de 25% dos pacientes não captados no momento do diagnóstico foram contatados com sucesso, em cada uma dessas unidades. Problemas com endereço ou telefone discordantes e falta de disponibilidade do paciente para voltar à unidade de saúde foram os principais obstáculos. Estes problemas também são mencionados por programas municipais de controle da tuberculose como dificultadores para busca de faltosos e visitas domiciliares, que muitas vezes refletem moradias em área de risco, e/ou problemas que impedem o paciente de relatar seu real endereço ou telefone.

A realização de inquéritos de resistência para fármacos antiTB, com informações coletadas de modo prospectivo por meio de entrevistas com os pacientes, tem sido enfatizada na literatura (ENARSON et al., 1997). Apesar de inquéritos exclusivamente laboratoriais terem grande valor, principalmente no que diz respeito ao monitoramento de circulação de cepas resistentes, as informações obtidas por meio de entrevistas aos pacientes resultam no melhor

conhecimento de fatores associados à resistência adquirida ou à resistência inicial, o que é de grande relevância na interpretação dos dados (YEW & CHAU, 1995). Na amostra estudada, somente em seis pacientes não obtivemos informações a respeito de tratamento anterior por condições clínicas e/ou de entendimento do paciente. Outra fonte de informação dessas variáveis seria por meio dos dados constantes no SINAN. Infelizmente, tais dados secundários são de baixa confiabilidade, devido à precária alimentação e manutenção do sistema e baixo controle de qualidade da informação de TB no estado do Rio de Janeiro, ao longo do tempo (RIO DE JANEIRO, 2003b). Por este motivo, consideramos a informação da entrevista (dados primários) a mais fidedigna, e não recorremos a outras fontes para obter a informação a respeito de tratamento anterior (dados secundários). Os seis pacientes somente foram incluídos nas análises referentes à resistência geral, e foram excluídos nas análises dos dois sub grupos: TA e VT.

A idade dos pacientes incluídos no estudo reflete uma sobreposição da distribuição esperada por faixa etária no Rio de Janeiro (BRASIL, 2008), acoplada ao perfil de assistência de cada hospital. Somente um paciente menor que 15 anos foi incluído, um lactente com exposição intradomiciliar e diagnóstico por lavado gástrico, do HSE (único hospital incluído no estudo que possui setor ativo de pediatria).

Quanto à forma clínica, sua distribuição também apresenta uma conformidade proporcional com os casos notificados no estado do Rio de Janeiro; em 2006, 82,9 % dos pacientes notificados ao SINAN tinham forma pulmonar (BRASIL, 2008), enquanto que no presente estudo esta proporção foi de 81,6%. O que ganha relevância, nesta amostra de pacientes atendidos em hospitais, é a constatação de grande quantidade de pacientes com forma pulmonar com baciloscopia positiva, de alta infectividade (RIEDER, 1999), circulando em unidades com precárias condições de biossegurança, como descrito no capítulo **Pacientes e Métodos**.

Ao analisarmos as taxas de resistência na totalidade das amostras estudadas, observamos valores que são consideravelmente maiores que os observados no último inquérito nacional realizado em 1996, que não incluiu de modo sistemático e representativo amostras clínicas de pacientes atendidos em hospitais (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007; NATAL et al., 2002). Inquéritos realizados em hospitais, na mesma região, já apontavam para níveis mais elevados de resistência e multirresistência nesta população (BRITO et al., 2004; HOFER et al., 1996).

Estudos internacionais, realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento, também mostram tendência à ocorrência de taxas mais elevadas de resistência entre pacientes atendidos em hospitais de diferentes regiões e características. Os inquéritos de resistência realizados em hospitais que se localizam em regiões de elevada carga de doença; em regiões metropolitanas; com grande número de TB diagnosticados por ano em hospitais públicos ou privados; que usualmente não seguem as orientações dos Programas de Controle de TB; que atendem pacientes co-infectados com HIV e/ou outras co-morbidades, demonstram especial relevância principalmente em países em desenvolvimento (BRITO et al., 2005; GOMES et al., 2000; HOFER et al., 1996; LIN et al., 2004; MENDOZA et al., 1997; SENOL KOMURCUOGLU & KOMURCUOGLU, 2005; NUNES et al., 2005; YANG et al., 2000). Estas peculiaridades podem explicar a maior ocorrência de resistência nestas populações, pois as condições epidemiológicas desfavoráveis nas regiões onde os hospitais se encontram, aliadas ao tipo de população atendida, e a ausência de medidas de biossegurança, sinalizam para a diferenciação de taxas de resistência aos fármacos antiTB nas populações hospitalares entre elas, e em relação à população em geral (MCGOWAN JR, 1995).

No caso da população de referência deste estudo, um quadro sócio-epidemiológico-assistencial desfavorável é flagrante. O estado do Rio de Janeiro possui a maior taxa de

incidência nacional; há altas taxas de mortalidade, com óbito ocorrido em ambiente hospitalar na sua maioria; verificam-se altas taxas de abandono e desestruturação da rede de atenção básica; há ausência de atividades de referência e contra-referência e alta prevalência de infecção por HIV; além destes aspectos, o estado do Rio de Janeiro é responsável por quase a metade dos casos de resistência aos medicamentos notificados em nível nacional (BIERRENBACH et al., 2007; BRASIL, 2008; DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007; GONÇALVES et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2007; SELIG, 2004; SES, 2003b). Com este cenário, torna-se esperado que os hospitais recebam um número elevado de pacientes com TB e, entre eles, muitos pacientes com resistência, pois não há como desvincular o problema da TB em nível hospitalar da realidade epidemiológica local.

Uma discussão importante refere-se à comparabilidade das diversas populações estudadas em inquéritos de resistência. Mesmo no que diz respeito aos aspectos relacionados às manifestações clínicas, populações vulneráveis, imunidade e testes diagnósticos, a TB apresenta especificidades regionais, que muitas vezes impede a importação de resultados de pesquisas realizadas em outros países, necessitando de validação de estudos regionalmente (RIEDER, 1999). Com relação a inquéritos de resistência, estes possuem especificidades ainda maiores. A população incluída, a qualidade da informação e a qualidade do laboratório são pré-condições mínimas para a confiabilidade dos dados (ENARSON, 1997; WHO, 1994; YEW & CHAU, 1995), e estas pré-condições foram contempladas neste estudo. Entretanto, além dessas pré-condições, torna-se necessário cuidado na hora da interpretação dos achados levando-se em conta a população de referência. Os achados neste estudo referem-se à população de pacientes notificados em seis hospitais de diferentes perfis na região metropolitana do Rio de Janeiro, entre 2004 e 2006. Portanto, na análise dos dados, é necessário assumir esta limitação do estudo. Ao assumirmos ser inapropriada a comparabilidade dos dados com a população com tuberculose em

geral, e até mesmo com outras populações hospitalares, as conclusões de estudos como o presente inquérito apontam, essencialmente, para a existência de cepas de *M. tb* resistentes, que circulam nestes ambientes de assistência à saúde da região metropolitana do Rio de Janeiro, e para a existência de fatores possivelmente associados a sua ocorrência neste meio, em locais que, na maior parte das vezes, não possuem condições adequadas de biossegurança. Levando-se em consideração a quantidade de pessoas expostas, entre profissionais de saúde e pacientes, muitas vezes debilitados imunologicamente, estes locais podem funcionar como potencializadores na cadeia de transmissão da TB, e em especial da TB resistente.

Os dados acerca da resistência geral a pelo menos um dos fármacos informam a magnitude da circulação de cepas com resistência, nas populações atendidas nas Unidades Hospitalares participantes do estudo. Torna-se mais relevante a informação de quais fármacos estão implicados neste achado, e em quais populações elas tendem a ocorrer mais. Encontramos uma resistência geral (DR) de 17,1%, no total de cepas examinadas, variando nas unidades hospitalares entre 1,9% e 39,6%. Na população VT, estes índices tendem a ser menores, com 13,2% na população total, com uma variação entre 2,5% e 32,7%; na população com TA, os níveis tendem a ser maiores: 27,6% na população geral, variando entre 9,1% e 44,7%. Os níveis de resistência encontrados nesta amostra mostram-se similares aos dados referentes aos inquéritos nacionais, realizados em hospitais descritos na literatura e superiores àqueles relatados em inquéritos realizados em pacientes atendidos nas Unidades Básicas de Saúde (BRITO et al., 2004; DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007; HOFFER et al., 1996; NATAL et al., 2005). Inquéritos hospitalares realizados em países desenvolvidos com baixa carga de TB e TB MDR evidenciaram proporções de resistência aos fármacos antiTB inferiores aos encontrados neste estudo (BOCHARDT et al., 1996; MIRALES MARTIN et al., 1996; ROBERT et al., 2000b).

A resistência geral aos fármacos antiTB, embora seja um importante dado para monitoramento, pode não ter significado clínico e recebe menor atenção dos Programas de Controle de TB. Nos inquéritos que incluem análise de fármacos de primeira e segunda linha, torna-se possível monitorar resistência aos fármacos que não comprometem o sucesso dos tratamentos de primeira linha, mas podem promover repercussões importantes em tratamentos de segunda linha e/ou quimioprofilaxias. Neste sentido, as informações a respeito de quais fármacos estão implicados nestes resultados são fundamentais para sua interpretação (ENARSON, 1997).

A multirresistência neste estudo, tendo como definição internacional de resistência à R+H, é o achado mais relevante em inquéritos de resistência, posto que R e H são fármacos utilizados em esquemas terapêuticos de primeira linha em todas as regiões do mundo (WHO, 2003). A resistência simultânea a esses fármacos compromete sobremaneira a efetividade do tratamento, com repercussões clínicas importantes levando à falha terapêutica (SNIDER & MONTAIGNE, 1994). Em nossa amostra, obtivemos uma elevada taxa TB-MDR: 7,7% no total da população, variando entre 1,9% e 23,8% em cada unidade hospitalar; 4,4% na população VT, variando entre 1,8% e 15,4%; e 16,7% na população TA, variando entre 5,3% e 31,9%. Estes achados, mais uma vez, evidenciam proporções de TB-MDR maiores que os achados nacionais mais recentes (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007).

É importante lembrarmos que esta amostra traz um viés importante no que diz respeito à população de referência. Os dados aqui obtidos não devem ser confundidos com dados da população em geral, mas em contraposição, refletem a especificidade da população atendida em hospitais nesta região, mostrando a necessidade de um olhar diferenciado para ela, além da necessidade de sua inclusão em inquéritos nacionais de resistência, considerando estudos amostrais que contemplem de forma adequada sua inserção.

Nesta amostra, ao utilizarmos o conceito de TB MR do Brasil (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007), observamos uma taxa total de MRMS de 6,8%, variando entre 1,7% e 6,4% nas diferentes unidades hospitalares. Na população VT, a taxa de MRMS foi de 4,4% (1,8% a 15,4%); e na TA, de 12,8% (5,3% a 27,7%). Apesar deste conceito apresentar uma repercussão operacional no que diz respeito à utilização de fármacos de segunda linha no esquema III utilizados nacionalmente, ele tem uma tendência a subestimar os achados de multirresistência, no que diz respeito à revisão de esquemas preconizados como de primeira linha. Além disto, ele requer o teste de sensibilidade para fármacos de segunda linha, que nem sempre são realizados em padronizações laboratoriais.

Ao se analisar a resistência aos diferentes fármacos nos achados da população total, VT, TA, e também na análise isolada de cada unidade hospitalar, foi possível mostrar que a resistência a 3, 4 ou 5 fármacos é proporcionalmente menor. De uma forma empírica, poderíamos entender que quanto maior o número de fármacos implicados na resistência, maior será a repercussão clínica epidemiológica do achado. Entretanto, sem a demonstração de a quais fármacos nos referimos, quando demonstramos tal achado, sua interpretação deixa a desejar.

As taxas de resistência à H foram de 12,8%, na população geral (variando de 2,3% a 29,8% em cada hospital); 23,8%, na população TA (variando entre 40,4 % e 9,1% por hospital) e de 9,0%, na população VT (variando entre 8,2% e 20,4%). De uma forma geral, a H é o fármaco com maiores proporções de resistência em inquéritos nacionais e hospitalares, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos, provavelmente por sua ampla utilização para o tratamento e profilaxia da TB em todo mundo (BRITO et al., 2004; BOCHARDT et al., 1996; MENDOZA et al., 1997; MIRALES MARTIN et al., 1996; NUNES et al., 2005; ROBERT et al., 2000b; SENOL, KOMURCUOGLU & KOMURCUOGLU, 2005.; YANG et al., 2001) . No

Brasil, a taxa de resistência inicial a este fármaco, isoladamente, era de 3,5%, no último inquérito nacional de resistência (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007). Em estudo realizado no HUPE, no município do Rio de Janeiro em 1998, esta taxa foi de 13% (BRITO et al., 2004). A resistência à H tem repercussões importantes no tratamento de primeira linha da tuberculose, já que é fármaco usado com frequência nos vários países e regiões preconizada nos esquemas de primeira linha da OMS (WHO, 2003). A resistência isolada à H pode não ter repercussão clínica imediata, pois a maioria dos pacientes que faz uso do esquema encurtado evolui para cura mesmo com esta falha no esquema terapêutico (ENARSON, 1997). O efeito mais relevante da resistência isolada a este fármaco é, de fato, relacionado às possíveis falhas no tratamento preventivo da TB latente (quimioprofilaxia), pois a isoniazida é o principal medicamento utilizado em infecção latente no mundo e sua utilização ainda é prioritária, incluindo em populações com HIV/AIDS (BRASIL, 2002). Uma das preocupações com o uso da H na quimioprofilaxia seria a indução de resistência por sua utilização indevida, isto é, pacientes que estejam doentes e não somente infectados, poderiam utilizar-se de monoterapia o que induziria maior resistência a este fármaco (LUGADA et al., 2002; COHEN et al., 2006). Em nossa casuística, 18 pacientes já haviam feito profilaxia com H. Destes, somente 2 apresentaram resistência ao fármaco, eram HIV negativos e já haviam sido tratados para TB anteriormente. Portanto, a possível associação entre uso indevido de quimioprofilaxia e resistência não se configurou nesta casuística. Dos 75 pacientes com resistência à H, 17 (2,8%) tinham monorresistência ao fármaco e 15 (3,4%) eram VT, o que significa que pacientes já foram infectados com cepas com monorresistência ao fármaco.

A resistência à R ocorreu em 50 pacientes (8,4%). O achado de resistência à R é o que mais frequentemente causa preocupação tanto do ponto de vista epidemiológico, como por apresentar repercussões clínicas importantes. Por ser o fármaco mais potente dos esquemas de primeira linha, sua utilização é condição fundamental para o sucesso dos esquemas encurtados.

Tratamentos sem R, em geral, necessitam da utilização dos outros medicamentos por um período superior a seis meses (WHO, 1994; BRASIL, 2002; WHO, 2003). Somente um paciente apresentou monorresistência inicial ao fármaco, mas 19 pacientes (4,3%) apresentaram resistência inicial à R associada a outros achados de resistência. No último inquérito nacional, a taxa de resistência inicial ao fármaco foi de 0,2% (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007). A resistência inicial à R é o achado que deve ser monitorado e mostra extrema gravidade no que diz respeito à circulação de cepas resistentes (WHO, 1994). Nos diversos inquéritos realizados em ambiente hospitalar, altas taxas de resistência à R foram verificadas em populações especiais, incluindo hospitais prisionais (IGANATOVA et al., 2006), com 75,8% de resistência ao fármaco.

A resistência ao E ocorreu em 18 pacientes (3,2%). Como era de se esperar, este fármaco tende a apresentar níveis de resistência menores em países como o nosso, que não utilizam o E nos esquemas de primeira linha para pacientes virgens de tratamento. Ele apenas é utilizado nos esquemas para retratamento (esquema IR) e esquema de falência (esquema III). Entretanto, este medicamento tem sido largamente utilizado em tratamentos de primeira linha em outros países, já que a OMS preconiza tratamento com 4 fármacos na primeira fase, e o E é o mais comumente associado à R e H (WHO, 2003). Inquéritos realizados em hospitais nestas regiões tendem a mostrar resultados proporcionalmente maiores, como no caso de hospital universitário em Manila, nas Filipinas, que apresentou 28,4% de resistência ao fármaco E na população geral atendida no hospital, 39% entre os VT e 46% entre os TA (MENDOZA et al., 1997).

A menor circulação de um fármaco, de um modo geral, leva a uma diminuição da possibilidade do encontro de resistência ao fármaco, mesmo nas populações TA. Entretanto, cinco pacientes mostraram resistência inicial ao E, e nenhum apresentou monorresistência ao fármaco. A resistência inicial ao E na amostra foi de 1,2%, enquanto que no último inquérito nacional foi de 0,1% (DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007).

A resistência à S tem sido descrita em vários inquéritos hospitalares na literatura (BRITO et al., 2005; MENDOZA et al., 1997; NUNES et al., 2005; SENOL, KOMURCUOGLU & KOMURCUOGLU, 2005; YANG et al., 2001). Este fármaco, apesar de não ser utilizado em esquemas terapêuticos de primeira linha, com frequência aparece com índices relevantes, demonstrando repercussão de um controle não adequado da doença no passado e/ou resistência cruzada ao uso de outros aminoglicosídeos. A S no Brasil faz parte do esquema III, utilizado em caso de falência ao esquema I (BRASIL, 2002). A resistência geral ao fármaco foi de 7%, sendo proporcionalmente maior na população TA. A monorresistência ao fármaco ocorreu em 18 pacientes (3%), achado que não apresenta repercussões negativas do ponto de vista do controle da TB, pois sua utilização se restringe aos casos de falência e em situações especiais.

Somente 142 pacientes foram testados para Z. A maioria dos testes para Z ocorreu no HMRPS, que realizou testes de sensibilidade de acordo com sua rotina como laboratório de referência utilizado pelo município do Rio de Janeiro. O teste de sensibilidade em meios convencionais (LJ) para a Z é problemático, pois se sabe que o *M. tb* exibe um crescimento inexpressivo em Z, em meios acidificados (BRASIL, 2005) e, por isto, optamos por não proceder este exame de todas as cepas selecionadas. Somente dois pacientes, que eram VT, apresentaram resistência *in vitro* ao fármaco. Nenhum deles possuiu resistência isolada a este fármaco. A interpretação destes achados deve levar em consideração os problemas relacionados à técnica.

A resistência à Et na amostra ocorreu em 20 pacientes (3,7%), sendo que 13 deles eram VT (3,4% da população VT). Este fármaco também possui problemas com relação a sua padronização no meio LJ e sua reprodutibilidade não é garantida (MS, 1994). Tem sua utilização restrita ao esquema de falência (ao contrário do E e S). Neste sentido, é esperado a ocorrência de resistência em taxas menores, quando comparado a outro fármaco testado. Somente 1 paciente

tinha monorresistência à Et e, estranhamente, era um paciente VT. A interpretação destes achados deve, também, levar em conta os problemas relacionados à técnica.

Referências na literatura internacional têm apontado para uma maior resistência na população HIV/AIDS (NOLAN et al., 1995; MAHER & RAVIGLIONE, 2005; TURETT et al., 1995; WELLS et al., 2007). Os pacientes com HIV/AIDS têm maior possibilidade de adoecerem após infecção recente e, além disto, outros fatores como problemas com interação entre fármacos e absorção podem estar envolvidos na maior ocorrência de resistência nessa população (ACKAH et al., 1995; MOORE et al., 1997; SHAFER et al., 1995). Inquérito realizado em dois hospitais de Maputo, Moçambique, encontrou em população com HIV/AIDS taxas 18% de DR e 9% de MDR (NUNES et al., 2005). Em nosso meio, a relação entre HIV e resistência aos fármacos antiTB não é bem estabelecida. No banco de dados de MR, do MS, observamos uma proporção de pacientes HIV em torno de 6 a 9% do total dos casos notificados entre os anos de 2000 e 2007. Na década de 90, em inquérito realizado no HUCFF, a multirresistência inicial associou de forma significativa com HIV (HOFFER, 1996), fato não confirmado anos após a implantação de Programa de TB em nível hospitalar, que priorizou medidas de biossegurança (AGUIAR, 2007). GOMES et al. (2000), em hospital de referência em Santa Catarina, observaram 13,9% de MDR na população HIV/AIDS lá atendida.

Dos 111 pacientes com HIV/AIDS nesta amostra, 15 apresentaram DR. Em nosso estudo, a associação desta variável não foi significativa do ponto de vista estatístico, com DR ou MDR $P=0,19$ RP 0,71 (IC95% 0,42-1,29) e $P=0,14$ RP 0,51 (IC95% 0,20-1,29), respectivamente. Estes resultados diferem de inquéritos de resistência à TB realizados em países em desenvolvimento, como Tanzânia, Botswana, Malawi, Moçambique, Índia e Vietnã (WELLS et al., 2007). Entretanto, em nível nacional ainda não temos evidências contundentes desta associação.

Em nosso estudo, entre os pacientes infectados pelo HIV, a taxa de DR foi 13,3% na população VT, contra 14,3% na população TA. A semelhante proporção da resistência, nos grupo VT e TA, sugere uma maior ocorrência de infecção recente com cepas resistentes entre os pacientes HIV positivos. Quarenta e sete pacientes (56%) haviam tido algum tipo de exposição hospitalar nos últimos dois anos (admitidos em emergência, enfermaria, hospital de TB, UTI e/ou leito-dia). Oito pacientes relataram permanência prévia em albergue, prisão e/ou asilo. Se nestes ambientes circulavam cepas resistentes, e se na maior parte deles as condições de biossegurança ideais não foram garantidas, há uma possibilidade real de aquisição destas cepas nestas instituições. WELLS et al. (2007). ressaltam a potencial importância da transmissão institucional de cepas MDR nesta população.

Os dados até aqui discutidos referem-se a uma amostra obtida a partir de vários hospitais na região metropolitana do Rio de Janeiro, no período estudado, a reunião das cepas de *M. tb* e sua análise proporcionam uma dimensão das cepas com resistência que circulam nestes diferentes ambientes. Entretanto, assim como cepas hospitalares tendem a diferir de cepas isoladas de pacientes atendidos em unidades básicas, cada unidade hospitalar possui um perfil de assistência diferenciado que interfere em resultados de inquéritos como este.

Quando observamos as tabelas 17, 18 e 19 e os gráficos de 3 a 14, podemos com clareza distinguir diferenças significativas entre as diversas populações hospitalares estudadas.

No HUCFF ocorreu uma inclusão de mais de 100% dos casos notificados ao SINAN com confirmação bacteriológica. Este percentual deve-se ao fato do hospital ter a assistência centralizada para os pacientes numa unidade chamada Programa de Controle de Tuberculose Hospitalar (PCTH), que funciona no prédio principal do hospital. Todos os pacientes com diagnóstico de TB têm sua assistência realizada por equipe multidisciplinar capacitada, sendo realizada a vigilância de casos suspeitos de TB pulmonar bacilífera, que coordena a entrada e

saída de leitos de isolamento respiratório. Neste hospital, observamos uma taxa de resistência à R+H de 3,2% (10,5% em pacientes TA e 1,9% nos VT). A distribuição desta resistência inicial e adquirida foi duas vezes superior à taxa de incidência do último inquérito nacional. O fármaco mais implicado na resistência foi a H (9,4%), seguido da R (4,0%) e da S (3,2%). Et tem um padrão diferenciado com taxa maior entre os VT. A monorresistência ocorreu com H, R e S em maior frequência na população VT. Nesta unidade hospitalar, observou-se diferenças significativas em indicadores relacionados à TB após a implantação do PCTH (AGUIAR, 2007). As taxas atuais são inferiores àquelas que foram encontradas em estudo realizado em 1996 no mesmo hospital (HOFFER et al., 1996), o que pode refletir uma mudança no perfil de cepas resistentes circulantes neste ambiente com a adoção de medidas de biosegurança. Na literatura internacional, verificamos que hospitais universitários refletem a realidade epidemiológica local, com achados de DR de 8,3% e MDR de 1,4% em Paris, França (ROBERT et al, 2000a) e 83,3% de DR e 53,5% em Manila, nas Filipinas (MENDOZA et al., 1997).

Entre 20% e 30 % dos pacientes diagnosticados no HMRPS não são acompanhados no hospital isto pode justificar a menor captação de pacientes para o estudo. O perfil de resistência encontrado no hospital é semelhante ao padrão do HUCFF e o que provavelmente esperávamos para um hospital geral. Apesar de ser referência para atendimento de TB MR, tais pacientes não foram incluídos no estudo. A resistência global à R+H foi de 3,6%, sendo 6,1% em TA e 2,9% em VT. As drogas mais implicadas na resistência foram H (9,4%), R (3,6%) e S (2,9%). Apenas no HMRPS foi realizado o teste de Z de todos os pacientes incluídos no estudo. Dois pacientes, 1,9% dos pacientes VT, apresentaram resistência à Z. A monorresistência ocorreu com H (5,8%) e S (1,4%), e em sua maioria na população TA.

O HESM foi responsável pelos achados mais surpreendentes e preocupantes nesta amostra. Apesar da totalidade de pacientes ali diagnosticados estarem internados, a inclusão foi

baixa se comparada aos demais hospitais, o que pode ser atribuído às falhas nas equipes de entrevistadores para encontrar os pacientes e aplicar o questionário. A resistência aos fármacos em geral ocorreu em 39% dos pacientes incluídos, com uma resistência inicial de 15%, e uma resistência adquirida de 45,8%. Estas taxas estão muito acima do esperado, mesmo em uma população de um hospital de referência. Tais resultados foram confirmados após uma revisão de todas as etapas da coleta, consolidação e realização dos procedimentos laboratoriais. Assim, de fato, estes foram os achados nesta amostra, o que evidencia a gravidade da circulação de cepas resistentes neste hospital; entretanto, os intervalos de confiança foram amplos, e uma amostra maior traria maior precisão ao achado. Em termos práticos, neste período, 39 pacientes com resistência circularam neste hospital. Apenas 8 deles já tinham o diagnóstico de multirresistência no momento da internação (o hospital, apesar de não ter condições adequadas para isolamento respiratório, é referência para internação deste tipo de paciente). Os pacientes MR são internados em ala própria do hospital, sem ventilação adequada garantida, em quartos duplos, com banheiros coletivos. Apesar destes cuidados com pacientes MDR não serem considerados ideais, o paciente que interna com este diagnóstico recebe precauções diferenciadas como as descritas. Entretanto, 31 pacientes com TB resistente circularam em outros setores no hospital, trazendo a possibilidade real de transmissão da doença no ambiente hospitalar. Doze deles já haviam sido internados no mesmo hospital anteriormente. A resistência à R+H ocorreu em 33,3% de pacientes TA e em 12% dos pacientes VT. O principal fármaco implicado na resistência foi a H (29,8%), seguido de resistências elevadas à R (25,3%), à S (15,2%) e ao E (12%). Dos 12 pacientes com resistência, somente 6 internaram com diagnóstico prévio de MDR. Dos 12 pacientes com resistência a Et, dois já tinham o diagnóstico de MDR na internação. A resistência à Et também foi maior de uma forma não esperada na população VT. A monorresistência foi baixa e ocorreu entre os VT com H, S e Et.

O IEDTAP tem perfil semelhante ao HESM, no que diz respeito à assistência. A proporção de pacientes com material biológico incluído foi maior do que o outro hospital de referência, provavelmente por maior efetividade da equipe que captava os pacientes. Vinte e três (20,2%) pacientes circularam no hospital, no período do estudo, com resistência a algum fármaco antiTB (36,1% entre os TA e 13,2% entre os VT). A resistência à R+H ocorreu em 16,7% dos TA e em 5,3% dos VT. Estas taxas são maiores que as da população em geral e mais elevadas que as taxas encontradas nos hospitais com perfil de hospital geral. A resistência isolada aos fármacos ocorreu em H (14,0%), R (10,5%) e S (9,6%) e a monorresistência, em menor proporção ocorreu em dois pacientes à H (1,8%), 2 (1,8%), à R e em 5 pacientes (4,4%) com S.

Hospitais de referência são citados em inquéritos na literatura internacional com uma tendência a maiores taxas de resistência, mas sempre seguindo achados que correspondem à área e a população que recebem. Regiões ou países com maiores obstáculos para o controle da TB evidenciam maiores taxas nestes tipos de hospitais (DAM et al., 2005; GUPTA et al., 1993; NUNES et al., 2005; SENOL, KOMURCUOGLU & KOMURCUOGLU, 2005), enquanto que num hospital de referência em Hamburgo, na Alemanha, a taxa de MDR foi apenas de 1,8% (BORCHARDT et al., 1996). Entretanto, os achados do HESM apontam para uma similaridade com inquéritos realizados em hospitais de área de alta prevalência de TB MDR, como é o caso do Hospital Universitário de Manila, nas Filipinas, onde foi demonstrado taxas de 53% de TB-MDR na população estudada (MENDOZA et al., 1995).

O IPEC é uma unidade de perfil muito diferenciado. Unidade de referência para pesquisa clínica em doenças infecciosas, possui uma população grande de pacientes HIV/AIDS (50% desta amostra). Possui assistência ambulatorial estruturada, com a captação dos pacientes obtida através de coorte de acompanhamento, que ocorre no hospital desde 2000. A ocorrência de resistência entre os pacientes diagnosticados e acompanhados na instituição seguiu um padrão

semelhante aos hospitais gerais incluídos nesta amostra. A resistência à R+H ocorreu em 2,7% dos pacientes, 5,3% em TA e 1,8% em VT. De fato, este hospital, apesar de ter uma população e uma assistência diferenciada, mesmo considerando às altas taxas de co-infecção TB HIV, mostrou taxas de resistência menores do que outros hospitais, levando-se em consideração que incluiu quase a totalidade de pacientes com material biológico. A resistência aos fármacos isolados ocorreu em maior proporção com a H (6,8%), seguido da S(6,8%) e da R (2,7%). Monorresistência ocorreu à H (1 paciente – 1,4%) e à S (3 pacientes – 4,1%) 3 destes pacientes eram VT.

O HSE, dos hospitais incluídos no estudo, é o que tem assistência à TB mais desestruturada, apesar de esforços isolados na constituição de um PCTH. TB é diagnosticada em várias clínicas e serviços, parte dos pacientes é acompanhada no setor de doenças infectoparasitárias, parte na Pneumologia, e parte é referenciada para tratamento em outras unidades. Por isto, a captação de pacientes foi muito dificultada mas, mesmo assim, o percentual de incluídos foi grande em relação aos notificados com diagnóstico bacteriológico. Somente um paciente apresentou resistência nesta amostra (pelo menos três outros pacientes com resistência foram excluídos da análise, por não terem sido entrevistados). O hospital realizou os TSA e testou apenas R e H. O único paciente com resistência - cardiopata, acompanhado no hospital- era VT e resistente à R+H, sendo admitido na emergência, e em enfermaria, nos últimos dois anos antes do diagnóstico, não tendo outra história de possibilidade de transmissão recente que não fosse a de exposição hospitalar.

Quanto à distribuição dos achados epidemiológicos e sócio-demográficos dos pacientes incluídos no estudo, observamos que a maioria residia do município do Rio de Janeiro, maior município do estado e que possui a maior carga de TB e as maiores taxas de resistência (BRASIL, 2008). A distribuição dos pacientes, com relação à idade, cor, sexo e escolaridade, não

diferiram dos achados do SINAN para o estado como um todo. Em 2006, 66,6% dos casos notificados eram do sexo masculino e 67,1% estavam na faixa etária entre 20 e 49 anos (MS, 2008); 73,3% tinham menos de 8 anos de escolaridade e 52% eram não brancos.

Uma análise pormenorizada dos fatores que estiveram associados estatisticamente com a ocorrência dos vários tipos de resistência pode revelar especificidades da amostra estudada. A seguir, são discutidos os achados associados à ocorrência de DR e MDR nesta casuística.

Relato de tratamento anterior para TB entre os pacientes incluídos no inquérito esteve associado de forma significativa com a ocorrência de resistência na população geral ($p=0,00002$ para DR e $p=0,00000$...para R+H), mantendo tal associação de forma independente, após análise multivariada ($p=0,01$ para DR e $p=0,003$ para R+H). Ter realizado tratamento anterior para TB, corretamente ou irregularmente, com desfecho de cura ou abandono, é classicamente referido na literatura como fator de risco para o desenvolvimento de resistência, inclusive dando base à classificação de resistência inicial e adquirida. O uso irregular e/ou incorreto dos fármacos, em geral, é fator determinante para a resistência adquirida, que emerge lentamente por pressão de seleção de cepas naturalmente resistentes (CANETTI, 1965; DALCOLMO, ANDRADE & PICON, 2007; YEW & CHAU, 1995). A associação significativa da ocorrência de resistência com o tratamento anterior permanece identificada em relatos mais recentes da literatura, como em população civil e carcerária na Rússia (RUDDY et al., 2005), e em inquéritos hospitalares (HARROW et al., 1998; MENDOZA et al., 1997; ROMERO et al., 1996; SHARMA et al., 2003). Abordagens que diminuam ou evitem o abandono e o uso irregular de medicamentos são fundamentais para o controle da TB MDR, e a estratégia DOTS tem sido o principal instrumento preconizado pela OMS (WHO, 1999; WHO, 2002).

Em nossa casuística, 28,2% dos pacientes com história de tratamento anterior tiveram mais de um episódio pregresso da doença, e 44,9% deles referiram abandono no tratamento mais

recente. Estes dados refletem grave falha das ações de controle da TB nesta região, levando a possibilidade de desenvolvimento de maior quantidade de resistência na população em geral. A baixa implantação da estratégia DOTS e cobertura da Estratégia de Saúde da Família (fundamental para implantação da supervisão da tomada do medicamento), no estado do Rio de Janeiro, contribuem para altas taxas de abandono na região (menos de 23,8% dos casos estavam em terapia supervisionada, em 2006) (BRASIL, 2008).

Residir em habitação sem saneamento básico ($p=0,02$ DR Geral) não é fator que afete diretamente a possibilidade de infecção pelo *M. tb* e/ou por cepas resistentes. Entretanto, em uma população proveniente da região metropolitana do Rio de Janeiro, de baixo nível sócio-econômico, este dado pode, indiretamente, revelar maior chance de transmissão em residências pouco ventiladas e dispostas em regiões com maior índice de concentração populacional (RIEDER, 1999; RIO DE JANEIRO, 2003). A mesma variável associou, na análise multivariada, de forma independente, com a ocorrência de DR VT ($p=0,04$).

Preencher o critério *CAGE* ($p=0,009$ para DR Geral e $p=0,004$ para R+H Geral) reflete uso abusivo do álcool. Por meio deste teste foram identificados 148 (24,8%) alcoolistas em nossa casuística. Associação entre TB, alcoolismo e abandono de tratamento é percebida por pessoas que trabalham diretamente com TB, mas possivelmente a associação não é direta e sim por fatores comportamentais e ambientais (RIEDER, 1999). Também a associação entre alcoolismo e resistência não é clara, a não ser de modo indireto, por meio da associação com baixa adesão, relacionada à resistência em populações TA. Em nosso estudo, esta associação (*CAGE* / TA) não ocorreu de forma estatisticamente significativa ($p=0,16$). OLIVEIRA (2007), em estudo que caracterizou a população assistida no HESM, verificou uma prevalência de alcoolismo em 36% dos pacientes internados, em um período de 2 anos.

Também associaram, de forma estatisticamente significativa com resistência, a imagem de cavitação na radiografia de tórax ($p=0,0005$ em DR Geral; $p=0,001$ em R+H Geral; $p=0,007$ DR TA e $p=0,02$ R+H VT); ter tosse produtiva ($p=0,02$ para DR Geral); e a ausência de febre ($p=0,01$ para DR Geral e $p=0,05$ para R+H Geral). O padrão cavitário pode denotar gravidade de doença pulmonar, elevada carga bacilar e maior chance de albergar cepas resistentes, sendo esta associação com resistência também referida em hospitais na Rússia, Espanha, Índia e Guatemala (HARROW et al., 1998; ROMERO et al., 1998; RUUDDY et al., 2004; SHARMA et al, 2003). A tosse produtiva remete a pacientes disseminadores. A febre, sintoma freqüente, pode ser menos valorizado ou percebida por pacientes muito debilitados, com maior chance de albergar cepa resistente. Não houve relatos destas associações na literatura selecionada. Febre persistiu associada de forma independente após análise multivariada, com a ocorrência de DR Geral ($p=0,004$).

Não ter dispnéia ($p=0,001$ para DR TA; $p=0,01$ para R+H TA e na multivariada $p=0,005$ para DR TA; $p=0,004$ para R+H TA) e não apresentar emagrecimento ($p=0,04$ para DR TA e $p=0,05$ para R+H TA) trazem sinais clínicos contrários a achados que denunciam gravidade. Entretanto, fatores relacionados à percepção e valorização dos sinais e sintomas podem estar envolvidos nestes achados.

A presença de doença hepática crônica esteve também associada de forma significativa com a ocorrência de R+H na população geral ($p=0,01$) e R+H na população VT ($p=0,03$). Em inquérito não hospitalar realizado na Espanha, a associação de MDR com cirrose hepática também foi constatada (AREVALO, 1996).

Não ser HIV positivo teve uma fraca associação na análise bivarida com DR na população TA ($p=0,05$); a proporção de pacientes HIV positivo com TB, TB DR e TB MDR não é alta, e a

associação de HIV e TB DR ainda não é bem estabelecida em nosso meio (BRASIL, 2006; BRASIL, 2008).

Ter seu diagnóstico atual em hospital de TB (grupo 1) esteve associado com a ocorrência de resistência em todos os grupos estudados e permaneceu associado de forma independente, após análise multivariada, com resistência geral DR ($p=0,02$) e R+H ($p=0,02$), DR TA ($p=0,04$), R+H TA ($p=0,003$); DR VT ($p=0,01$) e R+H VT ($p=0,01$). Tais dados refletem a ocorrência maior de resistência nestes sítios e também maior probabilidade de transmissão intra-hospitalar principalmente em regiões com indicadores desfavoráveis no que diz respeito ao controle da TB, como os achados da Índia, Moçambique e Turquia (DAM et al., 2005; GUPTA et al., 1993; NUNES et al., 2005; SENOL, KOMURCUOGLU & KOMURCUOGLU, 2005) e reflete a grave situação de transmissão, em potencial, de cepas resistentes, nos hospitais de referência envolvidos no estudo.

Estar internado no momento do diagnóstico também associou com a ocorrência de resistência em todos os subgrupos estudados na análise bivariada. Este dado, indiretamente, remete-nos a maior gravidade do quadro (associação com gravidade da doença foi mostrada indiretamente por maior número de cavidades na radiografia de tórax por SHARMA et al (2003), e a maior possibilidade de transmissão nosocomial. No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a internação de pacientes com tuberculose em cinco situações bem delimitadas (BRASIL, 2002); entretanto, observamos que estes critérios muitas vezes não são respeitados. OLIVEIRA (2007) observou, em seu estudo em hospital de referência, que causas mal definidas de internação eram frequentes e associaram de forma estatisticamente significativa ($p<0,001$) com tempo de internação prolongado. Analisar que tipo de paciente interna por tuberculose, e por que é internado com a doença, são objetos de vários estudos em todo mundo (BAUSSANO et al., 2004; NISSAPATORN et al., 2003; VASCONCELOS et al., 1996). A caracterização da população

hospitalar é fundamental para traçar estratégias de enfrentamento da doença nestes ambientes e, quando o problema da resistência aparece com magnitude, especial preocupação deve ser despertada (BONADIO et al., 2004; PHADTARE, SAPLE & BANKA, 1996; ROBERT et al., 2000a; VANACORE et al., 2004).

Ter sido admitido em enfermaria nos últimos dois anos ($p=0,02$ para DR Geral; $p=0,04$ para VT R+H); ter sido admitido em hospital de TB nos últimos dois anos ($p=0,002$ para Geral DR; $p=0,01$ para Geral R+H; $p=0,0006$ para TA DR e na multivariada $0,04$ para TA DR) consistem em variáveis que sugerem fortemente a possibilidade de infecção recente por cepas circulantes nestes ambientes. Estes achados sugerem a possibilidade de transmissão nosocomial de cepas resistentes, em hospitais onde medidas de biossegurança ideais não foram implantadas. Esta transmissão já foi exaustivamente documentada, por meio dos estudos de biologia molecular e relatos de surtos na literatura internacional (AITA et al., 1996; CAGGESE et al., 1996; EASTERBROOK et al., 1996; GONZALES MONTANER et al., 1996; HERRERA et al., 1996; MELLADO et al., 1996; PHADTARE, SAPLE & BANKA, 1996; RIVERO et al., 1996; WELLS et al., 2007). No Brasil, a demonstração de ocorrência de cepas resistentes em ambientes hospitalares (BRITO et al., 2004; GOMES et al., 2000; HOFFER et al., 1996), e de elevada conversão de teste tuberculínico entre profissionais de saúde (MUZY DE SOUZA et al., 1998; ROTH et al., 2005) indiretamente refletem a possibilidade de transmissão nosocomial de cepas resistentes.

Na análise bivariada, ser do sexo masculino associou de forma estatisticamente significativa com R+H ($p=0,04$); esta mesma variável associou de forma independente após análise multivariada com R+H em TA ($p=0,006$). A relação entre sexo e a ocorrência de resistência não é clara. Entretanto, nas informações de notificação do banco de dados de MDR nacional, o sexo masculino apresenta-se em maioria (BRASIL, 2006; BRASIL, 2008). RIEDER

(1999) ressalta sobre a ocorrência de maior número de casos TB no sexo masculino em todas as regiões do mundo, enquanto a progressão da infecção para doença pode ser maior no sexo feminino.

Considerando que entre os 595 pacientes, 398 referiam tosse produtiva; 292 apresentavam radiografia de tórax com cavitação; 571 com baciloscopia positiva; todos com cultura positiva (pois ter cultura positiva era critério de inclusão); 293 com história de compatível com exposição hospitalar; e que 78 pacientes com resistência tiveram seus diagnósticos realizados em hospitais sem condições ideais de biossegurança, é necessário considerar o risco de transmissão nosocomial da doença e da TB resistente. A comprovação de transmissão nosocomial da doença só é possível por meio de estudos de biologia molecular que identifiquem cepas em “*cluster*”, e história epidemiológica compatível (circulação em ambiente hospitalar no mesmo período) (AITA et al., 1996; CAGGESE et al., 1996; EASTERBROOK et al., 1996; GONZALES MONTANER et al., 1996; HERRERA et al., 1996; MELLADO et al., 1996; PHADTARE, SAPLE & BANKA, 1996; RIVERO et al., 1996; WELLS et al., 2007). Estes estudos já estão em andamento nesta amostra e por meio deles poderemos inferir algo a respeito da possível transmissão nosocomial. Entretanto, a simples análise dos números absolutos de pacientes expostos sugere, fortemente, que é elevado o risco de transmissão de cepas resistentes em hospitais, na região metropolitana do Rio de Janeiro. O hospital, dentro de um cenário epidemiológico com indicadores desfavoráveis para o controle da TB, atrai para seu ambiente, além de sua população alvo (pacientes com indicação formal de internação e/ou pacientes com acompanhamento clínico diagnóstico de maior complexidade), pacientes com baixa adesão e pacientes não absorvidos pela precária rede de atenção básica (OLIVEIRA, 2007).

Estudos recentes mostram a alta prevalência de óbitos por TB em hospitais na mesma região, e muitos pacientes, além de ingressarem no hospital com perfil de gravidade, mostram um estranho comportamento, de receberem tratamento antiTB somente enquanto estão nos hospitais, não sendo admitidos posteriormente na rede de atenção básica, o que denota uma falta de integração da rede hospitalar, no que diz respeito à contra-referência (SELIG et al., 2006).

É interessante observar que outras variáveis associadas ao risco de infecção recente investigadas, apesar de não associarem de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de resistência, ocorreram na população estudada. O contato domiciliar foi referido por 138 (23%) dos pacientes; trabalhar em instituição de saúde por 52 (8,7%) pacientes; e exposição intra-hospitalar nos últimos dois anos por 293 pacientes (49,2%) (160 em unidades de emergência, 212 em enfermaria, 128 em hospitais de TB e 12 em UTI). A estadia em instituições que caracterizam longa permanência e aglomeração foi identificada em 59 pacientes (9,9%): 2 já haviam morado em asilos, 12 em albergues, 21 em hospitais psiquiátricos e 24 em prisões.

No Estado do Rio de Janeiro, estes achados remetem à urgente necessidade da inclusão de ações de controle de TB em unidades hospitalares, além daquelas realizadas na Atenção Básica. Ações efetivas também em ambientes que sabidamente traduzem risco de infecção e que incluam controle de contatos, proteção ao profissional exposto e ações em instituições fechadas, com busca de casos e rigor em medidas de biossegurança.

CONCLUSÕES

1- Resistência geral a pelo menos um fármaco (DR) ocorreu em 17,1% (102/595) do total de cepas analisadas; 13,1% (57/433) entre os pacientes virgens de tratamento (VT) e 28,2% (44/156) entre os pacientes com história de tratamento anterior (TA).

2- A multirresistência (R+H) ocorreu em 7,4% (44/595); 3,9% (17/433) entre os VT e 17,3% (27/156) entre os TA.

3- Na população com HIV/aids observamos 13,5% (15/111) de DR e 4,5% (5/111) de R+H com multirresistência inicial de 3,6% (3/83).

4- Resistência à Isoniazida (H) foi observada em 12,8 % (75/582); à rifampicina (R) em 8,4% (50/595); à estreptomicina (S) em 7,0% (39/550) e ao etambutol em 3,2 % (18/550).

5- A distribuição de resistência inicial a cada fármaco foi de 9,0 % (38/422) para H; 4,3 % (19/433) para R; 5,6 % para S (22/391) e 1,2 % (5/391) para E.

6- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de resistência na população geral: morar em habitação sem saneamento básico [p=0,02; RP 1,69 (IC95% 1,54-7,20)]; preencher critério Cage para alcoolismo [p=0,009; RP 1,62 (IC95% 1,13-2,32)]; ter sido diagnosticado em hospital de referência para TB [p=0,000; RP 2,66 (IC95% 1,86-3,81)]; ter sido admitido em hospital de TB nos últimos 2 anos [p=0,002; RP 1,78 (IC95% 1,23-2,58)]; ter sido admitido em enfermaria nos últimos 2 anos [p=0,02; RP 1,52 (IC95% 1,06-2,18)]; tratamento para TB prévio [p=0,00002; RP2,14 (IC95% 1,51-3,03)]; RX com cavitação [p=0,0005; RP2,24 (IC95% 1,37-3,67)]; tosse produtiva [p=0,02; RP1,61 (IC95%1,04-2,48)] e febre [p=0,01; RP0,62 (IC5% 0,44 0,90)]. Após análise multivariada associaram de forma independente com a ocorrência de resistência geral ter sido tratado anteriormente para TB [p=0,01; RP 1,66 (IC95%

1,12-2,48)] ($p=0,01$); ter diagnóstico da TB atual em hospitais de referência [$p=0,02$; RP 1,68 (IC95% 1,07-2,66)]; e febre [$p=0,004$; RP 0,55 (IC95% 0,37-0,82)].

7- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de multirresistência na população geral: preencher critério Cage para alcoolismo [$p=0,004$; RP 2,25 (IC95% 1,28-3,98)]; ter sido diagnosticado em hospital de referência para TB [$p=0,0000$; RP 4,78 (IC95% 2,51-9,08)]; ter sido admitido em hospital de TB nos últimos 2 anos [$p=0,01$; RP 2,12 (IC95% 1,17-3,81)]; tratamento para tb prévio [$p=0,0000$; RP 4,40 (IC95% 2,24-7,86)]; RX com cavitação [$p=0,001$; RP 3,37 (IC95% 1,55-9,66)]; febre [$p=0,05$; RP 0,57 (IC95% 0,32-1,01)] e doença hepática crônica [$p=0,01$; RP 3,09 (IC95% 1,24-7,71)]. Associação independente com a ocorrência de R+H foi verificada com as variáveis tratamento anterior [$p=0,003$; RP 2,64 (IC95% 1,39-5,01)]; ter seu diagnóstico da TB atual em hospitais de referência [$p=0,002$; RP 3,34 (IC95% 1,54-7,20)].

8- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de resistência inicial residir em habitação sem saneamento básico [$p=0,02$; RP 1,96 (IC95% 1,09-3,54)]; estar internado no momento do diagnóstico [$p=0,04$; RP 1,65 (IC95% 1,00-2,71)]; ter seu diagnóstico feito em hospital de referência para TB [$p=0,008$; RP 1,90 (IC95% 1,17-3,07)]. Associaram de forma independente com a ocorrência de DR ter o diagnóstico em hospital de TB [$p=0,01$; RP 1,87 (IC95% 1,14-3,06)]; e residir em habitação sem saneamento básico [$p=0,04$; RP 1,14 (IC95% 1,00-1,30)].

9- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de multirresistência inicial ser do sexo masculino [$p=0,04$; RP 3,84 (IC95% 0,90-16,80)], estar internado no momento do diagnóstico [$p=0,04$; RP 2,76 (IC95% 0,99-7,71)]; ter sido internado em enfermaria nos últimos 2 anos [$p=0,02$; RP 2,77 (IC95% 1,08-7,14)]; ter seu diagnóstico feito

em hospital de referência para TB [$p=0,005$; RP 3,48 (IC95% 1,35-8,94)]; RX com cavitação [$p=0,02$; RP 4,65 (IC95% 1,08-19,9)] e doença hepática crônica [$p=0,03$; RP 4,27 (IC95% 1,08-16,8)]. Associou de forma independente com a ocorrência multirresistência inicial ter seu diagnóstico de TB atual feito em hospital de referência para TB [$p=0,01$; RP 3,32 (IC95% 1,26-8,77)].

10- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de resistência adquirida estar internado no momento do diagnóstico ($p=0,04$); ter sido admitido em hospital de tb nos últimos 2 anos [$p=0,0006$; RP 2,36 (IC95% 1,44-3,88)]; ter seu diagnóstico feito em hospital de referência para TB [$p=0,00005$; RP3,33 (IC95% 1,77-6,45)]; RX com cavitação [$p=0,002$; RP 2,79 (IC95% 1,18-6,61)]; anti HIV positivo [$p=0,05$; RP 0,43 (IC95% 0,16-1,12)]; febre [$p=0,01$; RP 0,55 (IC95% 0,34-0,90)]; dor torácica [$p=0,01$; RP 0,53 (IC95% 0,31-0,92)]; dispnéia [$p=0,002$; RP3,34 (IC95%1,54-7,20)]; emagrecimento [$p=0,04$; RP 0,56 (IC95% 0,33-0,94)] . Associaram de forma independente com a ocorrência de DR ter o diagnóstico em hospital de TB [$p=0,002$; RP3,34 (IC95%1,54-7,20)]; ter sido admitido anteriormente em hospital de TB [$p=0,01$; RP 2,23 (IC95% 1,15-4,31)]; e dispnéia [$p=0,005$; RP 0,46 (IC95% 0,28-0,76)].

11- Associaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de multirresistência adquirida estar internado no momento do diagnóstico [$p=0,03$; RP 3,04 (IC95% 3,04-0,96-9,59)]; ter seu diagnóstico feito em hospital de referência para TB [$p=0,002$; RP 3,77 (IC95%1,50-9,45)]; dor torácica [$p=0,02$; RP 0,34 (IC95% 0,20-0,93)] ; dispnéia [$p=0,01$; RP 0,41 (IC95% 0,20-0,84)] e emagrecimento [$p=0,05$; RP 0,48 (IC95% 0,23-1,00)]. Associaram de forma independente com a ocorrência de R+H ter seu diagnóstico de TB atual feito em hospital de referência para TB [$p=0,003$; RP 3,69 (IC95% 1,55-8,75)]; ser do sexo masculino [$p=0,006$; RP 2,38 (IC95% 1,28-4,45)] e dispnéia [$p=0,004$; RP 0,34 (IC95% 0,16-0,71)].

12- Diferentes perfis de resistência foram obtidos nas diferentes unidades hospitalares e hospitais de referência para TB apresentaram taxas de DR [p=0,0000; RP 2,66 (IC95% 1,86-3,81)] e MDR [p=0,0000; RP 4,78 (IC95% 2,51-9,08) significativamente maiores que outros hospitais.

PERSPECTIVAS E RECOMENDAÇÕES

Por meio de publicações nacionais e internacionais observamos muitas vezes as precárias condições de assistência à TB em unidades hospitalares. Essa situação se agrava em países em desenvolvimento, com baixa prioridade dada pelos formuladores de políticas públicas para o problema, resultando em indicadores desfavoráveis para o controle da TB, precários recursos diagnósticos e falta de efetivas ações que promovam biossegurança.

A circulação de maior proporção de cepas resistentes em ambiente hospitalar agrava sobremaneira a situação do controle da doença nesses locais.

É de extrema importância que recursos diagnósticos de TB sensível e resistente sejam disponibilizados nos hospitais para ampliar o diagnóstico bacteriológico por meio de baciloscopias de qualidade e outros procedimentos que disponibilizem material biológico para análise (de escarro induzido a procedimentos invasivos quando necessário).

Dada a especificidade das populações atendidas em hospitais no que diz respeito à comorbidades, elevada proporção de resistência e de retratamentos, nestes locais, torna-se imprescindível a utilização de cultura acompanhada de teste de sensibilidade, preferencialmente por metodologias que forneçam resultados em poucos dias. Estes exames rápidos disponibilizados de rotina poderão significar diagnóstico precoce de resistência com consequências óbvias para o tratamento e prognóstico dos pacientes além de otimização de procedimentos de biossegurança.

O desenvolvimento de técnicas diagnósticas com alta especificidade, sensibilidade e agilidade são de grande importância para esta população. Técnicas bioquímicas, microbiológicas

e de biologia molecular devem ser desenvolvidas e validadas em nosso meio, antes de sua aplicação em condições de rotina.

O cuidado com biossegurança deve ser implantado onde ainda não existe. As comissões de controle de infecção hospitalar e as unidades de vigilância epidemiológica hospitalares devem fazer parte ativa deste cuidado. Soluções de baixo custo e alta efetividade devem ser fomentadas como medidas administrativas adaptadas a cada situação hospitalar e a disponibilidade de quartos individuais com pressão negativa em unidades de internação, de terapia intensiva e emergências.

A integração das unidades hospitalares com os programas de controle de tuberculose locais e Laboratórios de Saúde Pública Regional faz-se necessária e urgente. Referência, contra-referência e informação de qualidade devem ser monitoradas pelos programas com intervenções nas unidades inclusive no que diz respeito à distribuição e ao uso adequado de medicamentos em unidades públicas e privadas. A produção de legislação ou normatização específica para o controle da tuberculose em unidades hospitalares é medida de grande impacto que deve ser fomentada, de modo similar à medida que em nosso meio tornou obrigatória a criação de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

O adequado funcionamento do Sistema Único de Saúde torna-se imprescindível para a adequação do controle da tuberculose em ambientes hospitalares. A falta de regulação interna e externa faz com que os hospitais hoje funcionem como entidades autônomas dentro do Sistema. Reformas da gestão e regulação hospitalar mostram-se necessárias e encontram-se em andamento. Cuidados devem ser tomados para que avaliações qualitativas, além das simplistas avaliações quantitativas da assistência, sejam produzidas. Deve-se levar em conta as especificidades da gestão pública de recursos humanos e materiais que não deve seguir prioridades que regem o sistema privado, e sim ações de impacto na população em geral identificadas por meio de ações sistematizadas de vigilância epidemiológica.

Vivemos momentos delicados com relação às reformas de gestão do Sistema Único de Saúde. A qualidade das reformas pode significar um grande avanço na gestão hospitalar ou um retrocesso em muito do que já se conquistou. Uma gestão hospitalar adequada terá impacto no controle e assistência de várias doenças, entre elas a tuberculose.

O controle da tuberculose hospitalar necessita de capacitação de equipes, disponibilidade de recursos, visão de impacto das ações a médio e longo prazo e avaliação constante das especificidades locais. Isso só será atingido com implantação e continuidade de ações de qualidade de gestão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCORSI, S. et al. The increasing burden of infectious diseases on hospital services at St. Mary's Hospital, Lacor, Gulu, **Uganda Am J Trop Med Hyg**, v. 64, no. 3-4, p. 154-158, 2001.

ACKAH, A.N. et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. **Lancet**, v. 345, p. 607-610, 1995.

AGUIAR, F.S. **Prevalência de resistência às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose em um hospital de referência para o tratamento de tuberculose e HIV/AIDS no Rio de Janeiro, Brasil, 2007**. 133 f. Dissertação de Mestrado – Centro de Ciências de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

AITA, J. et al. Hospital transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina. **Medicina (B Aires)**, v. 56, p. 48-50, 1996.

ALMEIDA, D. et al. High Incidence of the Beijing Genotype among Multidrug-resistant Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in a Tertiary Care Center in Mumbai, India. **Clin Infect Dis**, v. 40, p.881-886, 2005.

AREVALO, M. et al. Risk factors associated with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla-la-Mancha (Spain). **Eur Respir J**, v. 9, p. 274-278, 1996.

ASCH, S. et al. Relationship of isoniazid resistance to human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. **Am J Resp Dis Crit Care Med**, v 153, no. 5. 1708-1710, 1996.

BASU, S. et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. **Lancet**, v. 370, p. 1500-1507, 2007.

BAUSSANO I. et al. Clinical and demographic aspects of extrathoracic tuberculosis: experience of an Italian university hospital. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, no. 4, p. 486-492, 2004.

BARNES, P.F. et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. **JAMA**, no. 275-4, p. 305-307, 1996.

BARROS, A.J.D.; HIRAKATA V.N. Alternatives for Logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Med. Res. Methodol.** v.3, no 21, p.1-13, 2003.

BECK-SAGUÉ, C. et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infections. **JAMA** v. 268, no 10, p. 1280-1286, 1992.

BEHRMAN, A; SHOFR, F.S. Tuberculosis Exposure and Control in na Urban Emergency Department. **Ann Emerg Med**, v. 31, no.3, p. 370-375, 1998.

BERCION, R.; KUABAN, C. Primary resistance to antituberculosis drugs in Yaoundé-Cameroon. **Tuber Lung Dis**, v. 77, no 2, p. 65-66, 1996.

BEZEM, L.S. et al. Resistência primária aos tuberculostáticos em Santa Catarina. **Bol CNCT**, v. 2, p 34-43, 1996.

BIERRENBACH, A.L. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. **Rev Saúde Pública**, v. 41, supl. 1, p. 24-33, 2007.

BLUMBERG, H.M. et al. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. **Ann Intern Med**, v. 122, p. 658-663, 1995.

BOECHAT, N.F.L. et al. A Tuberculin skin test survey among health care workers(HCWs) in a general hospital of Rio de Janeiro, Brazil. **J Pneumol**, v. 22, no 1, p. 98, 1996.

BONADIO M. et al. Epidemiological and clinical features of 139 patients with tuberculosis at a teaching hospital in Italy (Pisa, 1996-2000). **Biomed Pharmacother**, v. 59, p. 127-131, 2005.

BORCHARDT, J et al. Incidence of resistance and risk factors for resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. A retrospective study of 1,055 patients of a specialty hospital 1984 to 1993. **Pneumologie**, v.50, no. 1, p. 28-35, 1996.

BRASIL Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Centro Nacional de Epidemiologia. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose**. Brasília, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 2.616**, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção, pelos hospitais do país, de programa de controle de infecções hospitalares. Brasília, 12 mai. 1998.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual Técnico para o Controle da Tuberculose**. Cadernos de Atenção Básica, n. 6, Brasília, 2002a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Dados referentes a AIH do município do Rio de Janeiro, ano 2000. Disponível em www.datasus.gov.br/catalogo/sihsus.htm Acessado em 10 Dez 2002b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 2529**, de 23 de novembro de 2004. Institui o Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica no Âmbito Hospitalar, define competências para os estabelecimentos hospitalares, a União, os estados, o Distrito Federal e os municípios, cria a Rede Nacional de Hospitais de Referência para o referido Subsistema e define critérios para qualificação de estabelecimentos. Brasília, 23 nov. 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Banco de dados da TBMR**. Rio de Janeiro: Centro de Referência Professor Hélio Fraga, FUNASA, Ministério da Saúde, 2003. Disponível em www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/tb_num/tb_brasil.pps Acessado em 30 de mar. 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Tuberculose: Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/tuberculose/bases/tubercbr.def> Acessado em 10 Jan. 2008.

BREATHNACH, A.S. et al. An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. **J Hosp Infect**, v. 39, p. 111-117, 1998.

BRITO, R. C. et al. Diagnóstico da situação epidemiológica da tuberculose no HUPE. In: **VI CONGRESSO DE CONTROLE DE INFECÇÃO E EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR**, 1998, Campos do Jordão. 1998.

BRITO, R. C. et al. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. **J Bras Pneumol**, v. 30, n. 4, p. 335-342, 2004.

BRITO, R.C. et al. Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o controle de tuberculose em hospitais gerais. **Pulmao RJ**, v.12, n. 3, p.169-173, 2003.

BUSILLO, C.P. et al. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. **Chest** v. 102, no. 3, p. 797-801, 1992.

CANETTI, G.; FROMAN. S.; GROSSET, J.; HAUDURROY, P.; LANGEROVÁ, M.; MAHLER, H. T.; MEISSNER, G.; MITCHISON, D. A., and SULA, L. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull WHO*, 29:565-578, 1963.

CANETTI, G. The J. Burns Ambersons Lecture: Present Aspects of bacterial Resistance in Tuberculosis. **Am Rev Resp Dis** v. 92, no. 5, 1965.

CAGGESE, L. et al. Human tuberculosis and multidrug-resistance: Clinicoepidemiological remarks following a nosocomial outbreak. INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, XI, 1996, Vancouver. **Abstract. Mo.C.1660**, 1996.

CAMERON, R.J.; HARRISON, A.C. Multidrug resistant tuberculosis in Auckland 1988-95. **N Z MED J**, v. 110, no. 1041, p 119-122, 1997. (abstract)

CDC (Centers for Disease Control). Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities. **MMWR**, v. 43, no RR-13, 1994.

CHIANG CY et al. A survey of TB services in hospitals in seven large cities in Asia and North Africa. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11 no. 7, p. 739-746, 2007.

CHUADAROGLU, C. et al. Increased risk of tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in Istanbul, Turkey. **BMC Infect Dis**, v. 2, no. 14, 2002. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/bmcinfectdis/> Acessado em 10 dez. 2006.

COHEN, T et al. Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV–tuberculosis coinfecting populations. **Proc Natl Acad Sci USA** v. 103, no. 18, p. 7042-7047, 2006.

CONSTANT, C.A. et al. Tuberculose multirresistente. **Acta Med Port**, v. 17, p. 157-166, 2004.

COULDWELL, D.L. et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in an outpatient HIV treatment room. **AIDS**, v. 10, p. 521-525, 1996.

DALCOLMO, M.P.; ANDRADE, M. K.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev Saúde Pública**, v. 41, supl1, p.34-42, 2007.

DAM, T.; ISA, M.; BOSE, M. Drug-sensitivity profile of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates – a retrospective study from a chest-disease in India. **J Med Microbiol**, v. 54, p. 269-271, 2005.

DE COCK, K.M.; GRANT, A ; PORTER JDH. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research, and practice. **Lancet**, v. 345, p. 833-845, 1995.

DE LA ROSA, G.R. et al. *Mycobacterium tuberculosis* at a comprehensive cancer centre : active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. **Clin Microbiol Infect**, v.10, p. 749-752, 2004.

DROBNIEWSKI F et al. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. **PLoS Med**, v. 4, no. 2, e55, p 273-275, 2007. Disponível em <http://medicine.plosjournals.org> Acessado em 10 jan. 2008.

DYE, C. et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. Disponível em <http://infection.thelancet.com> Published online January 16, 2008 DOI:10.1016/S1473-3099(07)70291-8 Acessado em 20 jan. 2008.

EASTERBROOK P.J. et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis in a London HIV unit: outbreak investigations and clinical follow-up. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract. We.B.305**, Vancouver: 1996.

EDMOND, M.B.; WENZEL, R.P. Organization for infection control. In: MANDEL G; BENNETT J.E.; DOLIN R. (Ed). **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2988-2991.

ENARSON, D.A. Limitations of drug resistance surveillance. **Int J Tub Lung Dis**, v 1, no 5-1, p. S18, 1997.

ESCOSTEGUY, C.C.; MEDRONHO, R.A. A importância dos Núcleos de Vigilância Hospitalar. **Cad Saúde Colet (Rio J)**, v. 13, n. 3, p. 583 - 584, 2005.

ESPINAL, M.A. et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. **JAMA**, v. 283, no 19, p. 2537- 2545, 2000.

ESPINAL, M.A. The global situation of MDR-TB. **Tuberculosis**, v. 83, p. 44-51, 2003.

FELLA, P. et al. Dramatic decrease in tuberculin skin test conversion rate among employees at a hospital in New York City. **Am J Infect Control**, v. 23, p. 352-356, 1995.

FLOYD et al. Admission Trends in a Rural South African Hospital During the early Years of the HIV Epidemic. **JAMA**, v. 282, no. 11, p. 1087-1091, 1999.

FIÚZA DE MELO, F.A. et al. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. **J Pneumol**, v. 22, p. 3-8, 1996.

FRANTZ, M.; BERTHAUD, V.; EL-SADR, W. HIV-related tuberculosis among foreign born patients enrolled in Harlem directly observed therapy program. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract. Mo.B.1373**, Vancouver: 1996.

FROES, G.C. et al. Perfil e seguimento dos pacientes portadores de Mycobacterium sp. do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **J Pneumol**, v. 29, n. 6, p. 365-370, 2003.

GALESI, V.M.N.; ALMEIDA, M.M.M.B. Indicadores de morbimortalidade hospitalar de tuberculose no Município de São Paulo. **Rev Bras Epidemiol**, v. 10, n. 1, p. 48-55, 2007.

GILLINI, L.A. et al. Declining Tuberculosis and Drug-Resistance Rate Among HIV-Positive patients at an Italian Teaching Hospital in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.29, no 5, p.546-547, 2002.

GONZALEZ-MONTANER, L.J. et al. Nosocomial outbreak of multi-drug resistant tuberculosis among patients in Buenos Aires, Argentina. INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE XI, 1996, Vancouver. **Abstract.We. B. 304.** Vancouver, 1996.

GOMES, C. et al. Perfil de resistência de “M. tuberculosis” isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. **J Pneumologia**, v. 26, n. 1, p. 25-29, 2000.

GOPINATH, K.G. et al. Tuberculosis among healthcare workers in a tertiary-care hospital in South India. **J Hosp Infect**, v. 57, p. 339-342, 2004.

GUPTA, P.R. et al. Prevalence of initial drug resistance in tuberculosis patients attending a chest hospital. **Indian J Med Res**, v. 97, p. 102-103, 1993. (abstract)

HAAS, D.W. *Mycobacterium Tuberculosis*. In: MANDEL G; BENNETT J.E.; DOLIN R. (Ed). **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2576-2607.

HANNAN, M.M. et al. Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital. **J Hosp Infect**, v. 47, no. 2, p. 91-97, 2001.

HARROW, E.M. et al. Epidemiology and Clinical Consequences of Drug-Resistant Tuberculosis in a Guatemalan Hospital. **CHEST**, v. 113, p. 1452-1458, 1998.

HAYWARD, C.M.M.; HERRMAN, J.L.; GRIFFIN, G.E. Drug-resistant tuberculosis: mechanisms and management. **Brit J Hosp Med**, v. 54, no 10, p. 494-500, 1995.

HERRERA, D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on na HIV Ward-Madrid, Spain,1991-1995. **MMWR**, no 26, p. 330-333, 1996.

HOFER, C. et al. Drug resistant tuberculosis in a general hospital- AIDS reference center, Rio de Janeiro, Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, XI, 1996, Vancouver. **Abst. A 806**, 1996, Vancouver: 1996.

HOFFNER, S.E. Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; some data from Sweeden, Estônia and Ethiópia. **Scand J Infect Dis**, v. 98, p. 17-18, 1995.

IGNATOVA, A. et al. Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia. **J Medical Microbiol**, v. 55, p. 1413-1418, 2006.

IJAZ, K. et al. Unrecognized Tuberculosis in a Nursing Home Causing Death with Spread of Tuberculosis to the Community. **J Am Geriatr Soc**, v. 50, p. 1213-1218, 2002.

IWATA, K. et al. Failure to implement respiratory isolation: why does it happen? **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 23, no. 10, p. 595-599, 2002.

JERNIGAN et al. *Mycobacterium tuberculosis* transmission rates in a sanatorium: implications for new preventive guidelines. **Am J Infect Control**, v. 22, no. 6, p. 329-33, 1994.

JOSHI et al. Tuberculosis among health-care workers in lowand middle-income countries: A systematic review. **PLoS Med**, v. 3, no. 12, e494, 2006. Disponível em <http://medicine.plosjournals.org> Acessado em 22 de fev. 2007.

KASSA-KELEMBHO, E. et al. Surveillance of drug-resistant childhood tuberculosis in Bangui, Central African Republic. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, no. 5, p. 574-578, 2004.

KENT, P. T.; KUBICA, G. P. - **Public Health Mycobacteriology A guide for the level III laboratory**. Atlanta: Centers for Disease Control. 1985.

KENYON, T.A. et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis, Chicago. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract.Mo.C.1647**, Vancouver: 1996.

KRITSKI, A et al. Associação tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil. **Bol Oficina Sanit Panam**, v. 118, n. 6, p. 542-54, 1995.

KRITSKI, A.L. et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, p. 331-335, 1996.

KRITSKI, AL. et al. Retreatment tuberculosis cases. **CHEST**, v. 111, no. 5, p.1162-1167, 1997.

KRITSKI, A.F.; Conde, M.B.; Muzy de Souza, G.R. **Tuberculose – do Ambulatório à Enfermaria**. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2000.

KRÜÜNER, A. et al. Tuberculosis as in occupational hazard for health care workers in Estonia. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 5, no. 2, p. 170-176, 2001.

LASZLO A.; KANTOR I. N. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. **Bul WHO**, v. 72, no 4, p. 603-610, 1994.

LEE, E.H. et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a children's hospital. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, no. 6, p. 689-692, 2005.

LEONARD, M.K. et al. Increased efficiency in evaluating patients with suspected tuberculosis by use of a dedicated airborne infection isolation unit. **Am J Infect Control**, v. 34, p.69-72, 2006.

LIN, J.; SATTAR, A.N.; PUCKREE, T. An alarming rate of drug-resistant tuberculosis at Ngwelezane Hospital in Northern KwaZulu Natal, South Africa. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, no. 5, p. 568-573, 2004.

LOBUE, P.A.; CATANZARO, A. Effectiveness of a Nosocomial Tuberculosis Control Program at an Urban Teaching Hospital. **CHEST**, v. 113, p. 1184-1189, 1998.

LUGADA, E.S. et al. Operational assessment of isoniazid prophylaxis in a community AIDS service organisation in Uganda. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 6, no. 4, p. 326–331, 2002.

MAHER, D; RAVIGLIONE, M. Global Epidemiology of Tuberculosis. **Clin Chest Med**, v.26, no.2, p. 167 – 182, 2005.

MCGOWAN JR, J.E.; BLUMBERG, H.M. Community as a source of infection: inner –city tuberculosis in the USA. **J Hosp Infect**, v. 30, suppl, p. 282-295, 1995.

MCGOWAN JR, J.E. Nosocomial tuberculosis: New progress in control and prevention. **Clin Infec Dis**, 21:489-505. 1995.

MELLADO, M.J. et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis in HIV infected children. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract.M.o B. 1310**. Vancouver: 1996.

MENDOZA, M.T. et al. Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Phillipines. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 1, no. 1, p. 59-63, 1997.

MIGLIORI, G.B. et al. 125 years after Robert Koch’s discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is “science” enough to tackle the epidemic? **Eur Respir J**, v. 29, p. 423–427, 2007.

MIRALLES MARTIN, P. et al. Drug-resistant tuberculosis at a general hospital. **Rev Clin Esp**, v. 196, no. 1, p. 21-23, 1996 (abstract)

MISHKINIS K; KAMINSKAITE A; PURVANETSKENE B. Treatment of multidrug resistant tuberculosis in Santakiskes tuberculosis hospital. **Probl Tuberk**, no. 3, p. 9-11, 2000. (abstract).

MORCILLO, N. et al. Multidrug resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. **Medicina (B Aires)**, v. 56, no. 1, p. 45-47, 1996.

MORO, M.L. et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. **AIDS**, v.12, no. 9, p.1095-102, 1998.

MOORE, M. et al. Trends in drug resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. **JAMA**, v. 278, no 10, p. 833-842, 1997.

MUZY DE SOUZA, G.R. et al. A PPD conversion among 351 Health Care Workers in a General Hospital – AIDS Reference Center – Rio de Janeiro, Brazil. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, no. 3, p. 795A, 1998.

MUZZI DE SOUZA, G.R. et al. Viragem da prova tuberculínica entre profissionais de saúde em atividades num hospital universitário, referencia para AIDS, no Rio de Janeiro, Brasil. **Pulmao RJ**, v.11, n. 2, p. 64-75, 2002.

NATAL, S. et al. Primary and secondary drug resistance in pulmonary tuberculosis. **Int J Tub Lung Dis**, v. 1, no 5-1, p. S45, 1997.

NATAL, S. Emergência da resistência às drogas. **Bol Pneumol Sanit**, v. 10, n 2, p. 57-70, 2002 .

NEVES, D.D. Multidroga resistência - avaliação do problema numa unidade primária de saúde e proposta para o controle. **J Pneumol**, v. 22, n. 1, p. 104, 1996.

NISSAPATORN, V. et al. AIDS-related Opportunistic Infections in Hospital Kuala Lumpur. **Jpn J Infect Dis**, v. 56, p. 187-192, 2003.

NISSAPATORN, V. et al. Pulmonary tuberculosis in a hospital setting: gender differences. **Public Health**, v. 120, p. 441-443, 2006.

NITTA, A T. et al. Misdiagnosis of multidrug-resistant tuberculosis possibly due to laboratory-related errors. **JAMA**, v. 276, no. 24, p.1980-1983, 1996.

NOLAN, C.M.; HECKBERT, S.; ELARTH, A. Case-control study of the association between human immunodeficiency virus infection and tuberculosis. Geneva. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XII, 1998, Geneva. **Abstract 4620**. Geneva: 1998.

NUNES, E.A. et al. Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among HIV-infected patients in Maputo, Mozambique, 2002-2003. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, no. 5, p. 494-500, 2005.

OLIVEIRA H. **Aspectos epidemiológicos dos pacientes portadores de tuberculose internados no Hospital Estadual Santa Maria – Rio de Janeiro**. 2007, 99f. Dissertação de Mestrado. Centro de Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

PABLOS-MENDES, A. Anti-tuberculosis drug resistance surveillance in 35 countries. **Int J Tub Lung Dis**, v. 1, no. 5-1, p. S18, 1997.

PALMERO, D. et al. Multidrug-resistant Tuberculosis in HIV- Negative Patients, Buenos Aires, Argentina. **Emerg Infect Dis**, v. 9, no. 8, p. 965-969, 2003.

PARK, M.M. et al. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 153, p. 317-324, 1996.

PENNA, M.L.F. et al. Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in HIV infected patients. **Int J Tub Lung Dis**, v. 1, no 5-1, p. S45, 1997.

PHADTARE, J. M.; SAPLE, D.G.; BANKA, R.B. Multiple drug resistant tuberculosis and mycobacteriosis in HIV infection. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract.Th.B.4306**. Vancouver: 1996.

PINTO W.P. et al. Drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from patients with HIV infection seen at na AIDS reference center in São Paulo, Brasil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 38, n. 1, p.15-22, 1996.

QUEIROZ, D. et al. Incidência da tuberculose em hospital universitário no ano de 1995. **J. Pneumol**, v. 22, n. 1, p. 105, 1996.

RABAHI, M.F. et al. Noncompliance With Tuberculosis treatment by Patients at Tuberculosis and AIDS Reference Hospital in Midwestern Brazil. **Braz J Infect Dis**, v.6, no. 2, p. 63-73, 2002.

RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, D.E.; KOCHI, A. Global epidemiology of tuberculosis. **JAMA**, v. 273, no. 3, p. 220-226, 1995.

RAVIGLIONE, M.C. The TB epidemic from 1992 to 2002. **Tuberculosis**, v. 83, p. 4-14, 2003.

RESENDE, M. et al. Indicadores relacionados ao retardo no diagnóstico e na instituição das precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera em um hospital terciário. **J Bras Pneumol**, v. 31, n. 3, p. 225-230, 2005.

RIEDER, H.L. **Epidemiologic basis of tuberculosis control**. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris: 1999.

RIO DE JANEIRO (Município) Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Dados não publicados de notificação de tuberculose no ano de 1997. Rio de Janeiro, 1997.

RIO DE JANEIRO (Estado). Resolução SES 1834, de 03 de julho de 2002. Instituir o núcleo de vigilância hospitalar (NVH) no âmbito das unidades hospitalares. **Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, RJ, 03 jul. 2002. Disponível em http://www.saude.rj.gov.br/publicacoes/Res_1834.shtml Acessado em 20 ago. 2007.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. Plano estratégico para o controle da tuberculose 2003b. Rio de Janeiro: Assessoria de Pneumologia Sanitária, SES-RJ. 2003b. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/tuberculose/planos.shtml> Acessado em 3 de out. 2003.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. Casos de tuberculose notificados a partir de unidades hospitalares. **Comunicação pessoal**: Gilmar Santos. Fonte: SINAN –RJ. Rio de Janeiro, 2006a.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. Situação do diagnóstico laboratorial da tuberculose no estado do Rio de Janeiro. **Comunicação pessoal**: Marneilli Martins. Fonte: Registros de supervisão de laboratórios. Rio de Janeiro, 2006b

RIVERO, A. et al. First outbreak of multi-drug resistant tuberculosis in AIDS patients in Andalusia (Southern Spain). INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract. Tu.B.2355**, Vancouver: 1996.

ROBERT, J. et al. Twenty-five years of tuberculosis in a French university hospital: a laboratory perspective. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, no. 6, p. 504-512, 2000a.

ROBERT, J. et al. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France, 1995-1997. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, no. 7, p. 665-672, 2000b.

ROMERO, M.J.C. et al. Características de la tuberculosis en un hospital terciario durante los años 1993-1996. Influencia de la coinfección por el VIH. **Arch Bronconeumol**, v. 34, p. 333-338, 1998. (abstract)

RONVEAUX, O. et al. Prevention of transmission of tuberculosis in hospitals; a survey of practices in Belgium, 1995. **J Hosp Infect**, v. 37, p. 207-215, 1997.

ROSELLE, G.A. et al. Tuberculosis in the veterans healthcare system : a six-year review and evaluation of programme effectiveness. **Epidemiol Infect**, v. 125, p. 315-323, 2000.

ROTH, V.R. et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, no. 12, p. 1335-1342, 2005.

RUDDY, M. et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. **Thorax** 2005, v. 60, no. 2, p. 130-135.

SALOMON, N. et al. Predictors and outcome of multidrug resistant tuberculosis. **Clin Inf Dis**, v. 21, p. 1245-1252, 1995.

SANCHEZ G.; OTEYZA, C.P. ; FERNÁNDEZ, C.G. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en un hospital de tercer nivel en el año 2001. **An Med Interna (Madri)**, v. 22, no.5, p. 222-226, 2005.

SCHWOEBEL, V. et al. Multi-drug resistant tuberculosis and HIV in France. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, XI, 1996, Vancouver. **Abstract.Th.C.332**, Vancouver: 1996.

SELIG, L. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. **J Bras Pneumol**, v. 30, n. 4, p. 417-424, 2004.

SENOL, G.; KOMURCUOGLU, B.; KOMURCUOGLU, A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. **J Infect**, v. 50, p. 306-311, 2005.

SHAFER, R.W. et al. Temporal trends and transmission patterns during the emergence of multidrug resistant tuberculosis in New York City: a molecular epidemiologic assesment. **J Infec Dis**, v.171, p. 170-176, 1995.

SHARMA, S.K. et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. **Infect Gent Evol**, v. 3, p. 183-188, 2003.

SHARMA, S.K.; MOHAN, A. Multidrug-resistant tuberculosis. **Indian J Med Res**, v. 120, p. 354-376, 2004.

SIMMONS, B. P. et al. The new era of hospital epidemiology: what you need to succeed. **Clin Infect Dis**, v. 22, p. 550-553, 1996.

SIQUEIRA, H.; BRITO, R. C.; DAVISON, E. O DOT e o anti DOT no tratamento da tuberculose (TB). In: Congresso Brasileiro de Pneumologia. **Resumos**. Gramado: SBP 2000.

SNIDER JR, D. E.; LA MONTAIGNE, J. R. The negleted global tuberculosis problem: a report of the 1992 word congress on tuberculosis. **T J Infec Dis** v. 169, p. 1189-1196, 1994.

TELZAK, E.E. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. **N Eng J Med**, v. 333, no 14, p. 907-911, 1995.

TREBUCQ, A. Tuberculosis and big cities. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.11, no. 7, p.709, 2007.

TURETT, G.S. et al. Improve outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis. **Clin Inf Dis**, v. 21, p. 1238-1244, 1995.

UETA, C. et al. Increase of gamma/delta T cells in hospital workers who are in close contact with tuberculosis patients. **Infect Immun**, v. 62, no. 12, p. 5434-5441, 1994.

VALWAY, S.E. et al. An Outbreak Involving Extensive Transmission of a Virulent Strain of *Mycobacterium tuberculosis*. **NEJM**, v. 338, no. 10, p. 633-639, 1998.

VANACORE P. et al. Drug-Resistant Tuberculosis in HIV-Infected Persons: Italy 1999-2000. **Infection**, v. 32, no. 6, p. 328-332, 2004.

VAN GORKOM, J. Nosocomial transmission in low-income countries. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 3, no. 12, p. 1144-1145, 1999.

VARELDZIS, B. et al. Laboratory evaluation of drugs resistant tuberculosis. **WHO/TB**, v. 171, no 16, p., 1993.

VASCONCELOS, G. et al. Características dos casos de tuberculose nos centros municipais de saúde e hospitais no município do Rio de Janeiro em 1995. **J Pneumol**, v 22, n. 1, p. 104, 1996.

VILTE, R.M.C.V. et al. Tuberculose entre funcionários da Universidade Federal Fluminense e do Hospital Antônio Pedro no período 1997-2003. **Pulmão RJ**, v.14, n. 3, p. 208-211, 2005.

WEISMULLER, M.M. et al. Diagnosis of childhood tuberculosis in Malawi: an audit of hospital practice. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 6, no. 5, p. 432-438, 2002.

WELLS, C.D. et al . HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis—The Perfect Storm. **J Infect Dis**, v 196, no S1, p.S86-107, 2007.

WELTMAN, A.C.; ROSE, D.N. Tuberculosis susceptibility patterns, predictors of multidrug resistance, and implications for initial therapeutic regimens at a New York City hospital. **Arch Int Med**, v. 154, no. 19, p. 2161-2167, 1994.

WENGER P.N. et al. Control of nosocomial transmission of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV infected patients. **Lancet**, v. 345, p. 235-240, 1995.

WHO (World Health Organization). A Review of current epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and mortality. **WHO/ Tb/ 93.176**, 1993.
WHO (World Health Organization). Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. **World Health Organization**, Geneve, 1994 (francias).

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). The year 2000 targets: assessment of progress achieved thus far. **WHO/ GTB/ CARG**, 6: 8 p., 1997.

WHO (World Health Organization). What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. **World Health Organization**, Geneva, 1999.

WHO (World Health Organization). Guidelines for Establishing Dots-Plus Pilot Projects for the Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis (Mdr-Tb). **World Health Organization**, Biella, Italy, 2000.

WHO (World Health Organization). Global DOTS expansion plan: Progress in TB control in high-burden countries, 2001. **World Health Organization**, 2001.

WHO (World Health Organization). Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2002. **World Health Organization**, Geneva, 2002a.

WHO (World Health Organization). Strategic Framework to Decrease The Burden Of Tb/Hiv. Stop TB Department and Department of HIV/AIDS. **World Health Organization** Geneva, 2002b.

WHO (World Health Organization). Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report. **World Health Organization**, Geneva, 2003.

WHO (World Health Organization). Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report. **World Health Organization**, Geneva, 2006.

WHO (World Health Organization). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. **World Health Organization**, Geneva, 277 p, 2007.

WHO (World Health Organization). The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007–2008. **World Health Organization**, 2007.

WHO (World Health Organization). Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: Fourth Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. **WHO/HTM/TB/2008.394**, 2008.

WIGGAM, S.L.; HAYWARD, A.C. Hospitals in England are failing to follow guidance for tuberculosis infection control – results of a National Survey. **J Hosp Infect**, v. 46, p. 257-262, 2000.

WISNIVESKY, J.P. Prospective Validation of a Prediction Model for Isolating Inpatients With Suspected Pulmonary Tuberculosis. **Arch Intern Med**, v. 165, p. 453-457, 2005.

YANAI, H. et al. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 7, no. 1, p. 36-45, 2003.

YANG, Z.H. et al. A clinical-based molecular epidemiologic study of tuberculosis in Monterrey, Mexico. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 5, no. 4, p. 313-320, 2001.

YANG, H et al. Tuberculosis in Calgary, Canada, 1995–2002: site of disease and drug susceptibility. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, no. 3, p. 288–293, 2005.

YEW, W.W.; CHAU, C.H. Drug resistant tuberculosis in the 1990s. **Eur Respir J**, v.8, p. 1184-1192, 1995.

ZIGNOL M et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. **J Infect Dis**, v. 194, no 4, p. 479-485, 2006.

ANEXOS

PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA - Questionário 1.1

Unidade Hospitalar: Número da Ficha: PRONTUÁRIO:

1. Nome:

2. Endereço:

2.1. Rua/nº/complemento:

2.2. Bairro ou Distrito:

2.3. Município:

2.4. Estado: 2.5. CEP: - 2.6. Telefone -
 2.7. Celular: -

3. Idade: (anos)

4. Data Nascimento // (dd/mm/aa)

5. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino 9. S.I.

6. Cor: 1. Branca 2. Negra 3. Parda 4. Amarela 9. S.I.

7. Estado Civil: 0. Não casado 1. Casado(a) ou União Consensual 9. S.I.

8. Profissão atual:

1. Empregado assalariado
inativo

2. Trabalhador por conta própria / autônomo

3. Do lar

4. Aposentado ou

5. Estudante

6. Desempregado

7. Outra

9. S.I.

9. Escolaridade: ☐

1. Analfabeto 2. Primeiro grau incompleto 3. Primeiro grau completo 4. Segundo grau 5. Terceiro grau 6. Pós-graduação 9. S.I.

10. Naturalidade: ☐

1. AC 2. AL 3. AP 4. AM 5. BA 6. CE 7. DF 8. ES 9. GO 10. MA 11. MT 12. MS 13. MG
14. PA 15. PB 16. PR 17. PE 18. PI 19. RN 20. RS 21. RJ 22. RO 23. RR 24. SC 25. SP
26. SE 27. TO 99. S.I.

11. Condição Hospitalar Atual:

11.1. Internado: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 11.2. Ambulatorial: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A.

12. Enfermaria (se internado): ☐ 1. Clínica médica 2. DIP 3. Pneumologia 4. CTI 5. Pediatria 6. Outra 8. N.A. 9. S.I.

12.1. No caso de resposta 6. na pergunta 12. informar qual outra enfermaria: ☐☐☐☐☐☐☐☐
☐ 8. N.A.

12.2. Data de admissão na enfermaria: ☐☐☐/☐☐☐/☐☐☐ (dd/mm/aa)

13. Ambulatório(se ambulatorial): ☐ 1. Clínica médica 2. DIP 3. Pneumologia 4. Pediatria 5. Outra 8. N.A.

13.1. No caso de resposta 5. na pergunta 13. informar qual o outro ambulatório: ☐☐☐☐☐☐☐☐
☐ 8. N.A.

13.2. No caso de resposta 5. na pergunta 13. informar a sala – número do ambulatório: ☐☐☐☐☐☐
☐ 8. N.A.

14. Habitação: ☐ 1. Com saneamento básico 2. Sem saneamento básico 9. S.I.

14.1. Número de cômodos: ☐ 1. Um 2. Dois 3. Três 4. Quatro 5. Cinco 6. > 5 8. N.A. 9. S.I.

15. Nos últimos dois anos esteve em: 0. Não 1. Sim 9. S. I.

15.1. Albergue: ☐ 15.2. Asilo para idosos: ☐ 15.3. Hospital Psiquiátrico: ☐

15.4. Prisão: ☐ 15.5. Morando na rua: ☐

16. Trabalha ou trabalhou em instituição de saúde? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

16.1. Instituição 1

16.1.1. Qual a instituição 1: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
N.A. 9. S.I.

16.1.2. Função: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
8. N.A. 9. S.I.

16.1.3. Setor: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
8. N.A. 9. S.I.

16.1.4. Número de horas trabalhadas/semana: ☐☐☐ 888. N.A. 999. S.I.

16.2. Instituição 2

16.2.2. Função:

16.2.4. Número de horas trabalhadas/semana: **888. N.A. 999. S.I.**

17.1. Número de cigarros por día: 888. N.A. 999. S.I.

17.2. Número de años de tabaquismo: 888. N.A. 999. S.I.

Se você toma alguma bebida alcoólica mesmo que de vez em quando responda:

0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

18.1. Você tem facilidade de fazer amizades? ☐

18.2. Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade da bebida? 1

18.3. Alguém critica ou já criticou o seu modo de beber?

18.4. Você costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? ☐

18.5. Você se sente culpado pela maneira que costuma beber? ☐

18.6. Critério CAGE (se duas ou mais perguntas de 18.2. a 18.5. forem sim)? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

19. Uso de drogas ilícitas?: ☐ 0. Jamais usou 1. Usuário 2. Ex-usuário 9. S.I.

FORMA(S) DE USO DAS DROGAS ILÍCITAS:

19.1. Cheirando: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

19.2. Injetando: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

19.3. Fumando: ☐ 0. Não ☐ 1. Sim ☐ 8. N.A. ☐ 9. S. I.

PRESENÇA E DURAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS.

20.1. Tosse seca ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I. **20.2** Tosse seca ☐ ☐
semanas

21.1. Tosse produtiva ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I. **21.2** Tosse produtiva ☐ ☐

22.1. Dispnéia ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I. **22.2** Dispnéia ☐ ☐

semanas

23.1. Febre ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I. **23.2** Febre ☐ ☐

semanas

45. Afecções associadas (não AIDS) 0. Não 1. Sim 9. S. I.
- 45.1. Hepatite crônica/cirrose: ☐ 45.2. Neoplasia maligna: ☐
- 45.3. Uso de corticóide: ☐ 45.4. Uso de imunossupressor: ☐
- 45.5. Diabetes: ☐ 45.6. Insuficiência renal crônica: ☐
- 45.7. Enfisema/Bronquite crônica: ☐ 45.8. Doença do colágeno: ☐
- 45.9. Silicose: ☐ 45.10. Hanseníase: ☐
- 45.11. Outra: ☐ 45.11.1. Especificar outra: ☐☐☐☐☐☐☐☐
☐☐

46. Já fez tratamento anti-TB antes? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Se sim preencher questionário 1.2 (MDR2 - Episódio Anterior de TB)

47. Sorologia anti-HIV positiva antes do diagnóstico de TB? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Se sim preencher questionário 1.3 (MDR3 – Sorologia anti-HIV)

48. RX de Tórax: ☐ 1. Normal 2. Alterado 9. S. I.
- 48.1. Alteração: ☐ 1. Unilateral 2. Bilateral 8. N. A. 9. S. I.
- 48.2. Presença de cavidade: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A. 9. S. I.
- 48.3. Presença de infiltrado: ☐ 1. Alveolar 2. Intersticial 3. Misto 8. N. A. 9. S. I.
49. PPD: ☐ 1. Realizado 2. Não realizado 9. S. I.
- 49.1. Resultado do PPD: ☐☐ mm 88. N. A. 99. S. I.
- 49.2. Mês e ano: ☐☐/☐☐

50. Localização da Tuberculose atual: ☐
 1. Pulmonar 2. Extra Pulmonar 3. Disseminada com pulmonar 4. Disseminada s/ pulmonar 9. S. I.

51. Data do diagnóstico (clínico ou bacteriológico) o que ocorrer primeiro: ☐☐/☐☐/☐☐
 (dd/mm/aa)

52. Data do início do tratamento: ☐☐/☐☐/☐☐ (dd/mm/aa)

53. Medicamentos usados no tratamento inicial do atual episódio da doença 0. Não 1. Sim 9. S. I.

- 53.1. Rifampicina: ☐ 53.2. Isoniazida: ☐ 53.3. Pirazinamida: ☐
- 53.4. Etambutol: ☐ 53.5. Estreptomicina: ☐ 53.6. Etionamida: ☐
- 53.7. Ofloxacina: ☐ 53.8. Macrolídeo: ☐ 53.9. Clofazimina: ☐
- 53.10. Amicacina: ☐ 53.11. Terizidona: ☐ 53.12. Outras quinolonas: ☐
 53.12.1. Especificar outra quinolona: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
☐☐

54. Peso: ☐☐☐. ☐ Kg

55. Altura: ☐☐☐ cm

PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA Questionário 1.2 (MDR2 - Episódio Anterior de TB)

Unidade Hospitalar: Número da Ficha: PRONTUÁRIO:

HISTÓRIA DE TUBERCULOSE PREGRESSA:

1. Quantos episódios ? 1. um 2. dois 3. três 4. > 3 9. S.I.

Episódio 1

2. Época do último episódio (1): / (mm/aa)

3. Classificação clínica do último episódio:

1. Pulmonar 2. Extra Pulmonar 3. Disseminada com pulmonar 4. Disseminada s/ pulmonar 9. S.I.

4. Evolução: 1. Cura 2. abandono 3. falência 9. S.I.

5. No caso de TB pulmonar, fazia baciloscopia de controle? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

6. No caso de TB pulmonar, tinha escarro ao final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

7. No caso de TB pulmonar, fez baciloscopia no final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

8. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Rifampicina? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

9. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Isoniazida? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

Episódio 2

10. Época do episódio (2): / (mm/aa)

11. Classificação clínica do episódio 2:

1. Pulmonar 2. Extra Pulmonar 3. Disseminada com pulmonar 4. Disseminada s/ pulmonar 9. S.I.

12. Evolução: 1. Cura 2. abandono 3. falência 9. S.I.

13. No caso de TB pulmonar, fazia baciloscopia de controle? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

14. No caso de TB pulmonar, tinha escarro ao final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

15. No caso de TB pulmonar, fez baciloscopia no final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

16. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Rifampicina? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

17. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Isoniazida? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

Episódio 3

18. Época do episódio (3): / (mm/aa)

19. Classificação clínica do episódio 3:

1. Pulmonar 2. Extra Pulmonar 3. Disseminada com pulmonar 4. Disseminada s/ pulmonar 9. S.I.

20. Evolução: 1. Cura 2. abandono 3. falência 9. S.I.

21. No caso de TB pulmonar, fazia baciloscopia de controle? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

22. No caso de TB pulmonar, tinha escarro ao final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

23. No caso de TB pulmonar, fez baciloscopia no final do tratamento? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

24. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Rifampicina? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

25. No seu tratamento o Sr(a) utilizou Isoniazida? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

ANEXO 3

PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA Questionário 1.3 (MDR3 – Sorologia anti-HIV)

Unidade Hospitalar: Número da Ficha: PRONTUÁRIO:

1. Resultado confirmado? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Contaminação

2. Sua contaminação foi por via sexual ? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

3. Sua contaminação foi por via vertical (mãe-filho) ? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

4. Sua contaminação foi por via endovenosa ? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

5. Sua contaminação foi por transfusão sanguínea ? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Antes de ter Tuberculose (quadro atual) o Sr (a) já teve? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

6. Leucoplasia pilosa: 7. Candidíase oral: 8. Herpes Zoster:

9. Pneumocistose: 10. Candidíase esofageana: 11. Sarcoma de Kaposi:

12. Toxoplasmose SNC: 13. Criptococose SNC: 14. CMV:

15. Tuberculose foi a 1ª manifestação de doença? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

16. Uso de Anti-Retroviral antes do desenvolvimento de TB? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

Quais medicações?

17. AZT? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

24. Indinavir? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

18. 3TC? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

25. Ritonavir? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

19. D4T? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

26. Delaviridina? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

20. DDC? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

27. Nelfinavir? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

21. DDI? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

28. Nevirapine? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

22. Saquinavir? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

29. Hidroxi-uréia? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

23. Efavirenz? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

30. Outro? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

31. Uso de novo esquema Anti-retroviral na vigência de TB? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

Quais as drogas do novo esquema?

32. AZT? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

39. Indinavir? 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

34. D4T? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

35. DDC? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

36. DDI? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

37. Saquinavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

38. Efavirenz? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

40. Ritonavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

41. Delaviridine? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

42. Nelfinavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

43. Nevirapine? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

44. Hidroxi-uréia? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

45. Outro? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

46. CD4:

46.1.Data: / /

47. Carga viral

47.1.Data: / /

48. Linfócitos totais 48.1. Data: / /

PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA-QUESTIONÁRIO 1.4

(MDR 4 RESULTADOS MICOBACTERIÓLOGICOS)

Número do prontuário

Registro

[illegible]

1 Inclusão mantida?

☐ Sim ☐ Não

1a Se a resposta da questão 1 for “Sim”: Número da cultura

1b Se a resposta da questão 1 for “Não”, motivo?

☐ cultura negativa ☐ cultura não realizada ☐ cultura contaminada

2 Material da cultura positiva

☐ escarro espontâneo #1

escarro espontâneo #2

☐ escarro espontâneo #3

☐ escarro induzido

☐ lavado broncoalveolar☐ lavado gástrico #1☐ lavado gástrico #2☐ lavado gástrico #3

☐ líquido peritoneal

☐ biópsia peritoneal

☐ biópsia pulmonar/brônquica

☐ líquido pericárdico

☐ biópsia pericárdica☐ líquido pleural☐ biópsia pleural☐ aspirado de medula óssea☐ biópsia de medula óssea

☐ sangue #1

 sangue #2

☐ sangue #3

☐ aspirado ganglionar☐ biópsia ganglionar

☐ liquor

☐ urina #1

☐ urina #2

☐ urina #3

☐ outros

 IGN

3 Resultado

☐ 1 a 19 colônias

20 a 100 colônias (+)

□ colônias separadas (mais de 100) (++)

☐ crescimento confluyente (+++)

4 Baciloscopia da amostra ☐ Realizada ☐ Não realizada

Se realizada: Data / /

5 Resultado

☐ negativa ☐ positiva + ☐ positiva ++
☐ positiva +++ ☐ 1 a 4 bacilos/200 campos

6 Sistema utilizado para isolamento

☐ Löwenstein-Jensen (Manual) ☐ BACTEC (Semi-automatizada) ☐ Ogawa Kudoh

Número do prontuário

Registro

[illegible]

7 Identificação da espécie de micobactéria

$$\square \text{ Sim} \Rightarrow 7a \quad \square \text{ Mtb} \quad \square \text{ MNT}$$
☐ Não

IGN

7b Técnica utilizada para identificação ☒ bioquímica ☐ molecular

8 Teste de sensibilidade ☐ Realizado ☐ Prejudicado

R=Resistente S=Sensível NT=Não testado

	R	S	NT	%			R	S	NT	%	
Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ciprofloxacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isoniazida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	terizidona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirazinamida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	capreomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estreptomicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	rifabutina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etambutol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etionamida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	cicloserina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ofloxacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	rifapentina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macrolídeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	tiacetazona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clofazimina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	outras quinolonas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amicacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	outras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9 Método utilizado ☐ proporções ☐ BACTEC ☐ outro

☐ não realizado ☐ positivo ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ negativo

☐ não realizado ☐ positivo ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ negativo

☐ não realizado ☐ positivo ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ negativo

/

12a. Se formidato, qual:

☐ não realizado ☐ "cluster" ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ "não-cluster"

☐ não realizado ☐ "cluster" ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ "não-cluster"

☐ não realizado ☐ "cluster" ☐ indeterminado
☐ realizado ☐ "não-cluster"

Realizações, quantas:

☐ tratamento irregular ☐ transferência s/ informação ☐ mudança de diagnóstico ☐ tratamento regular

16a Data:

Causa mortis _____

16b Necrópsia? Não ☐
Sim ☐

16c Resultado

**PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA - Questionário 1.5 (MDR5-
Resultados Anti-HIV)**

Unidade Hospitalar: Número da Ficha: PRONTUÁRIO:

Paciente com sorologia anti-HIV solicitada na doença atual

Comportamento de risco HIV

1. Homossexual: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
2. Bissexual: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
3. Heterossexual com parceiro bissexual: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
4. Heterossexual com parceiro usuário de drogas EV: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
5. Heterossexual com múltiplos parceiros: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
6. Heterossexual com parceiro transfundido: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
7. Heterossexual com parceiro com múltiplos parceiros : 0. Não 1. Sim 9. S. I.
8. Heterossexual com parceiro hemofílico: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
9. Heterossexual com parceiro HIV-AIDS: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
10. Usuário de drogas EV: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
11. Hemofílico: 0. Não 1. Sim 9. S. I.
12. Transfusão sanguínea: 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Testes sorológicos realizados

13. Teste rápido: 0. Negativo 1. Positivo 3. Inconclusivo 8. Não realizado 9. S. I. 13.1. Data: //

14. ELISA 1: 0. Negativo 1. Positivo 3. Inconclusivo 8. Não realizado 9. S. I. 14.1. Data: //

15. ELISA 2: 0. Negativo 1. Positivo 3. Inconclusivo 8. Não realizado 9. S. I. 15.1. Data: //

16. I.F.: ☐ 0. Negativo 1. Positivo 3. Inconclusivo 8. Não realizado 9. S. I. 16.1. Data: ☐☐/☐☐/
☐☐

17. WBO: ☐ 0. Negativo 1. Positivo 3. Inconclusivo 8. Não realizado 9. S. I. 17.1. Data: ☐☐/☐☐/
☐☐

18. Soropositividade confirmada? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

18. Caracas? ☐☐☐ 888. N.A. 999. S. I.

19. Tuberculose foi a 1ª manifestação de doença? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Doenças associadas no momento do diagnóstico de TB? 0. Não 1. Sim 9. S. I.

20. Pneumocistose: ☐ 21. Sarcoma de Kaposi: ☐ 22. Toxoplasmose SNC: ☐

23. Infecção bacteriana: ☐ 24. Candidíase oral: ☐ 25. Candidíase esofageana: ☐

26. Herpes Zoster: ☐ 27. Criptococose SNC: ☐ 28. CMV: ☐

29. Uso de algum medicamento? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

Quais medicamentos?

30. Bactrim: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

31. Fluconazol: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

32. Antimicrobiano para bactérias: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

33. Anfotericina B: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

34. Pentamidina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

35. Outro: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

36. Uso de anti-retrovirais? ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

37. Tempo esquema anti-retroviral atual: ☐☐☐ semanas 888. N.A. 999. S.I.

Drogas antiretrovirais do esquema atual:

38. AZT? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I. 45. Indinavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.

39. 3TC? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

40. D4T? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

41. DDC? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

42. DDI? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

43. Saquinavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

44. Efavirenz? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9. S. I.
S. I.

46. Ritonavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

47. Delaviridine? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

48. Nelfinavir? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

49. Nevirapine? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

50. Hidroxi-uréia? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

51. Outro? ☐ 0. Não 1. Sim 8. N.A. 9.

52. Linfócitos totais: 99999. S. I. 52.1. Data do exame: //

53 CD4: 99999. S. I. 53.1. Data do exame: //

54 Carga viral: 99999. S. I. 54.1. Data do exame: //

ANEXO 6

PROJETO RESISTÊNCIA RIFAMPICINA-ISONIAZIDA Questionário 1.6 (MDR6 – Reinclusão)

Unidade Hospitalar Número da Ficha PRONTUÁRIO

Tratamento inicial, drogas utilizadas 0. Não 1. Sim 9. S. I.

1. Rifampicina: ☐ 11. Ciprofloxacina: ☐

2. Isoniazida: ☐ 12. Terizidona: ☐

3. Pirazinamida: ☐ 13. Capreomicina: ☐

4. Estreptomicina: ☐ 14. Rifabutina: ☐

5. Etambutol: ☐ 15. PAS: ☐

6. Etionamida: ☐ 16. Ciclosserina: ☐

7. Ofloxacina: ☐ 17. Rifapentina: ☐

8. Macrolídeo: ☐ 18. Tiacetazona: ☐

9. Clofazimina: ☐ 19. Outras quinolonas: ☐

10. Amicacina: ☐ 20. Outras: ☐

21. Duração do tratamento: meses 99. S.I.

22. Uso regular da medicação: ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

23. No caso de uso irregular da medicação, quantas drogas:

☐ 1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Cinco 9. S. I.

Quais medicações?

24. Rifampicina: ☐ 0 Não 1 Sim 8 N. A. 9. S. I. 34. Ciprofloxacina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A. 9. S. I.

25. Isoniazida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A. 9. S. I. 35. Terizidona: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A. 9. S. I.

26 Pirazinamida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

27. Estreptomicina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

28. Etambutol: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

29. Etionamida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

30. Ofloxacina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I..
8. N. A.. 9. S. I.

31. Macrolídeo: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
Sim 8. N. A.. 9. S. I.

32. Clofazimina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

33. Amicacina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

44. Intolerância que necessitou de mudança do esquema: ☐ 0. Não 1. Sim 9. S. I.

45. Interação medicamentosa: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.

46. Mudança do esquema : ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.

Novo esquema, drogas utilizadas:

47 Rifampicina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

48. Isoniazida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

49. Pirazinamida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

50. Estreptomicina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

51. Etambutol: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

36. Capreomicina: ☐ 0. Não 1. Sim

37. Rifabutina: ☐ 0. Não 1. Sim

38. PAS: ☐ 0. Não 1. Sim

39. Cicloserina: ☐ 0. Não 1. Sim

40. Rifapentina: ☐ 0. Não 1. Sim

41. Tiacetazona: ☐ 0. Não 1.

42. Outras quinolonas: ☐ 0. Não 1. Sim

43. Outras: ☐ 0. Não 1. Sim

57. Ciprofloxacina: ☐ 0. Não 1. Sim

58. Terizidona: ☐ 0. Não 1. Sim

59. Capreomicina: ☐ 0. Não 1. Sim

60. Rifabutina: ☐ 0. Não 1. Sim

61. PAS: ☐ 0. Não 1. Sim

52. Etionamida: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

53. Ofloxacina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I..
8. N. A.. 9. S. I.

54. Macrolídeo: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
Sim 8. N. A.. 9. S. I.

55. Clofazimina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

56. Amicacina: ☐ 0. Não 1. Sim 8. N. A.. 9. S. I.
8. N. A.. 9. S. I.

62. Ciclosserina: ☐ 0. Não 1. Sim

63. Rifapentina: ☐ 0. Não 1. Sim

64. Tiacetazona: ☐ 0. Não 1.

65. Outras quinolonas: ☐ 0. Não 1. Sim

66. Outras: ☐ 0. Não 1. Sim

67. Motivo da solicitação da nova cultura? ☐ 1. Clínico

2. Baciloscopia positiva 9. S. I.

ANEXO 7

ORIENTAÇÕES PARA USO DOS QUESTIONÁRIOS DO PROJETO DE INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DAS CEPAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLADAS EM CASOS DE TUBERCULOSE NOTIFICADOS EM SETE HOSPITAIS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

1) O que é ?

Trata-se de uma análise do grupo de questionários que será utilizado no projeto de resistência, com sugestões quanto a forma correta de preenchimento dos mesmos.

2) Qual o objetivo do dicionário?

Idealizado pelos coordenadores do projeto, visa antever as principais e mais frequentes dúvidas que ocorrerão durante preenchimento de tais questionários, assim como elucidá-las previamente, facilitando o trabalho do entrevistador ou de pacientes e profissionais de saúde quando auto-aplicado.

Sugere-se que cada entrevistador possua uma cópia de tal dicionário e que esta seja mantida de forma a estar sempre a disposição do mesmo para eventuais consultas.

3) Como utilizá-lo?

Após uma rápida introdução encontrar-se-á uma abordagem geral dos questionários, onde haverá conceituações e orientações sobre a cronologia e técnica corretas de preenchimento dos mesmos.

Em uma segunda etapa, efetuaremos a análise de cada um dos questionários separadamente, avaliando especificamente algumas raras questões que podem suscitar dúvidas.

4) Introdução

Ressalte-se inicialmente a necessidade de avaliar-se, antes do início da entrevista, se o paciente cumpre os critérios de inclusão do estudo. Posteriormente, também de fundamental importância, é a leitura do termo de consentimento, que deve ser realizada preferencialmente pelo próprio paciente ou profissional, colocando-se o entrevistador à disposição do mesmo para auxiliá-lo, retirando qualquer dúvida que o entrevistado possa expressar. Em seguida solicitar que o paciente assine o termo de consentimento.

Lembrem-se: “A primeira impressão é a que fica”, assim, eleger o melhor momento e optar pela gentileza em todos os instantes, mas principalmente na aproximação e abordagem inicial, pode ser crucial para uma entrevista ideal.

5) Conceitos e Cronologia

5.1) Questionários de Inclusão: Deverão ser preenchidos no momento em que se iniciar terapia anti-tuberculose e enviados ao HUCFF em 7 dias.

5.1.1) MDR 1: Refere-se a dados clínicos e epidemiológicos e todos os pacientes que cumprirem os critérios de inclusão deverão responder a tal questionário.

5.1.2) MDR 2: Deverá ser efetuado em pacientes com episódios e tratamentos prévios de tuberculose, objetivando-se obter todos os dados necessários ao perfeito preenchimento, recorrendo-se inclusive ao arquivo do hospital, serviço social e contato com outros hospitais, caso o tratamento tenha sido realizado em outra instituição de saúde.

5.1.3) MDR 3: Pacientes portadores de co-infecção tuberculose/HIV, deverão ser submetidos a este questionário, reforçando-se que frequentemente haverá a necessidade da busca de informações anteriores ao período do atual tratamento.

5.2) Questionários de Resultados: Deverão ser preenchidos no 60º dia após a inclusão do paciente no estudo e enviados até o 120º ao HUCFF. São também chamados de “questionários de seguimento do caso”, por dizerem respeito aos resultados obtidos a partir das várias análises laboratoriais efetuadas.

5.2.1) MDR 4: Questionários de resultados laboratoriais referentes a tuberculose. Pesquisam se a inclusão deve ser mantida, se detectou-se cultura positiva da micobactéria, se houve identificação do *M. tuberculosis* e os métodos utilizados dentre outras informações.

5.2.2) MDR 5: Questionários averiguam os resultados obtidos no que diz respeito ao teste anti-HIV, quando este for solicitado.

5.3) Questionários de Nova Inclusão: Será preenchido toda vez que ocorrer solicitação de nova cultura para *M. tuberculosis* durante tratamento anti-tuberculose por suspeita de resistência ao esquema iniciado. É o questionário denominado MDR 6 e deverá ser enviado em 7 dias ao HUCFF. O questionário MDR 4 deverá, então, ser preenchido mais uma vez no 60º após a re-inclusão e enviado ao HUCFF até o 120º dia após a mesma.

6) Técnicas de Preenchimento: ANEXO 1.

7) Análise dos Questionários: Neste item avaliaremos os questionários separadamente, relatando-se somente os pontos de maior interesse e que necessitem esclarecimentos.

7.1) MDR 1:

- Cabeçalho: Cada um dos hospitais participantes receberá um número que o identificará. O número da ficha é o número identificador do paciente em nossa pesquisa e o número do prontuário é o número identificador do paciente no hospital de origem.

- * SI: SIGNIFICA SEM INFORMAÇÃO

- Questão 9: Em caso de paciente analfabeto, utilizar impressão digital do mesmo em lugar da assinatura, no termo de consentimento.

O item pós-graduação deverá ser assinalado em casos de pacientes que finalizaram o curso de pós-graduação (especialização), mestrado, doutorado ou pós-doutorado.

7.2) MDR 2

Neste questionário iniciam-se perguntas de conteúdo técnico a respeito dos episódios anteriores de tuberculose que porventura o entrevistado tenha apresentado e também sobre os supostos contatos do paciente, assim, será bastante provável que o paciente não possua as respostas adequadas, reafirmando-se a necessidade da busca dessas informações, através de parentes, acesso ao arquivo do hospital ou mesmo contatos com outros hospitais (onde o entrevistado teria estado internado em episódios anteriores).

7.3) MDR 3

-Questão 4: Visa avaliar se o paciente iniciou sintomas de tuberculose e por conta destes sintomas, buscou auxílio médico e este suspeitou e diagnosticou posteriormente a infecção pelo HIV.

7.4) MDR 4

-Questão 1: Em caso de cultura negativa, não realizada ou contaminada, marcar a opção “não” e não iniciar o questionário.

7.5) MDR 5

-Todas as questões deste questionário são auto-explicativas.

7.6) MDR 6

-Todas as questões deste questionário são auto-explicativas.

OBS: Quaisquer outras dúvidas, favor recorrer aos coordenadores adjuntos do projeto.

ANEXO 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROPOSTA E SITUAÇÃO-PROBLEMA

Dr. Afrânio Kritski do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, Dra Sônia Coelho do Hospital Servidores do Estado, Enfº Marco Peixoto do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, Dr Marco Aurelio de Albuquerque do Hospital Souza Aguiar, Dr.Roberto Bravo de Souza do Instituto Estadual Ary Parreiras, Dra Monica Kramer de Andrade do Hospital Raphael de Paula Souza e Dr. Antonio José Ledo do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da UFRJ estão conduzindo uma pesquisa sobre a transmissão de tuberculose intra-hospitalar e a magnitude da resistência do bacilo da tuberculose contra as drogas.

A tuberculose é uma infecção pulmonar comum em pessoas que vem sendo atendidas nesses Hospitais, nos últimos anos. A transmissão da tuberculose e a taxa de resistência do bacilo às drogas pode ser elevada nos Hospitais, dependendo do ambiente de trabalho e do tipo de paciente atendido.

Para determinar minha elegibilidades para este estudo, **devo estar, no momento, sob tratamento de tuberculose ou por iniciar, e o diagnóstico da tuberculose foi realizado num dos hospitais acima mencionados.** Caso eu tenha menos de 18 anos de idade, o meu responsável legal também deve concordar com a minha participação neste estudo.

A assistência médica, realização de exames radiográficos e/ou laboratoriais como testes sanguíneos, serão os mesmos usados rotineiramente nos pacientes que recebem tratamento para TB nesta Instituição. Caso necessário, serei acompanhado rotineiramente, no Ambulatório a ser designado pelo Coordenador local de cada hospital.

PROCEDIMENTOS

1. Procedimentos

Se eu concordar em participar neste estudo:

Eu responderei a um questionário padronizado que investigará aspectos inerentes ao meu perfil sócio-econômico, classificará o tipo, grau e tempo de convívio que venho tendo com o paciente tuberculoso no local de trabalho, bem como se fui vacinado ou não pelo BCG. O questionário identificará fatores de risco que estão associados ao adoecimento por tuberculose, e.g.: silicose, insuficiência renal crônica, gastrectomia. Além disso, ele analisará o consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas e/ou tóxicos, hábitos sexuais, e transfusão sanguínea prévia.

Se eu quiser, eu poderei fornecer 5ml de sangue coletado no meu antebraço, na face anterior, com agulha e seringa descartável, antecedido por antissepsia local. O sangue será utilizado para avaliar a presença de anti-corpos para o vírus da AIDS e também para ser analisado por novos testes diagnósticos para a tuberculose. O resultado do teste anti-HIV me será fornecido 7 a 15 dias após a coleta com orientação apropriada. O resultado do teste para tuberculose no soro, nem meu médico assistente e eu teremos acesso pois ainda eles não estão em fase de avaliação e portanto os resultados não podem ser usados na rotina.

2. Tempo

Os procedimentos demorarão no máximo 1 hora.

3. Local do Estudo

Estes procedimentos serão realizados nas dependências dos diversos Serviços Médicos de um dos hospitais acima mencionados.

Riscos/Desconfortos

Algumas das questões que constam do questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso eu ache necessário eu poderei interromper a entrevista a qualquer momento.

Tratamento e compensação por danos.

Se eu tiver algum problema de saúde em decorrência deste estudo, o tratamento será fornecido pelas instituições participantes. O custo deste tratamento será totalmente coberto pelo hospital no qual iniciei este estudo.

Alternativas

Se eu decidir não participar neste estudo, ou interromper a qualquer momento, o tratamento médico ou atuação de rotina na minha área de trabalho não será prejudicado nos hospitais discriminados acima.

Custos para os entrevistados

Eu não pagarei nenhuma quantia de dinheiro para a participação neste estudo ou para os tratamentos que eu porventura necessite. Os custos de exames laboratoriais, radiológicos, testes de pele e de escarro serão cobertos pelo estudo.

Confidenciabilidade dos dados.

A participação em projetos de pesquisa podem resultar em perda de privacidade, entretanto procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidenciabilidade das informações que eu forneça. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Somente o Dr.Afranio Kritski e os coordenadores de cada hospital terão acesso as informações e questionários. Após o término deste estudo as informações serão transcritas dos questionários para arquivos no computador e estes serão destruídos. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

CONSENTIMENTO

Receberei uma cópia deste consentimento para mantê-lo comigo.

Eu consinto em que meu endereço e telefone sejam anotados numa folha separado, para facilitar contato comigo quando necessário. Como já foi esclarecido anteriormente, toda informação pessoal será mantida em sigilo.

Nos próximos dias, se tiver qualquer dúvida sobre sua participação neste estudo, favor telefone para 550 6903 ou 562 2426, Dr.Afranio Kritski (Coordenador Geral) ou Coordenado local (depende do hospital) _____.

Nome completo _____

Assinatura do voluntário

Responsável legal

Assinatura do entrevistador

Nome do entrevistador

Data _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)