

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS E OS RESULTADOS EVOLUTIVOS CLÍNICO-
LABORATORIAIS OBSERVADOS EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
PARTICIPANTES DO INQUÉRITO NACIONAL DE RESISTÊNCIA EM PORTO
ALEGRE NO PERÍODO DE 2006 – 2007**

Aluna: Vania Celina Dezoti Micheletti

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Tese de Doutorado

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS E OS RESULTADOS EVOLUTIVOS CLÍNICO-
LABORATORIAIS OBSERVADOS EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
PARTICIPANTES DO INQUÉRITO NACIONAL DE RESISTÊNCIA EM PORTO
ALEGRE NO PERÍODO DE 2006 – 2007**

Aluna: Vania Celina Dezoti Micheletti

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Tese de Doutorado

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Micheletti, Vania Celina Dezoti
Resistência aos Fármacos e os Resultados
Evolutivos Clínico-Laboratoriais Observados em
Pacientes com Tuberculose Participantes do Inquérito
Nacional de Resistência em Porto Alegre no Período de
2006-2007 / Vania Celina Dezoti Micheletti. -- 2012.
109 f.

Orientador: José da Silva Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-
RS, 2012.

1. Tuberculose. 2. Resistência à Drogas. 3.
Multirresistência. 4. HIV. I. Moreira, José da
Silva, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família: aos meus filhos Gabriela e Augusto, que me acompanharam em todas as fases de construção desta tese, convivendo com os obstáculos e agruras que se apresentaram, mostrando-se parceiros muito mais maduros do que a sua ainda tenra idade permitiria; e ao meu marido Luiz, co-autor destas obras-primas.

Aos pacientes incluídos neste estudo, cuja autorização para que fossem realizadas as entrevistas foi imprescindível para a obtenção dos resultados aqui demonstrados, o que certamente beneficiará uma série de outras pessoas, pelo incremento à saúde pública que se pretende com este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus orientadores, pela oportunidade de que este trabalho se realizasse. Ao Prof. Dr. José da Silva Moreira, pelo quanto acreditou em sua importância. Ao Prof. Dr. José Uelers Braga, por ter me acompanhado incansavelmente, do início ao fim desse processo e, em cujo convívio, encontrei uma fonte inesgotável de aprendizado, faltando-me as palavras que expressem o montante desta gratidão. E ao Prof. Dr. Afrânio Lineu Kritski, a quem agradeço pelo primeiro estímulo - que fez despertar o desejo em realizar essa tese. Também agradeço pela sua participação na construção do projeto inicial e pela sua inestimável contribuição na revisão final do texto e da fidedignidade das informações.

Aos colegas de trabalho e chefias da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre que, com seu apoio, contribuíram para a busca de informações e compreenderam os momentos em que mais precisei de sua colaboração e paciência.

Aos Colegas e chefias do Centro de Saúde Escola Murialdo /ESP, que sempre foram compreensíveis com o que era necessário para a construção desta tese.

Às equipes do Lacen, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Sanatório Partenon, Centro de Saúde Navegantes, Centro de Saúde IAPI, Centro de Saúde Modelo, Centro de Saúde Vila dos Comerciários, Unidade de Saúde Sanatório, Equipes dos Programas Estadual e Municipal de Controle da Tuberculose e Equipe de Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde do Município de Porto Alegre, por sua colaboração em tudo que foi possível.

Às minhas amigas Alice Muller, Ana Luiza Lovato, Berenice Boscato, Elaine Black Ceccon, Eva Rech, Margarete Micheletti, Maria Juliana Mora, Marta Osório, Márcia Calixto, Natália

Ferrari, Verônica Abella Marques que contribuíram cada uma ao seu estilo e de acordo com seus conhecimentos e peculiaridades, para minha chegada até aqui.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram, me estimularam e me proporcionaram o exemplo da luta e da perseverança. Agradeço suas orações, suas palavras de fé e sua firmeza, que fortaleceram o meu espírito, permitindo-me superar as horas mais difíceis e inibindo as chances que o desânimo teria de vir à tona.

A Deus, onipresente, onisciente e onipotente. Sem a fé que nele deposito, nada disto teria sido possível.

*“É preciso muita fibra para chegar às alturas e,
ao mesmo tempo, muita flexibilidade para se curvar ao chão.*

Nunca te arrependas de um dia de tua vida.

Os bons dias te dão felicidade.

Os maus te dão experiência.

Ambos são essenciais para a vida.

A felicidade te faz doce.

Os problemas te mantêm forte.

As penas te mantêm humano.

As quedas te mantêm humilde.

O bom êxito te mantém brilhante.

Mas, só Deus te mantém caminhando...”

Autor Desconhecido

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
EPÍGRAFE.....	vi
SUMÁRIO.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. APRESENTAÇÃO.....	16
2. INTRODUÇÃO.....	17
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1. Resistência aos fármacos anti-TB.....	21
3.2. Epidemiologia e estratégias de vigilância da tuberculose resistente.....	23
3.3. Epidemiologia da tuberculose em Porto Alegre.....	33
4. Justificativa.....	39
5.OBJETIVOS.....	41
5.1. Geral.....	41
5.2. Específicos.....	41
6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	42

7. ARTIGO 1 - TUBERCULOSE RESISTENTE EM PACIENTES INCLUIDOS NO II INQUÉRITO NACIONAL DE RESISTÊNCIA REALIZADO EM PORTO ALEGRE NO PERÍODO DE 2006 - 2007.....	50
8. ARTIGO 2 - ASPECTOS EVOLUTIVOS DO TRATAMENTO ANTI-TB EM PACIENTES COM TUBERCULOSE RESISTENTE EM PORTO ALEGRE, 2006 - 2007.....	72
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	99
10. ANEXOS – ARTIGO 1.....	101
10.1 Anexo 1- Questionário "II Inquérito de Resistência a Drogas Anti-TB"	101
10.2 Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Porto Alegre.....	102
10.3 Anexo 3 - Aprovação Nacional de Ética e Pesquisa.....	103
10.4 Anexo 4 - Termo de Consentimento Informado.....	104
11. ANEXO E APÊNDICE – ARTIGO 2.....	105
11.1 Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre...105	
11.2 Apêndice 1 - Instrumento de Pesquisa "Fatores associados às drogas anti-Tuberculose".....	106

LISTA DE TABELAS

Tabelas - Artigo 1

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas segundo tratamento prévio dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007 (N=299).....	59
Tabela 2 – Prevalência de resistência global, primária e adquirida e infecção pelo HIV nos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007 (N=299).....	61
Tabela 3 – Fatores associados à resistência e a multirresistência segundo análise bivariada e modelo multivariado para pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.....	62

Tabelas - Artigo 2

Tabela 1 – Características sócio-demográficas segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre 2006-2007.....	88
Tabela 2 – Características clínicas, sinais e sintomas, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006- 2007.....	90
Tabela 3 - Características clínicas, co-morbidades, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.....	91
Tabela 4 - Resultados do tratamento e evolução clínico-laboratorial, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.....	92

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1 – Distribuição dos pacientes, segundo realização e resultados dos exames laboratoriais no inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007..... 58

Artigo 2

Figura 1 - Curva de negatificação da baciloscopia de acompanhamento, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.....81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

BAAR - Bacilo Álcool Ácido Resistente

CDC - *Centers for Disease Control* (Centros para o Controle das Doenças)

CGVS - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde

CONEP - Comissão Nacional de Ética e Pesquisa

CRAS - Centros de Referência em Assistência Social

CRPHF - Centro de Referência Professor Hélio Fraga

CS - Centro de Saúde

DAHW - *Deutsche Lepra-und Tuberkulosehilfe e. v.* (Associação alemã de assistência aos hansenianos e tuberculosos)

DOTS - *Directly Observed Treatment Short Course* (Tratamento supervisionado de curta duração)

E - Etambutol

ESF - Estratégia da Saúde da Família

FASC - Fundação de Assistência Social e Cidadania

HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (Terapia Antiretroviral Altamente Ativa)

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HSP - Hospital Sanatório Partenon

HVN - Hospital Vila Nova

IDH - Índice de desenvolvimento Humano

ILTB - Infecção Latente por Tuberculose

INCA - Instituto Nacional do Câncer

INH – Isoniazida

INRDT - Inquérito Nacional de Resistência as Drogas em Tuberculose

IUATLD - *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares)

LACEN - Laboratório Central do Estado

LJ - Lowenstein Jensen

M. tuberculosis - *Mycobacterium tuberculosis*

MDM - Meta do Desenvolvimento do Milênio

MP - Método de Proporções

MS - Ministério da Saúde

MSH - *Management Sciences for Health*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PMCT - Programa Municipal de Controle da Tuberculose

PCT - Programa de Controle da Tuberculose

PNCT - Programa Nacional de Controle da Tuberculose

RMP - Rifampicina

RS - Rio Grande do Sul

SAE - Serviço de Assistência Especializado

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN - Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SM - Estreptomicina

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

SR - Sintomático Respiratório

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

TB - Tuberculose

TBMDR – Tuberculose Multi Droga Resistente

TBNR – Tuberculose Não resistente

TBDR - Tuberculose Droga Resistente

TBXDR - Tuberculose Extensivamente Resistente

TDO - Tratamento Diretamente Observado

TS - Teste de Sensibilidade

TSD - Teste de Sensibilidade aos Fármacos

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

US - Unidade de Saúde

USAID - *United States Agency for International Development* (Agência Americana pelo Desenvolvimento Internacional)

USF SD - Unidade de Saúde da Família Sem Domicilio

RESUMO

Tuberculose droga resistente (TBDR) e Tuberculose multidroga resistente (TBMDR) constituem preocupação mundial, usualmente associadas com abandono do tratamento e aumento da mortalidade. Em 2009 a incidência de tuberculose (TB) em Porto Alegre foi de 116/100.000 habitantes, e a taxa de abandono do tratamento anti-TB foi de 15,0%.

Objetivo: Conhecer o comportamento epidemiológico da tuberculose resistente em Porto Alegre.

Métodos: Estudo transversal e de coorte histórica não concorrente. Incluiu 299 pacientes procedentes de hospitais e unidades básicas de saúde, participantes do II Inquérito Nacional de Resistência as Drogas em Tuberculose (INRDT) realizado em Porto Alegre, em 2006 e 2007. Os pacientes apresentaram amostras com cultura positiva, teste de sensibilidade e espécie da micobactéria confirmada. Os dados foram coletados de entrevistas com os pacientes, dos prontuários, e de sistemas outros de informação.

Resultados: Observou-se uma prevalência global de TBDR e TBMDR, respectivamente, de 14,4% e 4,7%. Em pacientes virgens de tratamento, a prevalência de TBDR e de TBMDR foi, respectivamente, de 8,5% e 2,2%; e, em pacientes com tratamento anti-TB prévio, foi de 68,0% para a TBDR e de 12,0) para a TBMDR. Por meio de modelos multivariados, as variáveis independentemente associadas à TBDR foram retratamento e duração de sinais e sintomas respiratórios, enquanto que na TBMDR, somente sintomas respiratórios mantiveram-se associados. Os pacientes com TBDR apresentaram menor negativação da baciloscopia durante o tratamento, menor proporção de cura, maior tendência a referir hemoptise e recidiva, e os com TBMDR apresentaram mais vezes doença renal crônica.

Conclusão: Os resultados obtidos em Porto Alegre sinalizam a necessidade de estratégias que efetivem a detecção precoce de TBDR e monitoramento da qualidade da assistência terapêutica.

Palavras chave: Tuberculose, Resistência à Drogas, Multirresistência, HIV.

ABSTRACT

Resistant tuberculosis (DRTB) and multidrug resistant TB (MDR-TB) is a global concern usually associated with the occurrence of abandonment and mortality. In 2009 the incidence of TB in Porto Alegre was 116/100.000 inhabitants, abandonment of anti-TB treatment was 15.0%.

Objective: To understand the epidemiological behavior of drug-resistant tuberculosis.

Methods: Cross-sectional and non-concurrent cohort study. There have been included 299 patients from hospitals and basic health units participating in the Second National Survey about Drug Resistance in Tuberculosis (INRDT) held in Porto Alegre city in 2006 and 2007. Patients showed samples with positive culture, sensitivity test and mycobacterium species confirmed. Data were collected by patient interviews, secondary data from medical records, information systems and others.

Results: There was an overall prevalence of MDR-TB and DRTB respectively 14.4% and 4.7%. In treatment-virgin patients DRTB and MDR-TB was respectively 8.5% and 2.2% and patients with prior anti-TB treatment DRTB and MDR-TB was 68.0% and 12.0%. Through multivariate models, associated independent variables with DRTB were retreatment and duration of respiratory signs and respiratory symptoms. Regarding to the MDR-TB only respiratory signs and respiratory symptoms remained associated. Patients with DRTB presented smaller parasite smear during treatment, lower cure rates, greater tendency to refer hemoptysis and relapse, MDR-TB cases had more chronic renal disease.

Conclusion: The results obtained in Porto Alegre city indicate the need for strategies that enforce DRTB early detection and monitoring quality of care therapy.

Keywords: Tuberculosis, Drug Resistance, Multiresistance, HIV.

1. APRESENTAÇÃO

Este estudo consiste na tese de doutorado intitulado “Resistência aos fármacos e os resultados evolutivos clínico-laboratoriais observados em pacientes com tuberculose participantes do Inquérito Nacional de Resistência em Porto Alegre no período de 2006 – 2007”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. INTRODUÇÃO

Técnicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que um terço da população mundial encontra-se infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Anualmente, ocorrem cerca de 9,4 milhões de casos novos e 1,7 milhão de óbitos por tuberculose (TB) no mundo (1). As taxas de mortalidade cresceram principalmente nos países com elevadas prevalências de infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e de TB resistente a múltiplos fármacos (TBMDR) ou extensivamente resistente (TBXDR). Até 96,0% dos pacientes com TBMDR não tinham sido diagnosticados e tratados adequadamente (2). Por meio de modelos matemáticos estima-se que 70,0% dos casos de TBMDR devem ser detectados e tratados a cada ano, e pelo menos 80,0% desses casos curados, para permitir alguma possibilidade de controle desta dramática situação a médio e a longo prazo (2). Neste contexto, emerge uma grande questão: como lidar com a ameaça de TBMDR/XDR nas regiões com alta carga de TB e HIV? A emergência da TBMDR contribui com o aumento da mortalidade, principalmente em indivíduos co-infectados com HIV, com história de TB no passado, contatos de TB resistente, e em crianças. A causa primária do aparecimento de cepas resistentes é a mutação espontânea e a recombinação de genes. Os fármacos atuam como agentes seletivos, favorecendo a proliferação das bactérias resistentes presentes na população bacteriana (3).

O uso irregular dos medicamentos contribui sobremaneira para a emergência de TBMDR, o que leva à manutenção do fármaco em concentrações sub-terapêuticas. Desvios de qualidade na formulação, posologia inadequada, uso concomitante de outros medicamentos ou remédios não alopáticos, e baixa adesão do paciente ao tratamento medicamentoso (4) contribuem para a irregularidade do tratamento. A baixa adesão ao tratamento anti-TB, por sua vez, está associada aos aspectos sócio-demográficos e culturais

dos pacientes, ao desconforto dos efeitos adversos farmacoterapia múltipla, gerados frequentemente por posologia inadequada, interações medicamentosas ou de dificuldades para a efetividade das ações nas Unidades de Saúde (US) (4).

Decorridos 10 anos após o lançamento da Estratégia da OMS de Tratamento Diretamente Observado (TOD-*DOT*), pode-se verificar-se que houve aumento na proporção de sucesso do tratamento anti-TB (4). Entretanto, a cobertura desta estratégia não proporcionou uma melhora da detecção de casos de TB, principalmente, de pacientes portadores de TB resistente (5).

Por esta razão, nos últimos anos, a OMS tem priorizado a realização de inquéritos de resistência pelo menos a cada 5-10 anos, mas também de estudos translacionais (multidisciplinares) que avaliem a eficácia/efetividade e segurança de esquemas terapêuticos empregados no tratamento da TB que se caracterizam por: a) monitoramento da qualidade da assistência terapêutica oferecida ao usuário (paciente) e dos desfechos evolutivos clínico-laboratoriais e b) estratégias que agilizem a detecção precoce do paciente com TBMDR no intuito de evitar a emergência de novos casos (6).

Em 2009, no Brasil, cerca de 71.7000 casos de tuberculose foram notificados, sendo que 59.166 eram casos novos de TB pulmonar (em indivíduos com mais de 15 anos de idade). Destes, em 9.048 pacientes com alto risco de TBDR a medicamentos (falhas no tratamento, recidivas ou abandono), a cultura para micobactéria não foi realizada em 6.268 (69,2%) casos (7).

Em relação à co-infecção TB-HIV, em 2007, entre os 7.334 casos notificados e infectados por HIV, a cultura para micobactéria e teste de sensibilidade (TS) não foram realizados em 4.541 deles (62%), mesmo com a recomendação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT-MS). Em 2007, a taxa de

mortalidade entre os casos de TB infectados por HIV foi 3,4 vezes maior (15,9%) do que a observada em casos de tuberculose não infectados por HIV (4,6%).

Tuberculose multirresistente (MDR) passou a ser uma grande preocupação do Ministério da Saúde (MS), pois em uma coorte de 2000-2007, 2.690 casos de TBMDR foram registrados, 7,8% infectados por HIV, com o faltoso e as taxas de mortalidade de 8,6% e 14%, respectivamente. Entre os casos notificados de TBMDR em 2007, 98% foram formas pulmonares, com 67% deles apresentando imagens escavadas bilaterais ao radiograma torácico, e 90% dos casos ocorreram nas regiões metropolitanas do Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil (7).

Estes dados revelam a gravidade da situação e alto risco de transmissão de bacilos *M. tuberculosis* resistentes para contatos em nível domiciliar, ou em Unidades Básicas de Saúde ou em hospitais, onde tais pacientes são diagnosticados e recebem cuidados. Em média, esses pacientes são diagnosticados tardiamente e têm um histórico médico de vários períodos de tratamento anterior (2,5 a 3,4 vezes) (7, 8).

Na análise dos dados preliminares obtidos no II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB, realizado em 4.421 pacientes atendidos em 7 estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo), observou-se proporções de TBMDR primária e adquirida respectivamente de 1,4 (1,0-1,8) e 7,5% (5,7-9,9) (9).

Ao compararmos os resultados preliminares do II Inquérito Nacional de TB resistente em relação aos dados encontrados no I Inquérito, observou-se um aumento de resistência primária à Rifampicina (de 1,3% em 1997 para 1,5% em 2008) e Isoniazida (de 4,4% em 1997 para 6,0% em 2008) nos 7 estados. A Resistência primária combinada à Rifampicina e Isoniazida aumentou de 1,1% em 1997 para 1,4% em 2008 (9, 10).

Considerando esses resultados, percebe-se que a detecção atual de TBMDR é muito baixa (25%), e que são escassos os estudos que tenham avaliado o impacto clínico da resistência aos fármacos entre pacientes submetidos ao tratamento de primeira linha. Tornou-se consenso em nível nacional que é de elevada relevância a realização de estudos mais detalhados sobre TB resistente, principalmente nas regiões onde é baixa a efetividade das ações de controle da TB e elevada a taxa de co-infecção TB-HIV, como nas regiões metropolitanas no Rio de Janeiro e no Rio Grande do Sul (11, 12). Num inquérito de resistência às drogas anti-TB, realizado em pacientes atendidos em 6 hospitais na região metropolitana do Rio de Janeiro, a resistência a uma ou mais drogas entre pacientes com história prévia de tratamento anti-TB foi de 28,2%, valor superior ao observado no II Inquérito Nacional de Resistência (11).

No presente estudo, realizado em pacientes atendidos em Unidades Primárias de Saúde e em Hospitais Públicos na cidade de Porto Alegre, pretendeu-se analisar os dados de resistência aos fármacos identificados no II Inquérito Nacional de Resistência às Drogas anti-TB e os dados clínico-laboratoriais evolutivos frente ao tratamento antimicrobiano adotado nesses pacientes, de acordo com o grau de resistência e presença ou não de infecção por HIV.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Resistência aos fármacos anti-TB

A tuberculose (TB), mesmo após um século de identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* como seu agente causador, continua sendo um grave problema de saúde pública de relevância mundial (6).

A doença é transmitida pela via aérea, pois a ocorrência de bacilos da TB é prevalente em ambientes onde se encontrem pacientes com tuberculose pulmonar escavada, bacilíferos, com tosse produtiva, cuja amostra de material respiratório é positiva à baciloscopia ou na cultura para a micobactéria. O paciente que não faz o uso adequado da medicação tem risco maior de adquirir tuberculose resistente e transmitir para seus contatos intra-domiciliares ou institucionais (13).

Nas décadas de 40 e 50 do século passado, com a descoberta dos medicamentos capazes de curar a TB, foi possível poupar milhares de vidas. Entretanto, nos anos seguintes emergiu a resistência aos fármacos associados à monoterapia controlada posteriormente com a adoção de esquema terapêutico com pelo menos 3 fármacos. Constatou-se que a utilização de antimicrobianos em humanos e em animais pode induzir à resistência em microorganismos previamente susceptíveis (13). Existem bacilos de TB mutantes que apresentam resistência natural ao agente antimicrobiano antes do início do tratamento medicamentoso (14). O uso de pelo menos 3 fármacos bactericidas diminui sobremaneira a emergência desses bacilos mutantes naturalmente resistentes (15).

Entretanto, ao final da década de 90, a tuberculose resistente emergiu novamente, inicialmente em grandes centros urbanos de países desenvolvidos, e posteriormente em países do leste europeu e passou a constituir uma grande preocupação para a saúde pública no mundo (16).

O diagnóstico da TBMDR é realizado por meio da cultura para micobactéria com identificação da espécie e teste de sensibilidade nos materiais biológicos dos indivíduos suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos utilizados nos esquemas padronizados (17).

O aumento do número de casos da resistência está associado ao aumento do mau uso de antimicrobianos, baixa adesão ao tratamento pelo paciente, ao fornecimento irregular do fármaco, à prescrição inadequada, que suprimem parcialmente o crescimento do bacilo, e propiciam a multiplicação da mutação dos bacilos fármaco-resistentes preexistentes, levando à resistência adquirida. A infecção por estes bacilos resistentes nas pessoas que nunca tiveram a doença é chamada de tuberculose resistente primária (13).

Diferente de muitos outros patógenos bacteriano, *M. tuberculosis* é um organismo clonal com nenhuma evidência de transferência gênica horizontal e uma baixa taxa de recombinação (18). Além disso, todos os mecanismos de resistência aos fármacos no *M. tuberculosis* descritos até o momento resultam da aquisição de mutações pontuais (19, 20).

A proporção de resistência dos bacilos da TB que ocorre naturalmente foi estabelecida para os fármacos anti-tuberculose: Rifampicina (RMP), 1/108; Isoniazida (INH) e Estreptomicina (SM) 1/106; e Etambutol (E) 1/104. As mutações são independentes, sendo assim, a ocorrência de mutações em mais de uma droga depende da probabilidade. Podemos exemplificar com relação à resistência da INH e RMP ocorrendo em mesmo organismo a probabilidade é de 1/108 vezes 1/106 (1/1014) (21).

O total de bacilos em uma pessoa infectada, mesmo estando com cavitação pulmonar, não se aproxima deste número (1/1014), pois a evolução espontânea do bacilo da tuberculose MDR ocorre com pouca frequência (21).

Como o *M. tuberculosis* apresenta mutantes naturalmente resistentes aos medicamentos, normalmente quando mais de 1% dos microorganismos em uma amostra

clínica são detectados como resistentes, o sucesso terapêutico fica reduzido e a amostra deste espécime é considerada resistente. Logo, a monitoração oportuna e sistemática da suscetibilidade de *M. tuberculosis* aos principais fármacos utilizados no tratamento torna-se essencial (14).

Há relatos na literatura de que na tuberculose humana as maiores populações bacterianas localizam-se nas lesões cavitárias. O número de bacilos encontrados em necropsia em doentes não tratados estavam presentes em diferentes locais do organismo, mas as populações encontradas nas cavidades eram na ordem de 10^7 a 10^8 bacilos enquanto que em lesões caseosas endurecidas eram de 10^2 a 10^4 bacilos. Nas lesões caseosas observa-se um crescimento intermitente, em razão do pH neutro ou ácido onde acontece a necrose tecidual, acúmulo de CO₂ e ácido láctico. Quando o tratamento antimicrobiano é realizado de modo inadequado, ocorre a falência do tratamento e o surgimento de bacilos resistentes (14).

3.2 Epidemiologia e Estratégias de vigilância da tuberculose resistente

A resistência aos fármacos anti-tuberculose surgiu logo após a implantação do tratamento específico e eficaz para a doença, na década de 50 (22).

Mas com a introdução do regime terapêutico com pelo menos três fármacos bactericidas, o tratamento da TB obteve sucesso reduzindo a morbidade e mortalidade nos anos 60 e 70 do século passado. Com o surgimento da infecção por HIV e o desmantelamento dos programas de controle de TB associado à piora dos indicadores sócio-econômicos em grandes centros urbanos na década de 80, houve um aumento dos casos de TB, inicialmente em grandes cidades dos EUA e da Europa e, em seguida, nos países em desenvolvimento como a África, América Latina e Ásia (22).

A prevalência global de casos da tuberculose (TB) e HIV/SIDA (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência adquirida) nos últimos anos

mantém-se elevada. Técnicos da OMS estimam que um terço da população mundial esteja infectada por *M. tuberculosis*. Em 2009, foram notificados cerca de 9,2 milhões de casos novos dos quais 4,1 milhões com baciloscopia positiva e 0,7 milhões de casos com co-infecção TB/HIV (8%), e um total de 1,7 milhões de óbitos por TB (23). Nos últimos anos tem sido observado um aumento do número de casos de TB, de TBMDR e mais recentemente de TB extensivamente resistente (TBXDR). A partir de estudos realizados entre 2002 e 2006, em 90.000 pacientes oriundos de 81 países, ocorreu um aumento na prevalência de TB resistente, estimou-se que a incidência global de TBMDR era de 500.000 casos, correspondendo a 5% do total de casos de TB no mundo e as proporções de TBMDR primária e adquirida foram, respectivamente, (variação 2,2- 3,6%) e de 15,3% (variação 9,6 – 21,1%) (3).

A proporção de TBMDR mais alta ocorreu em Baku, no Azerbaijão (22,3% nos casos novos) (2). Em 2006, vários casos de TBXDR foram relatados na África do Sul, em sua maioria entre pacientes infectados por HIV, e em 2009, em várias regiões do mundo, com pelo menos um país ou território já tendo registrado um caso da TBXDR (23, 24).

A TBMDR é definida como doença causada por *M. tuberculosis* com resistência a, pelo menos, Isoniazida (INH) e Rifampicina (RMP), os principais fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB ativa. A forma TBXDR é definida como uma forma da TB causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a INH e RMP, associados com resistência a qualquer fluoroquinolonas e a qualquer dos fármacos de segunda linha injetáveis - Amicacina, Canamicina ou Capreomicina (25).

A TBMDR apresenta maior dificuldade no tratamento do que a doença causada por cepas susceptíveis aos fármacos, pois requer tratamento de maior duração, necessita de frequentes internações hospitalares, e subsequentemente, apresenta maiores taxas de mortalidade/morbidade e maior custo de tratamento (26).

A evolução dos casos de TBXDR para a elevada taxa de desfecho fatal no estudo descrito na África do Sul foi atribuída à fase avançada de infecção por HIV, à utilização de tratamento inadequado diante do contexto de alta prevalência de HIV e retardos no diagnóstico e implantação de medidas de controle de infecção. Em 2004, a China apresentou cerca de 140.000 casos de TBMDR, e em algumas províncias desse país a prevalência de TBMDR entre os casos novos e os previamente tratados foi acima de 10% e 30%, respectivamente (27, 28).

Em 1993, a 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 (21, 29).

Essa emergência foi declarada após surtos de TB que ocorreram na Europa e nos EUA, onde os principais afetados pela doença foram os pacientes infectados por HIV. No início de 1994, a OMS lançou o Programa Global da Tuberculose e, juntamente com a União Internacional Contra a Tuberculose (IUATLD), foi iniciado o projeto global sobre a “Vigilância de Resistência às Drogas Anti-tuberculose” (13).

A finalidade do projeto foi medir a prevalência de resistência aos fármacos anti-tuberculose em vários países, usando métodos padronizados, e estudar as associações entre nível de resistência às drogas e política de tratamento nesses países (13).

As regras para colocar em prática o projeto foram determinadas por especialistas de todo o mundo. Primeiramente, as definições foram centradas em três princípios: 1) ter uma amostra de pacientes com TB representativa de todos os casos no país, para realizar a vigilância; 2) a resistência ao fármaco ser claramente diagnosticada e 3) ter laboratório próprio. O segundo momento foi o estabelecimento de uma Rede Global Supranacional (13).

Os primeiros resultados referentes à resistência aos fármacos anti-tuberculose, obtidos pela OMS e IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*)

foram publicados em relatório em 1997, demonstrando o resultado da vigilância referente a 35 países, no período de 1994 a 1997 (13).

A TBMDR primária (paciente sem tratamento prévio que adquiriu cepas já resistentes) foi encontrada em uma taxa de 1,4% em todos os países, exceto no Quênia, cuja taxa foi de 0%. A prevalência de resistência a qualquer droga foi de 10,4%. A resistência secundária ou adquirida (referente a pacientes já tratados anteriormente durante um mês ou mais) foi superior à droga resistente primária, variando de 5,3% (Nova Zelândia) para 100% (Rússia), com uma média de 36% (13).

Três anos após esta primeira fase de pesquisa, que envolveu 35 países, foi realizado o inquérito de 1996 a 1999, agora em 58 países. O resultado do segundo inquérito demonstrou uma taxa de 1% para resistência primária, com uma variação entre 0 a 14,1%, enquanto a taxa de resistência adquirida foi de 9,3% (variação de 0 a 48,2%). Esses levantamentos, tanto do primeiro quanto do segundo inquérito, traduziram a elevada prevalência de casos de TBMDR, o que indicava a necessidade de medidas de prevenção e intervenção de tratamento dos casos (30).

Em paralelo, em 1993, 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 (29-31).

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, e para locais com elevada prevalência de TBMDR (29-31).

Esta estratégia preconizava detecção mínima de 70% do número estimado de todos os pacientes de TB pulmonar com escarro positivo para Bacilos Álcool-Ácido Resistentes, uma proporção de cura de 85% e, de abandono inferior a 5% no final do século 20 (32).

Tal proposta mostrou resultados preliminares satisfatórios: aumento da detecção de casos da doença e prevenção no aumento de casos de resistência aos fármacos em países como Chile, Cuba, República Tcheca e Uruguai (33). Assim, a estratégia DOTS foi mundialmente adotada e seguida por 155 países (dos 210) (34, 35).

Contudo, os resultados de um estudo de coorte retrospectivo com pacientes com TB, cujas amostras clínicas foram incluídas nos Inquéritos de Resistência, mas os resultados de resistência não foram repassados e utilizados pelos médicos assistentes na República Dominicana, Itália, Federação Russa, República da Coreia e Peru, sugeriram que a estratégia DOTS com base nos fármacos de primeira linha é um tratamento inadequado para alguns pacientes com TB resistente. O sucesso do tratamento para o regime de curta duração foi respectivamente de apenas 52% (faixa 11-60%) e de 29% (faixa 18-36%) entre casos novos e de retratamentos portadores de bacilos MDR. Estes resultados demonstraram que a estratégia DOTS não fornecia taxas aceitáveis de cura nos locais com altos índices de TBMDR (33). A partir deste momento, a OMS reforçou a estratégia do Tratamento Diretamente Observado (TDO) e criou a iniciativa de pesquisa TDO-Plus, com o objetivo de avaliar o custo efetividade das intervenções para gerenciar os pacientes com TBMDR em países de média e baixa complexidade. Essas informações foram utilizadas para qualificar a elaboração de diretrizes políticas para a gestão de TBMDR em ambientes com recursos limitados (30, 31).

Nessa estratégia foram incluídos o compromisso do governo na detecção de casos e a adoção da quimioterapia de curto-prazo padronizada. Posteriormente, o TDO foi expandido para 182 países, levando ao aprimoramento dos programas de controle da tuberculose (36). O resultado disto pode ser traduzido nos mais de 20 milhões de pacientes tratados em programas DOTS em todo o mundo, onde mais de 16 milhões obtiveram a cura, até o ano de 2004 (36). Houve uma queda da mortalidade por tuberculose e a incidência diminuiu ou se estabilizou em todas as regiões do mundo, exceto na África e em alguns lugares da Europa Oriental

(36). Entretanto, em algumas regiões, mesmo com os programas DOTS-Plus propostos para fornecer serviços adicionais para diagnosticar e tratar pacientes TBMDR por meio de regimes terapêuticos de retratamentos, observou-se elevadas taxas de recidiva nestes pacientes e baixas taxas de cura (56%; faixa 45-75%) (31, 33, 37-42).

Além disso, observou-se que apesar dos melhores resultados com a estratégia DOTS, DOTS-plus, não ocorreu uma melhoria da detecção de casos de TB, principalmente de pacientes portadores de TB resistente, sendo escassos os estudos sobre variáveis associadas ao retardo diagnóstico de TB resistente (4).

Em 2005, a Assembléia Mundial de Saúde estabeleceu diretrizes de controle da TB até 2015. As resoluções se referem ao desenvolvimento sustentável do controle da TB, com o objetivo de atingir a Meta do Desenvolvimento do Milênio (MDM) e TB *Partnership*. Anteriormente a isto, o Plano Global do Stop TB havia definido as ações necessárias ao controle da TB para o período 2001-2005 e ajudou a orientar os esforços mundiais para o controle da TB durante esse espaço de tempo. Os recursos para o ano de 2005-2015 estão sendo disponibilizados a partir do aumento do financiamento interno e internacional, incluindo o Fundo Global de Combate a AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), Tuberculose e Malária e outras parcerias, possibilitando a implantação de políticas estratégicas para incrementar o controle da TB (36).

Novas estratégias foram lançadas, como melhoria do DOTS e expansão da abordagem conjunta TB HIV, TBMDR. O reforço do sistema de saúde, envolvendo todos os prestadores de cuidados, além da promoção de pesquisas e enfrentamento de outros desafios, são contribuições para a melhoria de todo o sistema de controle da tuberculose (36).

Com relação ao HIV e sua associação com TBMDR, foram relatados dois cenários:

1) Resistência à Rifampicina isolada nos pacientes HIV positivos em tratamento para tuberculose. Essa resistência poderia estar associada à interrupção da tomada dos fármacos,

ou ainda, a má absorção das drogas antituberculose que tem sido registrada em coortes de pacientes em ambientes de alta prevalência de HIV; 2) Relação à exposição aérea dos pacientes HIV-positivos a pacientes portadores de TB resistente, com história de internação hospitalar, o que pode significar que os pacientes HIV-positivos estão em maior risco de exposição a formas resistentes da doença. Mas ainda não há uma associação clara entre HIV e TBMDR (23).

O aumento das informações disponíveis tem proporcionado que mais países adotem medidas mais efetivas para o controle da TBMDR, como investimentos urgentes em infraestrutura, diagnóstico precoce do bacilo resistente e prestação de cuidados. Essas medidas são essenciais para que as metas estabelecidas para 2015 sejam alcançadas, pois, o diagnóstico rápido e preciso de resistência aos fármacos em pacientes portadores de TB poderia conduzir a uma menor taxa de morbi-mortalidade, e resultar na detecção de casos em uma fase menos contagiosa. Sob condições de campo, em países em desenvolvimento com baixas taxas de TBMDR (< 2%) circulantes, nos centros primários da saúde, o diagnóstico inicial de casos suspeitos de TB resistente pode ser baseado no histórico do tratamento anterior de TB ou no contato com indivíduos com TB resistente. Mas, em áreas com taxas mais altas de TBMDR primária circulante, tal como em hospitais e prisões, torna-se urgente disponibilizar testes de suscetibilidade aos fármacos (TSD) para prescrever um regime terapêutico mais apropriado (43).

O Brasil é classificado como 19º lugar entre os 22 países de maior carga de TB em nível mundial (7). No relatório da OMS acerca da TB no Brasil, estimou-se que em 2009 existiam cerca de 92 mil casos, com 13 mil pacientes HIV-positivos (14% dos casos no total) e 8.400 óbitos por TB sendo que 2.400 eram HIV-positivos (28% do total de óbitos) (44).

No Brasil, a TB é a quarta principal causa de mortalidade por doenças infecciosas e a principal causa de mortalidade entre as pessoas infectadas pelo HIV, mesmo com HAART

(*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) sendo usada por todas as pessoas infectadas por HIV desde 1997 (15). Apesar da generalização do Programa DOTS (estratégia proposta pela OMS e Stop TB) desde 1993, a incidência de TB continua a aumentar em algumas regiões, entre elas na região Sul, destaca-se a cidade de Porto Alegre (12, 36). Cerca de 30% dos casos de TB são diagnosticados em hospitais, locais onde as ações de controle de infecção por TB são insuficientes, e escassa interação com os Programas de Controle de TB, resultando em atraso no diagnóstico e elevadas taxas de morbi/mortalidade (23).

Entre 71.700 casos de tuberculose notificados no Brasil em 2009, foram notificados 59.166 novos casos de tuberculose pulmonar (com idade maior de 15 anos). Destes, em 9.048 pacientes com alto risco de tuberculose resistente a medicamentos (falhas no tratamento, recidivas, ou abandono), a cultura para micobactéria não foi realizado em 6.268 (69,2%) casos. Em relação à co-infecção TB HIV, em 2007, entre os 7.334 casos infectados por HIV notificados, a cultura para micobactéria e teste de sensibilidade (TS) não foram realizadas em 4.541 deles (62%), apesar da recomendação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT-MS). Em 2007, a taxa de mortalidade entre os casos de TB infectados por HIV foi 3,4 vezes maior (15,9%) do que a observada em casos de tuberculose não infectados por HIV (4,6%) (7).

Na análise dos dados preliminares obtidos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB, realizado em 4.421 pacientes atendidos em 7 estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Santa Catarina, Minas Gerais, e São Paulo), observou-se proporções de TBMDR primária e adquirida respectivamente de 1,4 (1,0-1,8) e 7,5% (5,7-9,9) TB no Brasil (9).

Ao compararmos os resultados preliminares do II Inquérito Nacional de TB resistente em relação aos dados encontrados no I Inquérito Nacional de TB resistente, observou-se um aumento de resistência primária à Rifampicina (de 1,3% em 1997 para 1,5%

em 2008) e Isoniazida (de 4,4% em 1997 para 6,0% em 2008) nos 7 estados. Resistência primária combinada à Rifampicina e Isoniazida aumentou de 1,1% em 1997 para 1,4% em 2008 (10). Considerando esses resultados, percebe-se que a detecção atual de TBMDR é muito baixa (25%) e que são escassos os estudos que tenham avaliado o impacto clínico da resistência aos fármacos entre pacientes submetidos ao tratamento de primeira linha.

No Brasil, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) desenvolve atividades nas ações voltadas para o controle da TBMDR e coordena um protocolo multicêntrico para tratamento dos casos de TBMDR (17).

Os dados da TBMDR de 1994 foram catalogados, e deste ano até 2006 foram notificados 2.616 casos novos de TBMDR. Os resultados da notificação desses casos estão distribuídos entre os 26 estados do Distrito Federal. O estado com maior número de tuberculose resistente notificada foi o Rio de Janeiro, seguido de São Paulo e da Bahia (17).

Em 1999, após publicação referente à efetividade dos esquemas alternativos para tratamento de TBMDR, o regime de tratamento foi validado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e o CRPHF passou a fornecer fármacos para todos os casos de resistência (17).

Numa coorte de 2000-2007, 2.690 casos de TBMDR foram registrados, 7,8% infectados por HIV, com o faltoso e as taxas de mortalidade de 8,6% e 14%, respectivamente. Entre os casos notificados de TBMDR em 2007, 98% foram formas pulmonares, com 67% deles apresentavam imagens cavitárias bilaterais no radiograma torácico, e 90% dos casos ocorreram nas regiões metropolitanas do Nordeste, Sudeste e Sul (17). Estes dados revelam a gravidade da situação e alto risco de transmissão de bacilos resistentes de *M. tuberculosis* para contatos em nível domiciliar ou em Unidades Básicas de Saúde ou em hospitais, onde tais pacientes são diagnosticados e recebem cuidados. Em média, esses pacientes são

diagnosticados tardiamente e têm um histórico médico de vários períodos de tratamento anterior (2,5 a 3,4 vezes) (17).

Em 2004 foi efetivado um convênio entre MS (CRPHF/SVS) e a Associação Brasileira sem fins lucrativos “Projeto MSH” (*Management Sciences for Health*) financiado com verba da USAID (*United States Agency for International Development*) e os objetivos dessa cooperação eram:

- Aprimorar o sistema de notificação e acompanhamento dos casos de TBMDR;
- Fortalecer e descentralizar o Programa de Vigilância Epidemiológica da TBMDR;
- Auxiliar na realização de pesquisas por meio da manutenção do sistema de informação organizado e atualizado;
- Permitir controlar o envio e o estoque dos medicamentos específicos no nível central e periférico (45).

O CRPHF passou a encaminhar orientações quanto às principais etapas para o diagnóstico, tratamento, acompanhamento e informação dos casos de TBMDR em todos os níveis, Nacional, Estadual, Municipal e para cada unidade de tratamento. Essas informações consistem desde a suspeita de caso de TBMDR até a alta do paciente. As orientações quanto à prevenção da doença, biossegurança e sistema de informação também foram preconizados pelo CRPHF (17).

Todos os níveis envolvidos com o processo de acompanhamento, desde a suspeita da doença até a última esfera de monitoramento, deveriam estar bastante alinhados com a informação. Sendo assim, o CRPHF divulgou várias recomendações e capacitações para os profissionais envolvidos. Os níveis hierárquicos envolvidos para o monitoramento do controle da TBMDR são: 1) Gerência nacional de vigilância Epidemiológica da TBMDR; 2) Coordenação estadual do PCT referente aos casos de TBMDR; 3) Coordenação municipal do PCT referente aos casos de TBMDR; 4) Unidades de saúde de referência para TBMDR (17).

Para cada esfera envolvida com a TBMDR, o CRPHF elaborou protocolos e capacitações organizados, além do monitoramento dos locais. Com estas ações, pretendia-se obter dados de modo sistematizado que auxiliassem nas identificações de ações efetivas para a redução do número de casos de TBMDR, em nível nacional (17).

3.3 Epidemiologia da tuberculose em Porto Alegre

A municipalização do Programa de Controle da Tuberculose da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Porto Alegre (PMCT/SMS/PMPA) iniciou no ano de 1998, na Assessoria de Planejamento, e da vigilância epidemiológica da tuberculose em 1999, sob a responsabilidade da Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) (46).

Em consonância com o preconizado pelo Ministério da Saúde, foi implantado o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) nas cinco unidades da rede ambulatorial que integravam o PMCT aquela época. A informatização dos dados proporcionou uma significativa melhora no acompanhamento dos casos, fornecendo acesso, inclusive, às situações de co-infecção TB HIV. No período de 2000, foram solicitados exames sorológicos para HIV em 54,6% das notificações. Entre os testados, a presença de co-infecção TB HIV foi de 26,3% (46). Além disto, as equipes de saúde de referência para o tratamento da tuberculose passaram por reestruturações, tanto nos recursos humanos, quanto no fluxo de referenciamento dos pacientes. As equipes foram supridas com profissionais imprescindíveis para o sucesso do programa, como enfermeiros e bioquímicos e por um longo trabalho de “mudança de cultura” buscando um novo posicionamento quanto às referências para Porto Alegre, que até então eram feitas a uma única unidade de saúde do Estado.

Ainda em 2000, SINAN foi implantado também nos hospitais, havendo uma adesão de quase 100% dos profissionais ao sistema (47). Neste ano, 71,5% dos pacientes da rede ambulatorial e dos hospitais foram testados para o HIV, verificando-se um percentual de

positividade de 36,5% (47). A taxa de reingresso de pacientes com TB neste ano foi de 34,1% (48).

Em 2001, houve a padronização dos impressos utilizados pelo PMCT para o acompanhamento dos pacientes, como fichas e envelopes-prontuários específicos, formulário de requisição de baciloscopia, relatórios de atividades, resultado de prova tuberculínica e fichas de aprazamento. Foi iniciado processo de educação permanente com as equipes de saúde com padronização de consultas/atendimento. Foram criadas novas equipes e abertos novos serviços com equipes completas.

Ainda sem a descentralização do tratamento, foram realizadas capacitações para diagnóstico da tuberculose e fluxo para referência de toda rede básica de saúde. Foi confeccionado material instrucional e de educação, como folders para pacientes e material educativo para os profissionais da rede e das unidades de referência.

Em 2003, outro fato que contribuiu e continua contribuindo para a redução do abandono do tratamento foi o fornecimento de vales-transporte para os pacientes sem recursos financeiros para retornar às consultas e/ou realizar exames.

Um dos mais impactantes investimentos do programa foi iniciar o atendimento específico para os moradores de rua com tuberculose, em 2003, implantado na Unidade de Saúde da Família Sem Domicílio (USF SD), no centro da capital, região com maior concentração de moradores de rua. Este atendimento ocorreu em parceria com a Fundação de Assistência Social e Cidadania de Porto Alegre (FASC) e Hospital Sanatório Partenon (HSP), o hospital de referência para tuberculose no Rio Grande do Sul (RS). Os pacientes moradores de rua receberam vale-transporte, quando necessário, e alimentação. A equipe da USF SD realizava TDO para monitoramento da tomada dos medicamentos e fazia busca ativa na rua do paciente faltoso, assim como a identificação e avaliação de sintomáticos respiratórios (SR).

Em 2005, por decisão do gestor, ocorreu a centralização de todos os laboratórios que realizavam baciloscopia e que estavam localizados em algumas unidades de saúde de referência para tratamento de TB. Todas as baciloscopias passaram a ser realizadas em um único laboratório, o laboratório central do município, sendo contratado um veículo específico para transportar as amostras de escarros das unidades para o laboratório central. Esse movimento aconteceu para otimizar os recursos humanos.

No período de 2000 a 2005, com a implementação dessas ações, houve uma queda de 4,6% no número total de casos e de 6,2% no coeficiente de incidência da doença (49). A coinfeção TB HIV, entre os casos novos notificados no período de 2000 a 2005, apresentou o maior percentual no ano de 2002, com taxa de 30,1%. Em 2005, a coinfeção TB HIV ocorreu em 26,1% (50).

Em 2006, o coeficiente médio de incidência de tuberculose foi de 93,27 por cem mil habitantes. O maior coeficiente, 138,5 casos por cem mil habitantes, foi encontrado na região mais pobre da cidade, enquanto que o menor, de 48 por cem mil habitantes, ocorreu onde as condições econômicas e sociais são mais favoráveis, demonstrando a distribuição heterogênea deste índice na cidade (51).

Entre 2006 e 2009 foi realizada uma parceria com projeto DAHW (*Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e. v.*), após elaboração de objetivos e metas para implementação do PMCT. Também nesse período foram organizadas ações de controle da tuberculose no Presídio Central de Porto Alegre pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS), com recursos do Fundo Global. Foi criado, ainda, o Comitê Metropolitano de TB da região metropolitana de Porto Alegre, cujo objetivo principal é a organização e o planejamento dos projetos do Fundo Global.

Neste mesmo período, houve um aumento de 16,5% no número total de casos e de 12,25% na incidência de TB, reflexo de melhoras nas ações do programa com busca ativa de casos, maior agilidade no diagnóstico e sistema de informação implementado.

Desde o ano 2000, os casos de reingresso após abandono de tratamento vêm se mantendo entre 7,8% e 10,6% e os números de recidiva (pacientes que obtiveram a cura e voltaram a adoecer no período inferior a cinco anos) de 6% a 8,9% (49).

Uma das dificuldades do PMCT de Porto Alegre é a vinculação do paciente procedente dos hospitais. Nos últimos seis anos, observou-se que 20% dos pacientes que não se vincularam ao programa para tratamento ambulatorial após a alta hospitalar. Diante desse cenário, em 2007 a equipe da vigilância epidemiológica implementou a estratégia denominada Vigilância Epidemiológica Aprimorada da Tuberculose, que consistiu na busca ativa por meio de visita domiciliar aos pacientes que não vincularam às unidades ambulatoriais para sequência do tratamento. Os profissionais das unidades básicas de saúde participaram desse processo. Com a implementação do projeto de busca ativa do paciente após a alta hospitalar, o abandono do tratamento reduziu para menos de 5% (52).

Durante os dez primeiros anos do século 21, a incidência de tuberculose em Porto Alegre tem se mantido alta, atingindo a taxa de 103,5 em 2000 e 115,9 em 2009 (casos por cem mil habitantes) (53). O reingresso de casos mostrou-se crescente, principalmente recidiva após abandono, atingindo 15% em 2008 (54).

A entrada de pacientes pelos hospitais é considerada alta, chegando a 32,5% dos casos em 2009. A taxa de coinfeção TB HIV registrada em 2009 foi de 35%, percentual mantido desde 2000 (54).

Em 2010 foi criada uma Força Tarefa, um grupo de trabalho constituído por profissionais de saúde que estão trabalhando direta ou indiretamente com o PMCT. Este grupo elaborou um plano de trabalho, uma atualização do plano municipal de controle da

tuberculose, visando a reorganização da rede de atendimento ambulatorial da TB com a finalidade de melhorar os indicadores de Porto Alegre (55).

O exame de cultura de escarro para micobactérias era realizado pelo Laboratório Central do Estado (LACEN) até o mês de novembro de 2010. Em dezembro de 2010, Porto Alegre assume o processo de realização de cultura, o que deve facilitar a implementação do diagnóstico (56). No final de 2010, Porto Alegre assumiu a responsabilidade sobre a saúde prisional e em 2011 foi elaborado o Plano Municipal de Saúde Prisional, com a manutenção da equipe de saúde responsável pelo atendimento de TB e o abastecimento de insumos de laboratório para diagnóstico da doença, incluindo exame de cultura e de tuberculostáticos.

Em setembro de 2011, o PMCT estava com o diagnóstico de baciloscopia descentralizado em 27 equipes da Estratégia de Saúde da Família (ESF) e até o final de 2012 a descentralização está prevista para acontecer num total de 96 ESF (56).

Em 2011 foi aprovado projeto de criação de 01 Centro de Referência em Tuberculose por Gerência Distrital, unidade territorial administrativa da Secretaria Municipal de Saúde (SMS), com uma equipe padrão mínima, propiciando o início do processo de matriciamento para descentralização do tratamento de tuberculose na rede ambulatorial do Município durante o ano de 2012 (56).

No processo de descentralização, a SMS de Porto Alegre ampliará de 08 para 36 postos de coleta de escarro no início de 2012, dando maior agilidade ao diagnóstico da doença, facilitando o acesso da população aos exames de baciloscopia de escarro.

Foi no ano de 2011 que, embora de forma tímida, Porto Alegre iniciou a implementação do TDO com o fornecimento de cestas básicas obtidas através de projeto em parceria com o Fundo Global. Este foi o mote para o início de um trabalho em parceria com a Fundação de Assistência Social e Cidadania de Porto Alegre (FASC), por meio dos Centros de Referência em Assistência Social (CRAS). Este projeto proporcionou o entendimento do

problema e a consolidação da parceria da SMS com a FASC para atuação conjunta no enfrentamento à tuberculose no Município.

Ainda no ano de 2011, foi realizada capacitação de 20 farmacêuticos da rede dentro do projeto de regionalização da assistência farmacêutica à tuberculose. O envolvimento de farmacêuticos no processo de adesão ao tratamento e consequente aumento da taxa de cura da doença foi considerado estratégico pelo PMCT.

Em relação às populações mais vulneráveis, em 2011 foi ampliada a atenção ao morador em situação de rua com TB com a formatação de um projeto de cooperação entre SMS/PMPA, FASC, Hospital Sanatório Partenon (HSP) e Hospital Vila Nova (HVN). Este projeto inclui a busca ativa de sintomáticos respiratórios nos abrigos e albergues, a internação precoce de portadores de tuberculose bacilífera pelo período mínimo de 15 dias, alta hospitalar somente com abrigagem na FASC para execução de TDO até a finalização do tratamento, sob supervisão das unidades de saúde da SMS. Neste projeto foram realizadas 04 oficinas com capacitação de 181 profissionais da SMS, FASC, HSP, HVN e Sistema Prisional, em parceria com o Fundo Global.

Foi ampliada a atenção aos pacientes portadores do HIV no ano de 2011 com a capacitação de profissionais dos Serviços de Assistência Especializados (SAE) e a implementação da prova tuberculínica e de atividades de diagnóstico e prevenção de tuberculose nesta população. Os SAEs sob gestão do Município foram habilitados, ainda, para a realização do tratamento de Infecção Latente por Tuberculose (ILT) com a prescrição e dispensação de Hidrazida. Para o ano de 2012 está prevista a capacitação de profissionais para iniciarem o tratamento de TB com esquema básico, quando indicado. Duas unidades de tratamento para TB foram capacitadas e estão realizando teste rápido para HIV. Estas unidades realizam, ainda, toda avaliação diagnóstica e tratamento para HIV/AIDS. A inclusão de diagnóstico e tratamento do HIV/AIDS nas unidades está prevista para ocorrer em 2012.

4. JUSTIFICATIVA

Uma das melhores maneiras de se obter estimativas de prevalência e tendências é por meio da realização de inquéritos epidemiológicos (57). No Brasil o I inquérito epidemiológico de resistência aos fármacos anti-TB foi realizado de 1995 a 1997, e conduzido pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga/MS em colaboração com a Organização Mundial da Saúde(45). Os resultados deste inquérito auxiliaram os gestores a direcionar as estratégias e ações de controle da TBDR e TBMDR(57). Como um inquérito isoladamente não é suficiente para monitorar resistência e os resultados observados no I inquérito nacional não contemplaram a presença de resistência aos fármacos em pacientes HIV positivos e naqueles atendidos em unidades hospitalares, decidiu-se realizar o II inquérito Nacional de Resistência que incluísse dados sobre resistência primária, adquirida, tuberculose multirresistente, testagem anti-HIV, e pacientes atendidos em emergências de hospitais públicos(57). Esse inquérito ocorreu no período de 2006 a 2007, em 7 estados do Brasil, incluindo pelo menos as capitais e/ou regiões metropolitanas (57).

Para controlar a TBDR, Testes de Sensibilidade (TS) aos fármacos usados no tratamento da TB devem estar disponíveis ao médico assistente para ajustar a terapia durante o tratamento do paciente (45). Entretanto, o TS que utiliza o Método das Proporções (MP), usado rotineiramente nas nações em desenvolvimento como o Brasil, é um processo demorado porque requer o cultivo em meio sólido que pode levar até 2-4 meses (58).

Enquanto os resultados do TS não estão disponíveis, o paciente é tratado com medicamentos de primeira linha ou fica sem medicamento. Tais medidas podem levar a um tratamento anti-TB sub-ótimo e se o paciente apresentar TBDR ou TBMDR, a não adoção de tratamento apropriado pode também manter a transmissão da cepa de TBDR na comunidade e aumentar a prevalência da TBDR ou TBMDR na comunidade. Portanto, em regiões onde tem

sido baixa a efetividade das ações de controle de TB como Porto Alegre, seria de elevada relevância a realização de inquérito de TBDR associado à análise evolutiva dos desfechos do tratamento antimicrobiano adotado entre pacientes portadores de bacilos resistentes ou não aos fármacos. A decisão em realizar o presente estudo se originou no trabalho cotidiano com a política e com a gestão do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) de Porto Alegre. De um lugar que permitiu, a um só tempo, uma visão privilegiada e preocupante da situação da TB na cidade, quando emergiu a percepção de que os pacientes acometidos pela doença tinham agravada sua condição clínica pela resistência aos fármacos, situação similar a outros lugares do mundo. Como essa é a capital com maior incidência de AIDS no Brasil, e estas duas doenças facilmente se associam, deu-se o cenário ideal para a realização do estudo. A riqueza da experiência obtida ao longo do desenvolvimento do inquérito, no qual participei como coordenadora municipal, e os resultados preliminares que abriram uma série de outras possibilidades de pesquisa se uniram à oportunidade de desenvolver este estudo no meio acadêmico. E a riqueza do conhecimento assim produzido, muito pode contribuir para o aprimoramento das políticas públicas em benefício de toda a população.

5. OBJETIVOS

Em pacientes participantes do II Inquérito Nacional de TB Resistente realizado na cidade de Porto Alegre, no período de 2006 a 2007, pretendeu-se:

5.1 Geral

Conhecer o comportamento epidemiológico da tuberculose resistente em Porto Alegre (RS)

5.2 Específicos

- Descrever a prevalência da TB resistente e TB multirresistente;
- Descrever as características sócio-demográficas e clínicas dessa população;
- Identificar as variáveis associadas a TB resistente e TB multirresistente;
- Descrever a evolução clínico-laboratorial e os desfechos do tratamento segundo o grau de resistência.

6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. WHO, World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: [emergency update 2008] / [Steering Group, Chief Editor: Michael Rich]. Geneva World Health Organization; 2008 [cited. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2008/who%5Fhtm%5Ftb%5F2008%5F402.pdf>].
3. Kritski AL. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010; 36:157-8.
4. World Health Organization. CD. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2003. Communicable Diseases, World Health Organization; 2003.
5. Obermeyer Z, Abbott-Klafter J, Murray CJL. Has the DOTS Strategy Improved Case Finding or Treatment Success? An Empirical Assessment. *PLoS ONE*. 2008;3(3):e1721.
6. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. 1991. *Bull World Health Organ*. [Biography Classical Article Historical Article]. 2001;79(1):71-5.
7. Brasil, Boletim Epidemiológico Eletrônico. Os casos de retratamento de tuberculose no Brasil. Núcleo de Comunicação Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2010 [updated 2010 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epi_n11_tb_dez2010_atual2.pdf.
8. Brasil. Tuberculose no Brasil e no Mundo. Ministério da Saúde; 2012 [updated 2012 26 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31109.

9. Brasil, Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2009 [updated 2009 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf.
10. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB: Parte III: principais resultados. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2003;11(1):76-81.
11. Brito RC, Mello FC, Andrade MK, Oliveira H, Costa W, Matos HJ, et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Jan;14(1):24-33.
12. Silva LCCd, Hetzel JL, Felicetti JC, Moreira JdS, Camargo JJ, Porto N. Capítulo 39. Micobacterioses. Pneumologia: Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 1024.
13. WHO Global Tuberculosis Programme. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: World Health Organization; 1997.
14. Natal S. Emergência da resistência às drogas. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2002;10:57-70.
15. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2010 [updated 2010 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.

16. WHO, World Health Organization. Global Tuberculosis Control - WHO Report 1998. Geneva World Health Organization; 1998 [updated 1998 12 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.237.pdf.
17. Brasil, Ministério da Saúde. Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro: Secretaria de Vigilância em Saúde - Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH; 2007.
18. Baker L, Brown T, Maiden MC, Drobniewski F. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Sep;10(9):1568-77.
19. Telenti A. Genetics of drug resistance in tuberculosis. *Clin Chest Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1997 Mar;18(1):55-64.
20. Riska PF, Jacobs WR, Jr., Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Review]. 2000 Feb;4(2 Suppl 1):S4-10.
21. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. [Guideline Practice Guideline]. 1993 May 21;42(RR-7):1-8.
22. Navas Elorza E, Moreno Guillén S. Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2010;12:91-8.
23. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.
24. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet*. 2006;368(9547):1575-80.
25. World Health Organization. Stop TB Dept. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2007. Geneva: World Health Organization; 2007.

26. Shah NS, Pratt R, Armstrong L, Robison V, Castro KG, Cegielski JP. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2008 November 12, 2008;300(18):2153-60.
27. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *The Lancet*. 2006;368(9553):2142-54.
28. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CLv, Nunn P, Watt CJ, et al. Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*. 2006 August 15, 2006;194(4):479-85.
29. World Health Organization. *Global tuberculosis control : WHO report 1999*. Geneva: World Health Organization; 1999.
30. World Health Organization. Division of Communicable Diseases., WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world / Report 2, Prevalence and trends*. Geneva: World Health Organization; 2000.
31. WHO Global Tuberculosis Programme. *DOTS-Plus : preliminary results and emerging issues : proceedings of the meeting of the Stop TB Working Group on DOTS-Plus for MDR-TB*, Tallinn, Estonia, 10-12 April 2002. Geneva: World Health Organization; 2002.
32. The World Bank. *World Development Report; investing in health*. New York OUP, 1993. *World Development Report; investing in health*. Oxford University Press,. 1993.
33. Espinal MA. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83(1-3):44-51.
34. Harries AD, Zachariah R, Bergstrom K, Blanc L, Salaniponi FM, Elzinga G. Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Feb;9(2):128-37.

35. Veron LJ, Blanc LJ, Suchi M, Raviglione MC. DOTS expansion: will we reach the 2005 targets? *Int J Tuberc Lung Dis.* [Comparative Study Review]. 2004 Jan;8(1):139-46.
36. Uplekar M, Stop TB Partnership., World Health Organization. The Stop TB strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006.
37. Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 May;8(5):560-7.
38. Park YK, Shin S, Ryu S, Cho SN, Koh W-J, Kwon OJ, et al. Comparison of drug resistance genotypes between Beijing and non-Beijing family strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Korea. *Journal of Microbiological Methods.* 2005;63(2):165-72.
39. Toungousova OS, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G. Impact of drug resistance on fitness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing genotype. *FEMS Immunol Med Microbiol.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Nov 1;42(3):281-90.
40. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest.* [Comparative Study]. 2001 Aug;120(2):343-8.
41. Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcon E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2002 Jun 8;359(9322):1980-9.
42. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* [Evaluation Studies

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Dec;7(12 Suppl 3):S501-9.

43. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.

44. Brasil, Boletim Epidemiológico Eletrônico. TUBERCULOSE: Informe Eletrônico da Tuberculose. Núcleo de Comunicação Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2009 [updated 2009 26 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano09_n02_inf_eletr_tb.pdf.

45. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente Boletim no 1. 1994 - 2006. Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária. 2007;15:39-46.

46. Jobim RD, Wiederkehr P. Histórico da Implantação do SINAN - Tuberculose em Porto Alegre. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 7. Equipe de Controle Epidemiológico – Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre; 2000 Contract No.: Document Number|.

47. Jobim RD, Wiederkehr P. Alguns dados preliminares das notificações SINAN – TUBERCULOSE no município de Porto Alegre, no 1º semestre de 2000. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 8. Equipe de Controle Epidemiológico – Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre; 2000 Contract No.: Document Number|.

48. Jobim RD, Wiederkehr P. Avaliação de casos de tuberculose no município de porto alegre 1º semestre de 2000 – dados preliminares. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 9. Equipe de Controle Epidemiológico – Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre; 2000 Contract No.: Document Number|.

49. Calixto M, Wiederkehr PC, Calvete MA. A Vigilância Epidemiológica da Tuberculose (TB) em Porto Alegre desde sua implantação. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO

n° 35. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2007 Contract No.: Document Number|.

50. Santos JNd, Gerhardt TE, Wachholz NIR. O perfil epidemiológico da Co-infecção TB HIV em Porto Alegre. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 32. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2006 Contract No.: Document Number|.

51. Stella IM. AIDS – Coeficiente da Incidência por área da atuação das Unidades Básicas de Saúde, de Porto Alegre, no ano de 2006. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 38. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2008 Contract No.: Document Number|.

52. Calixto M, Soares E, Ricaldi VLJ, Lopes PZ, Silva SPBd. Avaliação da atividade de vigilância epidemiológica aprimorada da Tuberculose através de visita domiciliar, em Porto Alegre, no ano de 2007. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 40. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2007 Contract No.: Document Number|.

53. Brasil. Relatório de Gestão 2010. Prefeitura municipal de Porto Alegre. Secretaria municipal de saúde; 2011 [updated 2011 28 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/rag_2010.pdf.

54. Calixto M, Moresco MA, Struks MdG, Ricaldi V, Zancan P, Ouriques MM, et al. Uma análise histórica da Situação da Tuberculose em Porto Alegre. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 42. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2010 Contract No.: Document Number|.

55. Brasil, Prefeitura Municipal de Porto Alegre. PROGRAMAÇÃO ANUAL DE SAÚDE – PAS 2011. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE; 2010 [updated 2010 28 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/pas_2011.pdf.
56. Brasil, Prefeitura Municipal de Porto Alegre. PROGRAMAÇÃO ANUAL DE SAÚDE – PAS 2012. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE; 2011 [updated 2011 28 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/pas_2012.pdf.
57. Brasil, Ministério da Saúde. II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose - Protocolo. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/SVS; 2005.
58. Brasil. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.; 2008.

7. ARTIGO 1 – TUBERCULOSE RESISTENTE EM PACIENTES INCLUIDOS NO II INQUÉRITO NACIONAL DE RESISTÊNCIA REALIZADO EM PORTO ALEGRE NO PERÍODO DE 2006 A 2007.

Resumo

A resistência aos fármacos anti-tuberculose (TB) é uma preocupação mundial usualmente associada à ocorrência de abandono do tratamento anti-TB. Em 2009, em Porto Alegre, a incidência de tuberculose foi de 116 por cem mil habitantes e abandono de tratamento anti-TB de 15%.

Objetivo: Descrever a prevalência e as características sócio-demográficas e clínicas de pacientes com TB droga resistente (DR) e TB multiresistente (MDR) que participaram do II Inquérito Nacional de Resistência as Drogas em Tuberculose (INRDT) no período de 2006 e 2007.

Método: Estudo transversal que incluiu 299 pacientes procedentes de três hospitais e cinco unidades de saúde, que apresentaram amostras clínicas com cultura positiva, resultado de teste de sensibilidade e espécie da micobactéria confirmada por métodos bioquímicos.

Resultados: Encontrada uma prevalência global de 14,4% e 4,7%, respectivamente para TBDR e TBMDR. Para pacientes virgens de tratamento, tal proporção foi de 8,5% e 2,2%. Já para pacientes com tratamento anti-TB prévio a proporção foi de 68% e 12%. Na análise bivariada e multivariada as variáveis i) condição de retratamento dos casos, ii) maior duração dos sinais e sintomas respiratórios, iii) relato de hemoptise prévia e iv) condição de tratamento anti-TB, mostraram associação a TBDR e TBMDR .

Conclusão: O tempo entre o surgimento de sintomas até a obtenção do diagnóstico da doença e o tratamento anterior mostrou associação com TBDR e TBMDR. A hemoptise mostrou uma associação com tuberculose resistente.

Palavras Chave: Tuberculose, Resistência à Drogas, Multirresistência, HIV.

ARTICLE 1 - RESISTANT TUBERCULOSIS IN PATIENTS INCLUDED IN THE II NATIONAL SURVEY OF RESISTANCE IN PORTO ALEGRE FROM 2006 TO 2007

ABSTRACT

Resistance to anti-tuberculosis (TB) is a global concern usually associated with the occurrence of abandonment of anti-TB treatment. In 2009, in Porto Alegre city the incidence of tuberculosis was 116 per one hundred thousand inhabitants and abandonment of anti-TB treatment of 15%.

Objective: To describe the prevalence and socio-demographic and clinical characteristics of patients with drug-resistant TB (DR) and multidrug resistant TB (MDR) who participated in The Second Survey National Tuberculosis Drug Resistance between 2006 and 2007.

Method: Cross-sectional study that included 299 patients from three hospitals and five health units who showed clinical samples with positive culture, result of a sensitivity test and species of mycobacterium confirmed by biochemical methods.

Results: Found an overall prevalence of 14.5% and 4.7%, respectively for MDR-TB and DRTB. To treatment-virgin patients, such ratio was of 8.5% and 2.2%. As for patients with prior anti-TB treatment the ratio was of 68.0% and 12.0%. In the bivariate analysis and multivariate models the variables (i) the condition of retreatment cases (ii) longer duration of respiratory signs and symptoms and (iii) the presence of prior hemoptysis, and iv) the condition of anti-TB treatment showed association the DRTB and MDRTB.

Conclusion: The time between onset of symptoms to obtain the diagnosis of disease and previous treatment were associated with MDRTB and DRTB. Hemoptysis showed an association with drug-resistant tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, Drug Resistance, Multiresistance, HIV.

Introdução

Em razão do recrudescimento da tuberculose (TB) ocorrido no final da década de 80 do século passado, em 1993 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou-a emergência de saúde pública mundial (1). No início de 1994, a OMS lançou o Programa Global da TB e, juntamente com a União Internacional Contra a Tuberculose (IUATLD), foi iniciado o projeto global sobre a “Vigilância de Resistência às Drogas Anti-TB” (2). Os resultados referentes à resistência aos fármacos anti-TB, obtidos pela OMS e IUATLD, nos inquéritos realizados em 58 países, de 1994 a 1999, a multirresistência primária (paciente sem tratamento prévio que adquiriu cepas já resistentes) foi encontrada em uma proporção de 1,0%, com variação entre 0 a 14,1%, enquanto a proporção de resistência adquirida foi de 9,3% (variação de 0 a 48,2%) (3).

A partir de novos estudos realizados entre 2002 e 2006, em 90.000 pacientes oriundos de 81 países, ocorreu um aumento na prevalência de TB Resistente (TBDR); estimou-se que incidência global de multirresistência era de 500 000 casos, correspondendo a 5% do total de casos de TB no mundo e, as taxas de TB Multirresistente (TBMDR) primária e adquirida foram, respectivamente, de 2,9% (variação: 2,2-3,6%) e de 15,3% (variação: 9,6–21,1%) (4, 5).

Em 2006, vários casos de TB Extensivamente Resistente (TBXDR) foram relatados na África do Sul, em sua maioria entre pacientes infectados por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e, em 2009, em várias regiões do mundo, pelo menos um país ou território já havia registrado um caso da TB Extensivamente Resistente (TBXDR) (6).

Por meio destes levantamentos, foi possível demonstrar que as taxas de mortalidade cresceram principalmente nos países com elevada prevalência de infecção por HIV e TB

resistente a múltiplos fármacos (TBMDR) ou extensivamente resistente (TBXR), indicando a necessidade de medidas de prevenção e intervenção de tratamento dos casos(7).

Há indícios de que a situação da TB no Brasil tenha melhorado nos últimos 10 anos, pois houve uma redução da incidência e da mortalidade. Entretanto isso não ocorreu em algumas regiões metropolitanas do país (2).

No período de 2001 a 2009, em Porto Alegre, houve aumento da incidência de 97 para 116/100.000 associada à elevada prevalência da co-infecção HIV/TB, diminuição da cura dos casos tratados de 69% para 65% e aumento de abandono do tratamento de 15% para 20% (8).

Em 1996 foi realizado o Primeiro Inquérito Nacional de Resistência às Drogas usadas no tratamento da TB no Brasil, que envolveu 13 unidades federadas de todas as regiões brasileiras, estudando cerca de 6.000 cepas de *M. tuberculosis* (9). Foi encontrada uma prevalência de 1,1% de TBMDR em sua forma primária e de 7,9% na resistência adquirida(10). Nesse estudo, a infecção por HIV não foi avaliada e o escopo do projeto abrangeu somente pacientes das unidades básicas de saúde(10). Na região Sul do Brasil a TBMDR primária alcançou 0,8% e a TBMDR adquirida foi de 5,8%, ambas inferiores do que as verificadas em nível nacional (10). Além desses resultados, nenhum outro estudo epidemiológico de resistência de base populacional foi localizado na literatura específica na região Sul. Entretanto, é de elevada relevância caracterizar a TBDR e TBMDR no município de Porto Alegre onde tem sido baixa a efetividade das ações de controle de TB nos últimos 10 anos, principalmente em pacientes HIV positivos, sendo a proporção de cura e de abandono de 57,6% e 20% respectivamente (8).

Pelo exposto, esse estudo teve por objetivo conhecer da resistência global, primária e adquirida aos fármacos usados no tratamento de TB e a prevalência da infecção por HIV entre os pacientes diagnosticados com TB participantes de um Inquérito de Resistência realizado

em Porto Alegre e também identificar características demográficas ou clínicas associadas com resistência às drogas. Essas informações são também essenciais para o monitoramento da efetividade das ações de controle da TB.

População de estudo e método

Em Porto Alegre, participaram do inquérito em questão (II Inquérito Nacional de Resistência às drogas usadas para o tratamento da tuberculose), realizado em 2006 e 2007, oito sítios de recrutamento de pacientes: cinco Unidades Básicas de Saúde e 3 hospitais públicos. Foram realizadas baciloscopia e cultura de escarro em 100% dos casos e foi testada a resistência *in vitro* para quatro fármacos: Rifampicina, Estreptomicina, Etambutol e Isoniazida. Entretanto, devido às dificuldades na reprodutibilidade dos exames laboratoriais relativos aos fármacos Estreptomicina e Etambutol, seus resultados não foram considerados nesse inquérito.

Nesse estudo, resistência aos fármacos anti-TB foi definida com base nos resultados dos testes bacteriológicos (susceptível ou resistente). Resistência primária foi considerada a presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente que nunca havia sido tratado para TB ou que fora tratado por menos de um mês. Resistência adquirida foi considerada a presença de organismos resistentes a uma ou mais drogas em paciente tratado para TB por um mês ou mais. TBMDR foi considerada aquela com resistência a Isoniazida e Rifampicina, com ou sem resistência à outra droga anti-TB.

Devido a diferentes prevalências esperadas de resistência à rifampicina entre os pacientes novos (resistência primária) e os casos de re-tratamento (resistência adquirida), foi calculado um tamanho mínimo de amostra específico para os dois grupos. Foi usada a amostragem por conglomerados proporcional ao tamanho populacional (*population*

proportionate cluster sampling), que leva em consideração o tamanho dos centros de diagnóstico de tuberculose, isto é, o número de pacientes admitidos para diagnóstico e tratamento (11, 12).

Participaram desse inquérito as seguintes unidades de saúde: Centro de Saúde Modelo, Centro de Saúde Navegantes, Centro de Saúde IAPI, Centro de Saúde Vila dos Comerciários, Unidade de Saúde Sanatório, Grupo Hospitalar Nossa Senhora da Conceição, Hospital Sanatório Partenon e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Eram elegíveis para participar da pesquisa todos os pacientes que durante o período do estudo (março de 2006 a dezembro de 2007) procuraram as unidades de saúde selecionadas, considerados sintomáticos respiratórios ou que apresentaram critérios clínicos e/ou radiológicos compatíveis com suspeita de TB pulmonar segundo Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose (13). Os pacientes que realizaram baciloscopia baseados nestas indicações, e que apresentaram resultado negativo, foram encaminhados para realização de cultura, além daqueles com baciloscopia positiva.

Entre os pacientes elegíveis, foram incluídos no estudo os que apresentaram as seguintes características: (i) paciente novo (sem tratamento anterior de TB) com diagnóstico de TB pulmonar confirmada pela cultura (com baciloscopia positiva ou negativa) e (ii) paciente que havia realizado tratamento anterior de TB (p. ex., casos de recidiva e abandono) com diagnóstico de TB pulmonar confirmado pela cultura, mas sem uso de medicamentos específicos até 30 dias antes da coleta de amostra de escarro para pesquisa. Foram excluídos, aqueles: a) menores de 18 anos; b) pacientes grávidas e c) paciente com baciloscopia positiva ou negativa, cuja amostra respiratória mostrou-se negativa na cultura ou cujo teste de sensibilidade aos fármacos não foi finalizado de acordo com o Manual de Normas do Ministério da Saúde (13). Todas as amostras de escarro foram coletadas antes do início do tratamento. Para ser incluído no estudo o paciente deveria aceitar participar e assinar o termo

de consentimento livre e esclarecido da pesquisa. A aceitação do teste HIV não era necessária para que o paciente fosse incluído no inquérito.

As entrevistas foram realizadas em salas específicas das unidades de saúde e os pesquisadores treinados usaram um instrumento de registro de dados que continha questões fechadas pré-codificadas (anexo 1). O exame anti-HIV foi oferecido para todos os pacientes, informando-os que este era um procedimento da rotina de assistência. Os pesquisadores foram treinados para administrar o aconselhamento pré-teste e pós-teste de HIV. As amostras clínicas dos pacientes que concordaram com o teste de HIV foram encaminhadas para o laboratório de diagnóstico de infecção pelo HIV. O método laboratorial utilizado foi o método convencional de ELISA. O resultado desse exame foi comunicado ao paciente que, quando necessário, recebeu aconselhamento e encaminhamento para a unidade de referência de AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) mais próxima à sua residência.

Duas amostras de escarro de cada paciente foram coletadas na unidade de saúde. O paciente foi orientado para fornecer escarro e não saliva. Esta coleta foi realizada fora do prédio, ao ar livre e longe de outras pessoas e nunca num lugar confinado como uma sala dentro do laboratório ou no toalete. Para realização da baciloscopia, o método de coloração usado foi o de Ziehl-Neelsen e a preparação dos esfregaços, coloração e leitura das lâminas seguiram recomendação da OMS, OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) e a IUATLD (14, 15).

Todas as amostras foram processadas no laboratório de referência estadual do Rio Grande Sul. Após a descontaminação, o material foi inoculado em dois tubos contendo meio de cultura Lowenstein Jensen (LJ) e as culturas incubadas a 37° C até que o crescimento de colônias fosse observado ou até seis semanas. As culturas foram inspecionadas depois de 48 horas e depois semanalmente até completar 42 dias. A morfologia e pigmentação de cada cepa isolada foram inspecionadas e a data do aparecimento das colônias foi anotada. Esses

procedimentos da cultura foram realizados segundo recomendações do Ministério da Saúde (16). A identificação dos isolados em *M. tuberculosis* foi feita pela prova da inibição do crescimento em meio de Lowenstein Jensen contendo ácido p-nitrobenzóico (PNB a 500 µg/ml), além das provas da niacina e do nitrato(15).

Testes indiretos de suscetibilidade foram feitos em apenas uma amostra para cada paciente. A interpretação dos resultados utilizou o critério usual para resistência, isto é, 1% como recomenda a OMS. O resultado final foi feito na leitura do crescimento no 28^o dia de incubação (14). Testes de suscetibilidade foram feitos com a cepa padrão H37Rv para cada lote do meio Lowenstein-Jensen e para cada droga. Como parte do controle de qualidade interno, todos os laboratórios estaduais participantes do inquérito foram submetidos ao teste de proficiência duplo cego. Além disto, 100% das amostras resistentes e 15% das amostras suscetíveis foram re-testadas por laboratórios de referência.

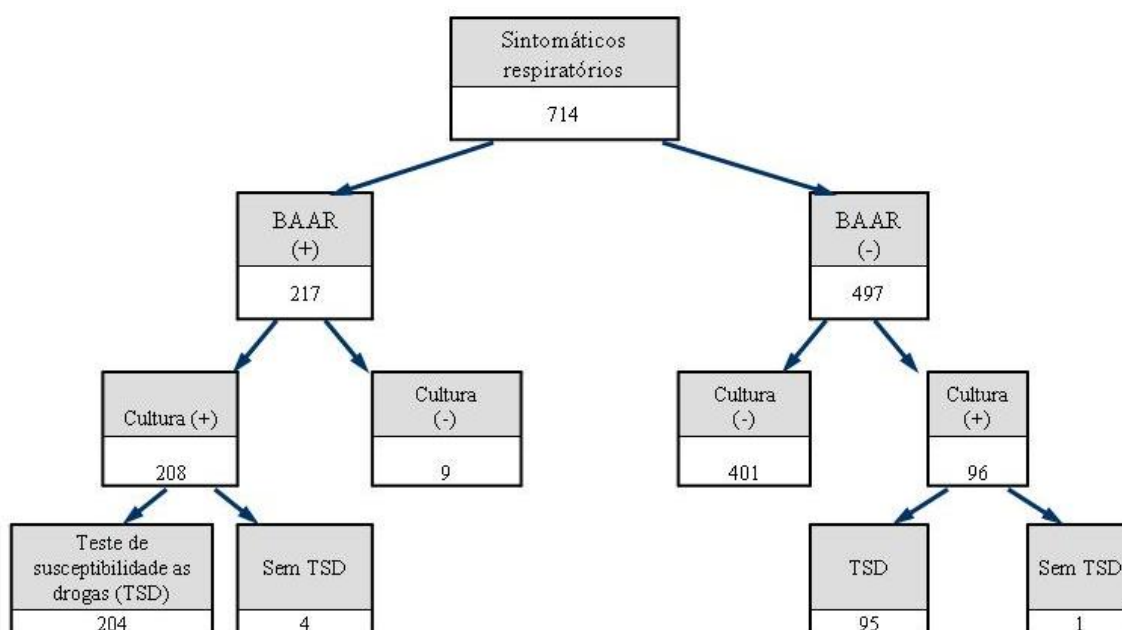
Foi criado um banco de dados pelo aplicativo Epidata®. A análise estatística dos dados contemplou o cálculo de medidas de prevalência, seus intervalos de confiança (nível de significância de 5%) e comparações entre grupos (resistentes e não resistentes) foram feitas com testes estatísticos do tipo qui-quadrado e medidas de associação do tipo razão de prevalência foram calculadas com o aplicativo STATA, versão 10.

O projeto referente a esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, processo número 001.053413.05.9 em 16 de dezembro de 2005 (anexo 2) e o projeto nacional aprovado pela Comissão Nacional em Ética e Pesquisa, processo número 25000.178623/2004-80 em 24 de maio de 2005 (anexo 3) e os pacientes, ou familiares, assinaram o termo de consentimento informado (anexo 4).

Resultados

Nesse estudo foram elegíveis 714 sintomáticos respiratórios ou suspeitos de TB pulmonar, sendo que 299 pacientes foram incluídos no inquérito. Trinta por cento dos pacientes recrutados (217 indivíduos) apresentaram baciloscopia positiva e a maioria deles (96%) apresentou cultura de escarro positiva. Noventa e seis casos (19%) negativos à baciloscopia também apresentaram cultura de escarro positiva. Nenhum paciente deixou de fazer os exames laboratoriais do tipo baciloscopia e cultura do escarro. Noventa e oito por cento dos pacientes com cultura positiva realizaram com sucesso a avaliação de resistência *in vitro* (figura 1).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes, segundo realização e resultados dos exames laboratoriais no inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.



Na tabela 1 onde estão descritas as características demográficas e clínicas dos pacientes que participaram do inquérito de resistência, percebe-se que o estudo consistiu por indivíduos adultos jovens, com uma razão de 3 homens para cada mulher, e os pacientes com história de tratamento prévio não se diferenciaram dos demais em relação a sexo e idade.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas segundo tratamento prévio dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007 (N=299).

Característica	Sem tratamento prévio	Com tratamento prévio	Total
Idade, n, média	217 (35,0)	75 (38,0)	292 (36,0)
Sexo, n, %			
Masculino	165 (73,6)	56 (74,7)	221 (73,9)
Feminino	59 (26,4)	19 (25,3)	78 (26,1)
Você realizou teste anti-HIV nos últimos dois 2 meses? n, %			
Sim	37 (18,7)	17 (27,9)	54 (20,8)
Não	161 (81,3)	44 (72,1)	205 (79,2)
Você aceita realizar o teste anti-HIV? n, %			
Sim	123 (63,4)	34 (57,6)	157 (62,1)
Não	71 (36,6)	25 (42,4)	96 (37,9)
Tempo de queixas respiratórias (dias) n, média	194 (86,6)	64 (184,8)	258 (110,9)
Perguntas de rastreamento do tratamento prévio			
Já teve tuberculose? n, %			
Sim	5 (2,4)	72 (100,0)	77 (27,3)
Não	202 (97,6)	.	202 (72,7)
Já teve tosse com escarro por mais de 3 semanas? n, %			
Sim	93 (45,4)	67 (91,8)	160 (57,5)
Não	112 (54,6)	6 (8,2)	118 (42,5)
Já escarrou sangue, teve dor no peito ou outro sintoma de doença no pulmão? n, %			
Sim	70 (34,1)	55 (73,3)	125 (45,0)
Não	135 (65,9)	18 (26,7)	153 (55,0)
Já fez raio X de pulmão? n, %			
Sim	125 (61,0)	70 (95,9)	195 (70,1)
Não	80 (39,0)	3 (4,1)	83 (29,9)
Já fez exame de escarro? n, %			
Sim	70 (34,8)	73 (98,6)	143 (52,0)
Não	131 (65,2)	1 (1,4)	132 (48,0)
Já tomou remédio para tuberculose por mais de um mês? n, %			
Sim	6 (3,1)	73 (98,6)	79 (29,6)
Não	187 (96,9)	1 (1,4)	188 (70,4)

Testagem anti-HIV realizada no passado foi relatada por um quinto dos pacientes. O grupo com tratamento anti-TB prévio informou ter feito mais exames sorológicos para HIV até dois meses antes da entrevista do inquérito do que aqueles sem história de tratamento prévio. Houve boa aceitação quanto à realização do exame sorológico durante o inquérito e coincidentemente a menor aceitação ocorreu naquele grupo que informou ter realizado exames nos últimos dois meses. O tempo médio de sintomas respiratórios informado pelos pacientes da pesquisa foi superior a três meses, entretanto essa duração de queixas foi muito maior naqueles com história de tratamento prévio.

Pacientes classificados como tendo feito tratamento prévio responderam mais positivamente às perguntas de rastreamento de outros tratamentos para tuberculose já realizados. As diferenças dos grupos em relação às respostas positivas ao rastreamento são mais evidentes para as questões específicas para a doença. Menor contraste entre os grupos ocorreu para perguntas menos específicas como a realização exame radiológico de tórax (tabela 1).

Resistência a pelo menos um dos fármacos usados no tratamento anti-TB foi observada em 14% dos casos. Resistência aos fármacos anti-TB foi oito vezes maior no grupo de pacientes que fizeram tratamento prévio do que os demais ($p=0,01$). A monorresistência à isoniazida foi maior do que a monorresistência à rifampicina. Encontramos elevado nível de TBMDR primária, pois detectamos que mais de 2% dos casos diagnosticados com TB apresentaram resistência conjunta à isoniazida e rifampicina. Entre os pacientes avaliados, sorologia positiva para HIV ocorreu em 25% dos casos. Houve uma tendência de maior proporção de resultado HIV positivo no grupo de pacientes que fizeram tratamentos anteriores para TB em relação ao grupo de pacientes virgens de tratamento (tabela 2).

Tabela 2– Prevalência de resistência global, primária e adquirida e infecção pelo HIV nos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007 (N=299).

Resistência	Sem tratamento anterior (resistência primária)			Com tratamento anterior (resistência adquirida)			Resistência global		
	n	Prevalência	(IC95%)	n	Prevalência	(IC95%)	n	Prevalência	(IC95%)
Sensível às drogas	224	91,5	(87,9–95,2)	75	32,0	(21,2–42,8)	299	85,6	(81,7–89,7)
Qualquer resistência	224	8,5	(4,8–12,1)	75	68,0	(57,2–78,8)	299	14,4	(10,4–18,4)
INH	224	7,1	(3,7 - 10,5)	75	29,3	(18,8–39,9)	299	12,7	(8,9–16,5)
RMP	224	2,2	(0,3–4,2)	75	13,3	(5,4–21,2)	299	5,0	(2,5–7,5)
Monorresistência	224	4,9	(2,0–7,8)	75	18,7	(9,6–27,7)	299	8,4	(5,2–11,5)
INH	224	4,9	(2,0–7,8)	75	17,3	(8,6–26,1)	299	8,0	(4,9–11,1)
RMP	224	0,0	(0,0–0,0)	75	1,3	(0,0–3,9)	299	0,3	(0,0–0,9)
Multirresistência									
INH+RMP	224	2,2	(0,3–4,2)	75	12,0	(4,5–19,5)	299	4,7	(2,3–7,1)
Número de drogas resistentes									
0	224	91,5	(87,9–95,2)	75	32,0	(21,2–42,8)	299	85,6	(81,7–89,7)
1	224	4,9	(2,0–7,8)	75	18,7	(9,6–27,7)	299	8,4	(5,2–11,5)
2	224	2,2	(0,3–4,2)	75	12,0	(4,5–9,5)	299	4,7	(2,3–7,1)
Infecção pelo HIV	185	23,8	(17,6–30,0)	67	32,8	(23,1–44,4)	252	26,2	(20,7–31,6)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Adquirida;

INH: Isoniazida;

RMP: Rifampicina;

INH+RMP: Isoniazida mais Rifampicina.

Tabela 3 – Fatores associados à resistência e a multirresistência segundo análise bivariada e modelo multivariado para pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.

Fatores	N	Análise bivariada				Modelo multivariado			
		Resistência		Multirresistência		Resistência		Multirresistência	
		RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%
Retratamento									
não	224	1,00		1,00		1,00			
sim	75	5,08	(2,58 - 9,98)	5,97	(1,93 - 18,44)	4,10	(1,61 - 10,41)	4,96	(0,87 - 28,44)
Infecção pelo HIV									
não	186	1,00		1,00		1,00		1,00	
sim	66	0,72	(0,31 - 1,65)	1,22	(0,30 - 4,85)	0,31	(0,09 - 1,08)	0,20	(0,01 - 2,63)
Tempo de sintomático respiratório (em dias)									
	258	1,00 ^a	(1,00 - 1,00 ^b)	1,00 ^c	(1,00 - 1,00 ^d)	1,00 ^e	(1,00 - 1,00 ^f)	1,00 ^g	(1,00 - 1,00 ^h)
História hemoptise previa referida									
não	153	1,00		1,00		1,00		1,00	
sim	125	2,03	(1,03 - 4,03)	2,30	(0,75 - 7,04)	0,94	(0,37 - 2,37)	0,50	(0,09 - 2,62)

^a - valor observado foi de 1,001 ^b – valor observado foi de 1,0003 - 1,002

^c - valor observado foi de 1,001 ^d – valor observado foi de 1,0004 - 1,003

^e - valor observado foi de 1,001 ^f - valor observado foi de 1,00002 - 1,002

^g - valor observado foi de 1,001 ^h - valor observado foi de 1,0001 - 1,003

Na tabela 3, não se observou associação entre a infecção por HIV e TB resistente ou TB multirresistente. A duração de sinais e sintomas respiratórios esteve associada à ocorrência tanto da tuberculose resistente como da TBMDR. Pacientes que relataram hemoptise prévia ao momento da entrevista apresentaram uma tendência de maior

de apresentar tuberculose resistente do que aqueles sem esse relato. Essa evidência não foi constatada para a TBMDR.

Portanto, resumindo, no contexto de análise bivariada identificamos como possíveis variáveis associadas à tuberculose resistente: (i) a condição de retratamento dos casos; (ii) a duração de sinais e sintomas respiratórios e (iii) o relato de hemoptise prévia. Usando a mesma técnica de análise, identificamos como possíveis variáveis associadas à TBMDR: a condição de retratamento dos casos e a duração de sinais e sintomas respiratórios. Como é possível que esses fatores possam estar relacionados, e por consequência influenciar a detecção de sua associação com a TBDR e a TBMDR, modelos multivariados foram utilizados. O resultado indicou que são fatores independentemente associados à TBDR: a condição de retratamento dos casos e a duração de sinais e sintomas respiratórios. Apenas a duração de sinais e sintomas respiratórios manteve-se relacionada à TBMDR quando essa associação foi considerada ajustando suas medidas para a influência das demais variáveis (tabela 3).

Discussão

Os resultados observados em nosso estudo sobre a prevalência de TBMDR primária (2,2%) e TBMDR adquirida (12,0%) foram superiores àqueles descritos no I Inquérito Nacional de Resistência às Drogas (1,1% e 7,9%) e ao relatado no inquérito realizado em 58 países pela OMS-Union, de 1994 a 1999 (1,0 e 9,3%); inferior ao observado pela OMS-Union no período de 2002-2007 (2,9% e 15,3%) e aos dados descritos em alguns países participantes dos Inquéritos Globais, pois a TBMDR foi de 14,4% na Lituânia e 22,3% no Azerbaijão (3, 10).

A elevada prevalência de TBMDR primária (2,2%), provavelmente resulta das elevadas proporções de abandono do tratamento para TB observadas nos últimos 10 anos em Porto Alegre (8).

Em nossa casuística, a TBDR parece estar associada à condição de retratamento dos pacientes e a longa duração de sintomas respiratórios, provavelmente essa condição seja um *proxy* das dificuldades em obter diagnóstico precoce e tratamento imediato dos casos de TB, conforme descrito por outros autores(17-19). Pois, apesar dos melhores resultados com a estratégia DOTS, DOTS-plus implementada em diversos países, não ocorreu uma melhoria da detecção de casos de TB, principalmente de pacientes portadores de TBDR, sendo escassos os estudos sobre fatores associados ao retardo diagnóstico de TB resistente (20).

Uma análise recente de TB, abordando a dinâmica de transmissão e atraso, sublinhou que o tempo de atraso para o diagnóstico é o obstáculo mais importante para o controle da epidemia de TB (17).

É importante investigar as causas do retardo no diagnóstico. A maioria dos estudos tem relatado que o baixo nível de conhecimento sobre TB na comunidade e pelos profissionais de saúde que atuam em nível hospitalar é responsável pelo atraso no diagnóstico (18).

Storla e cols (2008), em outra revisão, concluíram que o ponto crucial do problema reside nas visitas não resolutivas e repetidas do paciente sob suspeita de TB aos prestadores de cuidados de saúde, no mesmo nível de atenção (19).

Em nossa casuística, a média de tempo para o diagnóstico da TB para os pacientes foi de 110,9 dias, superior ao observado em países desenvolvidos (67,8 dias), em países em desenvolvimento (61,3 dias) e nas séries descritas no Brasil: Rio de Janeiro, Vitória e Recife, respectivamente de 68, 110 e 90 dias (7, 21-23).

Nos pacientes atendidos em Porto Alegre observou-se uma associação entre história de tratamento anterior e elevado tempo de sintomas até o diagnóstico (184,8 dias), diferente do relatado no Rio de Janeiro, onde não se observou tal diferença (22). Um dos riscos do paciente fazer o diagnóstico e tratamento tardios da TBDR é a transmissão da doença para os seus contatos intra-domiciliares e em nível intra-hospitalar, em prisões ou em abrigos, pois não interromper a cadeia de transmissão pode significar disseminação da doença e agravamento do quadro, o que contribui para a existência da epidemia da doença global. Em Porto Alegre, a demora da definição do diagnóstico da TBDR é uma das causas de agravamento da situação epidemiológica. Isto provavelmente pode estar associado com falhas no sistema de saúde, pois sabemos que muitas vezes o paciente faz uma peregrinação pelos serviços que possuem inúmeras razões para não realizarem o diagnóstico. É evidente que tanto o paciente como o sistema de saúde são responsáveis pelo atraso no diagnóstico da TBDR.

A média de idade e razão entre os sexos entre os pacientes incluídos no estudo foi semelhante ao descrito entre casos de TB notificados pela vigilância da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, e as características daqueles casos publicados na literatura nacional e internacional (20, 24-26).

Encontramos uma elevada proporção de pacientes com resultados recentes de sorologia para HIV. Isto pode ser explicado pelo tipo de unidade de saúde participante da pesquisa, ou seja, muitas dessas unidades contavam com equipe multiprofissional e recebiam pacientes referenciados de outras unidades. Os pacientes com tratamento anti-TB prévio tiveram mais exames sorológicos para HIV disponíveis na entrevista, provavelmente por serem pacientes que buscaram mais frequentemente os serviços de diagnóstico e tratamento da tuberculose e, nesse período, a solicitação desse exame já era de rotina do programa de controle da TB.

As perguntas de rastreamento sobre tratamento prévio demonstraram que 61% dos pacientes sem tratamento prévio tinham realizado exames de RX de tórax, apesar do exame radiológico não ser recomendado pelo Ministério da Saúde como exame de triagem na suspeita de TB pulmonar em paciente portador de tosse produtiva (13). Os sintomas clássicos da doença, analisados por meios de perguntas como: já escarrou sangue, teve dor no peito ou outro sintoma de doença no pulmão apareceram em 45% da população estudada e, mais frequentemente, nos pacientes que já fizeram tratamento, conforme esperado. A presença de hemoptise foi uma das perguntas de rastreamento do tratamento prévio, pois esse sintoma é um dos mais raros, sendo provável a manifestação anterior de outros sintomas (27).

Na análise bivariada essa variável mostrou-se como possível fator de associação para tuberculose resistente, mas não foi identificada para TBMDR.

Foi elevada a ocorrência de infecção por HIV entre pacientes participantes do Inquérito de Resistência, mas inferior ao registrado no Sistema Nacional de Agravos de Notificações (SINAN) de Porto Alegre (8). Houve uma maior ocorrência de TBDR em pacientes infectados por HIV com história de tratamento anterior (32,8%), diferente do que foi descrito em Santa Catarina, onde em pacientes HIV positivos, a TBDR foi maior nos pacientes virgens de tratamento (20%) do que naqueles com história de tratamento anterior (9%) (28). Como é frequente a ocorrência de TBDR em regiões onde é elevado o abandono do tratamento dos fármacos, os resultados encontrados em nossa casuística confirmam esta assertiva.

Os achados deste estudo reforçam a necessidade das autoridades, gestores e profissionais de saúde estarem atentos às estratégias eficazes, buscando mudar este cenário preocupante. Torna-se urgente aumentar a cobertura de tratamento diretamente observado para diminuir a proporção de abandono e identificar estratégias para aumentar a detecção precoce de TB resistente nas Unidades de Saúde de Porto Alegre, seja por meio de novos

testes diagnósticos (cultura líquida ou testes moleculares) bem como o uso de escore clínico laboratorial preditivo de TB resistente como proposto recentemente por pesquisadores no Peru, país de elevada prevalência de TBDR, mas que tem demonstrado compromisso técnico e político na implementação de ações efetivas no controle de TBDR e TBMDR (29).

Conclusão

Esse estudo permitiu conhecer o comportamento epidemiológico e as variáveis associadas à TBDR no grupo de pacientes incluídos no II inquérito de resistência aos fármacos.

O tempo entre o surgimento de sintomas até a obtenção do diagnóstico da doença e a história de tratamento anterior estiveram associados com a ocorrência de TBDR e TBMDR. A hemoptise também mostrou uma associação, mas apenas com tuberculose resistente. Foi elevada a ocorrência de HIV entre pacientes avaliados, mas inferior ao registrado no SINAN de Porto Alegre (8). A frequência de TBDR e TBMDR, comparado com o I Inquérito, foi maior em praticamente quase todas as variáveis, exceto na monorresistência para Rifampicina.

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil e no Mundo. Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de Controle da Tuberculose CGDEN/DEVEP/SVS/MS - Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2010 [updated 2010 23 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Apresentacao_geral_Draurio_Barreira.pdf.
3. World Health Organization. Division of Communicable Diseases., WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world / Report 2, Prevalence and trends. Geneva: World Health Organization; 2000.
4. Kritski AL. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:157-8.
5. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.
6. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization; 2010.
7. Maciel EL, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Favero JL, Molino LP, et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Nov;14(11):1403-10.
8. Calixto M, Moresco MA, Struks MdG, Ricaldi V, Zancan P, Ouriques MM, et al. Uma análise histórica da Situação da Tuberculose em Porto Alegre. Porto Alegre: BOLETIM

EPIDEMIOLOGICO nº 42. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2010 Contract No.: Document Number|.

9. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente Boletim no 1. 1994 - 2006. Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária. 2007;15:39-46.

10. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB: Parte III: principais resultados. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2003;11(1):76-81.

11. Brasil, Ministério da Saúde. II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose - Protocolo. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/SVS; 2005.

12. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2001.

13. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2010 [updated 2010 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.

14. Organizacion Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Zoonosis. Manual de normas y procedimientos tecnicos para la bacteriologia de la tuberculosis. Part I. La muestra. El examen microscopico. Buenos Aires: Nota tecnica nº 26; 1988.

15. Union Internacional Contra la Tuberculosis. Guia técnico para recolección, conservación y transporte de lãs muestras de estupo y examen por microscopia directa para la tuberculosis. Bol. Uno Int. Tuberc., (Supl. 2); 1978.

16. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Rio de Janeiro: Centro de Referência Professor Hélio Fraga; 1994.
17. Uys PW, Warren RM, van Helden PD. A threshold value for the time delay to TB diagnosis. *PLoS One*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007;2(8):e757.
18. Lambert ML, Van der Stuyft P. Delays to tuberculosis treatment: shall we continue to blame the victim? *Trop Med Int Health*. [Editorial]. 2005 Oct;10(10):945-6.
19. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008;8:15.
20. World Health Organization. CD. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing : WHO report 2003. *Communicable Diseases*, World Health Organization; 2003.
21. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. [Review]. 2009;9:91.
22. Machado ACdFT, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;37:512-20.
23. dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Lucena-Silva NL, Braga C, Campelo AR, et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health*. 2005 Mar 18;5:25.
24. Brasil. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2011 [updated 2011 26 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2ap_padrao_tb_20_10_11.pdf.

25. Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade SM. [Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006]. *J Bras Pneumol*. 2010 Mar-Apr;36(2):224-31.
26. Brasil. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 23. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2004 Contract No.: Document Number].
27. Brasil. Tuberculose – guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
28. Gomes C, Rovaris DB, Severino JL, Gruner MF. Perfil de resistência de "M. tuberculosis" isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. *Jornal de Pneumologia*. 2000;26:25-9.
29. Martinez D, Heudebert G, Seas C, Henostroza G, Rodriguez M, Zamudio C, et al. Clinical prediction rule for stratifying risk of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One*. [Clinical Trial, Phase III Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;5(8):e12082.

8. ARTIGO 2: ASPECTOS EVOLUTIVOS DO TRATAMENTO ANTI-TB EM PACIENTES COM TUBERCULOSE RESISTENTE EM PORTO ALEGRE, 2006 - 2007.

Resumo

Tuberculose resistente (TBDR) e TB multirresistente (MDR) são prevalentes em regiões com taxas elevadas de abandono e/ou de co-infecção TB-HIV e associadas a desfechos desfavoráveis ao tratamento específico. Em Porto Alegre, é elevada a taxa de abandono de tratamento anti-TB (15%) e de co-infecção TB/HIV (> 30,0%).

Objetivo: Analisar as características sócio-demográficas e a evolução clínico-laboratorial e os desfechos do tratamento, segundo nível de resistência dos pacientes participantes.

Método: Estudo de coorte histórica não concorrente, inclui 299 pacientes com TB diagnosticados em Porto Alegre no II Inquérito Nacional de Resistência as Drogas Anti-TB (INRDT) de 2006 a 2007. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes, sistemas de informação de saúde, banco do Laboratório Central de Saúde Pública, banco de dados do Inquérito, e banco do sistema de informação de TBMDR.

Resultados: A prevalência de TBDR foi de 14,4% e de TBMDR de 4,7%. TBDR ocorreu mais frequentemente entre pacientes com história de tratamento anterior e TBMDR entre aqueles com mais de 2 tratamentos no passado. Os pacientes com TBDR apresentaram menor negatificação da baciloscopia durante o tratamento; menor proporção de cura (45,2% VS 66,7%; $p < 0,01$) e tendência a referir mais hemoptise. Casos de TBMDR apresentaram mais frequentemente doença renal crônica.

Conclusão: Os pacientes com TB resistente tiveram pior resultado de evolução laboratorial comparado com aqueles que tinham TB não resistente. Esses casos obtiveram menor proporção de cura, e maior de recidiva.

Palavras chaves: Tuberculose, Resistência, Multirresistência, HIV.

ARTICLE 2: EVOLUTIONARY ASPECTS OF ANTI-TB TREATMENT IN PATIENTS WITH RESISTANT TUBERCULOSIS IN PORTO ALEGRE, 2006-2007.

Abstract

Resistant tuberculosis (RDTB) and multidrug resistant tuberculosis (MDR) are prevalent in regions with high rates of abandonment and/or HIV-TB co-infection and associated with adverse outcomes to specific treatment. In Porto Alegre, the dropout rate of treatment drugs (15%) and TB-HIV co-infection (> 30.0%) are high.

Objective: To analyze the socio-demographic characteristics and laboratory-clinical evolution and outcomes of treatment according to the level of resistance in patients participating.

Method: Historical cohort study no competitor, consisted of 299 patients with TB diagnosed in Porto Alegre in the Second National Survey on Drug Resistance in Tuberculosis from 2006 to 2007(SNSDRTB). The data were collected from patient medical records, health information systems, bank of Central Public Health Laboratory, investigation database and information system database of MDRTB.

Results: The prevalence of DRTB was 14.4% and MDRTB of 4.7%. DRTB occurred more often among patients with a history of previous treatment and MDRTB among those with more than 2 treatments in the past. Patients with RTB had lower negative smear during treatment. The cure rate was lower in patients with DRTB (45.2% VS 66.7%, $p < 0.01$) and the cases of RTB tended to refer more hemoptysis. MDRTB cases showed chronic kidney diseases more frequently.

Conclusion: Patients with drug-resistant TB had a worse outcome of laboratory evolution compared with those with non-resistant TB. These cases had lower cure rates and higher recurrence.

Key words: Tuberculosis, Drug Resistance, Multirresistance, HIV.

Introdução

A tuberculose (TB) é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de saúde pública de abrangência mundial desde 1993(1).

Entre as metas do Plano Global OMS *Stop TB partnership* para o Controle da TB proposto em 2006 com a perspectiva de erradicar a TB até 2050, que passaram a receber elevada prioridade pela comunidade internacional, constava ações efetivas no controle coinfeção TB e *Human Immunodeficiency Virus* (TBHIV) e de TB Multirresistente (MDR) (2).

Entretanto, nos últimos anos os indicadores epidemiológicos mantiveram baixa efetividade das ações de controle de TB em regiões onde é elevada a carga de HIV e/ou foram identificados focos de TBMDR ou TB extensivamente resistente (XDR) (3).

Segundo a OMS, no período de 2000 a 2007, houve um aumento de 65% de casos de TBMDR, e são escassos os dados sobre TBMDR/XDR no grupo de 22 países responsável por 80% da carga de TB no mundo, onde o Brasil ocupa a 19ª colocação (4, 5).

Em recente revisão sistemática realizada em 32 estudos, não se observou associação entre a prevalência de TBMDR e o status de infecção por HIV (6).

Em 2008, em análise de coorte realizada em 6 países que notificaram mais de 100 casos de TBMDR, a cura variou de 20% a 80% (4), e, em recente revisão sistemática e meta-análise, ela foi 62% (58% a 67%) (4, 7).

O reconhecimento da TBDR como problema de saúde pública fundamenta-se na realização de inquéritos epidemiológicos com modelo de estudo adequado, permitindo à adoção de estratégias de controle desse agravo. Entretanto, nestes inquéritos são escassas as informações sobre a evolução clínica-laboratorial dos pacientes identificados como TBDR ou TBMDR (8).

No Brasil, o coeficiente da incidência de TB foi de 38/100,000 habitantes em 2009, sendo maior nas capitais (60/100,000habitantes) onde tende a ser menor a efetividade das ações do programa de Controle da Tuberculose (9). Neste ano, no Brasil foram notificados 412 casos de TBMDR, 30% do total estimado de casos existentes em sua maioria nas regiões metropolitanas, sendo elevada a proporção de mortalidade (14%). Nos últimos anos, houve uma piora dos indicadores de controle de TB na cidade de Porto Alegre, com incidência de 108/100,000hab, com proporção de abandono de tratamento de 15%, de cura de 70,0%, mortalidade elevada (acima de 7 por 10 mil habitantes) e elevado nível de co-infecção TB e HIV (superior a 30,0%) (9).

Na análise dos dados preliminares obtidos no II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB, realizado em 4421 pacientes atendidos em 7 estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Santa Catarina, Minas Gerais, e São Paulo) a TBMDR primária e adquirida foi de 1,4 (1,0-1,8) e 7,5% (5,7-9,9) (10). Em Porto Alegre, foram maiores as taxas de TBMDR primária e adquirida, respectivamente de 2,2% e 12,0%.

No presente estudo pretendeu-se avaliar os aspectos clínicos e laboratoriais evolutivos de pacientes com TB e TBDR identificados no II Inquérito Nacional de Resistência no período de 2006 a 2007.

População de estudo e método

O estudo foi realizado na cidade de Porto Alegre, situada na região Sul brasileira (latitude 30°01'58''S e longitude 51°13'48''O) com 476,3 km² de área e uma população de 1.415.237 habitantes, cujo Índice de Desenvolvimento Humano foi 0,865 em 2007 (11, 12).

Esta capital está entre os municípios prioritários do Brasil que concentram 75% dos casos de TB e entre as 22 cidades do estado do Rio Grande do Sul com prioridade no controle da doença (13).

No II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose realizado em 2006 e 2007, Porto Alegre participou com oito sítios de recrutamento de pacientes: cinco unidades básicas de saúde e 3 hospitais públicos, segundo o protocolo elaborado pelo Ministério da Saúde (MS) (14). Foram incluídos no inquérito de resistência 299 pacientes: 83 (28,0%), provenientes dos três hospitais e 216 (72,0%), das cinco unidades de saúde. Além dos dados coletados no inquérito de resistência, outras informações foram também coletadas acerca das características sócio-demográficas, clínicas, co-morbidades, evolução clínica e laboratorial e desfechos de tratamento (apêndice 1). As fontes de informação utilizadas foram: a) Registros próprios do Programa Municipal de Controle de TB (PMCT): livro de registro e acompanhamento de pacientes diagnosticados com tuberculose; b) Sistemas de informação de Saúde: bancos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da TB (SINAN-TB) e do SINAN-AIDS da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre e da Secretaria de Saúde do Estado do RS, banco do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, banco do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) e banco do sistema de informação de TBMDR do Hospital Sanatório Partenon (HSP) e c) Prontuários dos pacientes nos locais onde foram atendidos ou acompanhados.

O uso das três fontes de informação contemplou as seguintes etapas: (i) identificar os registros dos 299 pacientes do inquérito nos bancos do SINAN-TB e SINAN-AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) de Porto Alegre e do RS; (ii) identificar as anotações nos livros de registro e acompanhamento de pacientes diagnosticados com TB nos prontuários de todos os pacientes nos locais aonde eles foram atendidos ou acompanhados; (iii) Os registros não localizados foram buscados no SIM e nos bancos do LACEN e do sistema de informação de TBMDR. Os dados foram extraídos das fontes complementares para todos os registros nelas localizados e a seleção da fonte cujos dados foram usados na análise desse estudo atendeu aos seguintes critérios: (1) usar sempre os dados do inquérito, mesmo quando esses dados

estivessem disponíveis nas demais fontes; (2) na ausência de dados do inquérito, usar dados disponíveis no SINAN mesmo quando estivessem disponíveis nas demais fontes; (3) usar dados da única fonte disponível, quando for o caso.

A maior parte das informações analisadas foi oriunda do banco do II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em TB, coletada por meio de entrevistas padronizadas realizadas por profissional treinado que utilizou instrumento pré-codificado (anexo1) (14).

Dos 299 pacientes incluídos no estudo, 19 não constavam nos bancos do SINAN, nem de nenhum outro banco de sistemas de informação citados, também não estavam anotados no livro de registro e acompanhamento de pacientes diagnosticados com TB e seus prontuários não foram encontrados nas unidades de saúde e em hospitais. Um paciente notificado no SINAN não teve seu prontuário localizado na unidade de saúde que o recrutou para o inquérito nem no livro de registro e acompanhamento de pacientes diagnosticados com TB.

Os livros de registro e acompanhamento de pacientes diagnosticados com TB permitiram a extração direta de dados porque sua coleta é semelhante àquela da notificação e acompanhamento dos casos na vigilância da tuberculose, isto é, usa um instrumento padronizado. Os dados extraídos dos prontuários basearam-se nas anotações “livres” (em qualquer lugar) das características ou condições avaliadas, por exemplo: considerou-se tabagista se havia uma descrição dessa condição em qualquer lugar no prontuário. O exame dos bancos de dados informatizados dos sistemas de informação de saúde foi feito com ferramentas de busca próprias desses sistemas.

A ocorrência de tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas não se baseou em instrumentos validados para esse propósito, pois como já comentado esses dados foram extraídos dos prontuários.

Dados de resultados do exame sorológico para HIV foram recuperados para os

pacientes que não tinham esses dados no banco do inquérito porque foi possível examinar os bancos de dados laboratoriais ou havia anotações nos prontuários. Os dados de acompanhamento clínico-laboratorial e de resultado de tratamento estavam disponíveis apenas no banco do SINAN e em muitos casos exclusivamente no sistema TBMDR ou no prontuário dos serviços de referência como o Ambulatório do Hospital Sanatório Partenon, que é a unidade para atendimento dos pacientes com falência de tratamento de Porto Alegre.

É previsto no Manual de Normas do MS a realização de exames baciloscópicos mensais no acompanhamento do tratamento anti-TB (15). Entretanto, a avaliação da evolução “laboratorial” dos casos foi prejudicada nesse estudo em razão da ausência de dados (“buracos” de uma sequência temporal de resultados). Considerando que se pretendia identificar o mês de negatização da baciloscopia e que biologicamente seria improvável a positização depois do momento de negatização, no intuito de lidar com a ausência desses resultados mensais do paciente utilizamos as seguintes regras: (i) um “buraco” deveria ser preenchido com o resultado da baciloscopia do mês anterior, quando esse estava disponível; (ii) um “buraco” seguido de um resultado negativo seria preenchido por um resultado negativo e mesmo aquele com resultado positivo, se seguido de um resultado negativo, deveria ser substituído por resultado negativo. Dessa forma, independente da plausibilidade do fenômeno da positização após a negatização, estaríamos garantido uma estimativa não enviesada do principal resultado dessa avaliação qual seja o mês de negatização desse exame. Em relação à ocorrência de novos episódios de TB, considerou-se necessário o exame do banco de dados do SINAN até dezembro de 2010 para identificar os casos de recidiva após tratamento.

Assim, além da abordagem seccional (transversal) usada no inquérito de resistência, foi também usado nesse estudo um desenho do tipo coorte histórica ou não concorrente. Foi criado um banco de dados pelo aplicativo Epidata®. A análise estatística dos dados

contemplou o cálculo de medidas de prevalência, seus intervalos de confiança (nível de significância de 5%) e comparações entre grupos (resistentes e não resistentes) foram feitas com testes estatísticos do tipo qui-quadrado com o aplicativo STATA, versão 10.

O projeto referente a esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, processo número 001.053413.05.3 em 23 de novembro de 2010 (anexo 1) e o projeto nacional referente ao II Inquérito Nacional de Resistência aprovado pela Comissão Nacional em Ética Pesquisa (CONEP), processo número 25000.178623/2004-80 em 24 de maio de 2005.

Resultados

No estudo realizado em Porto Alegre, a prevalência global de TBDR e TBMDR foi respectivamente de 14,4% (10,4-18,4) e de 4,7% (2,3-7,1). Em pacientes virgens de tratamento, a TBDR e TBMDR foram identificadas respectivamente em 8,5% (4,8-12,1) e em 2,2% (0,3-4,2); e nos pacientes com tratamento anti-TB prévio, TBDR e TBMDR foram observadas respectivamente em 68,0% (57,2-78,8) e em 12,0% (4,5-19,5).

Os pacientes incluídos no estudo apresentaram as seguintes características sócio-demográficas; sexo masculino (72,6%), faixa etária de 25 a 45 anos (49,5%), cor branca (62,3%), escolaridade inferior a 7 anos (72,1%), desemprego ou emprego informal (43,0%), alcoolismo (40,4%), tabagismo (55,1%), uso de drogas ilícitas (26,3%) e infecção por HIV (26,2%). Os sinais e sintomas mais frequentes foram: tosse produtiva (80,4%), emagrecimento (69,8%) e febre (41,3%).

Não foram significantes do ponto de vista estatístico as diferenças observadas entre as características sócio-demográficas de pacientes com TBDR e TB não resistente (TBNR). Houve uma tendência de maior TBDR entre paciente de cor negra, história de tabagismo, escolaridade acima de 8 anos, e pacientes com emprego (tabela 1).

Os sinais e sintomas mais frequentes foram febre, emagrecimento, tosse e astenia entre os pacientes do estudo (tabela 2).

Referente às co-morbidades, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa, exceto a maior prevalência de doentes renais crônicos no grupo de TBDR (tabela 3).

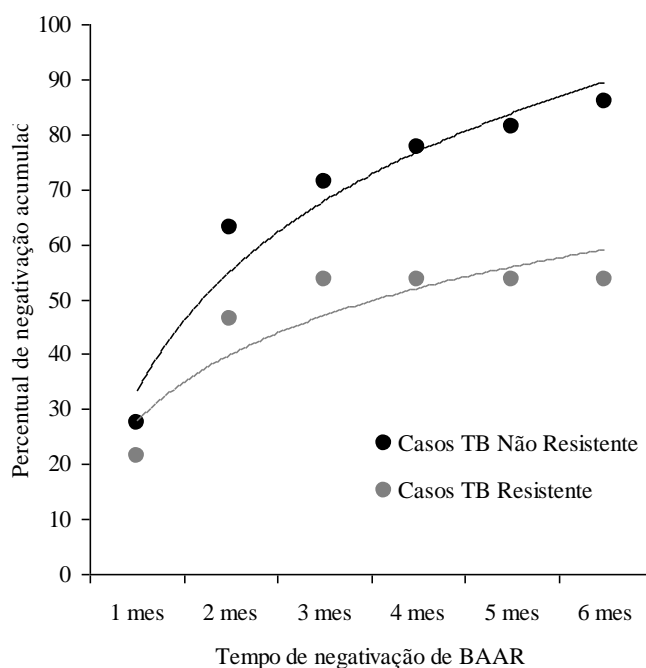
Um em cada quatro pacientes incluídos no estudo referia tratamento anti-TB no passado. TB resistente a um ou mais fármacos, e a rifampicina e isoniazida (TBMDR) estiveram associadas significativamente ao relato de tratamento anti-TB no passado ($p=0,01$). Os casos de TBMDR referiram com maior frequência mais de dois tratamentos anti-TB no passado (tabela 4).

Com relação à avaliação dos exames baciloscópicos de acompanhamento do tratamento, 81% dos pacientes negativaram o exame bacteriológico, sendo em que 65% deles a negatificação ocorreu até o segundo mês. Entretanto, dos casos de TBDR apenas 45% negativaram no segundo mês. (figura 1). ($p=0,004$). Os pacientes que apresentaram TBDR de um modo geral tiveram pior resultado de evolução laboratorial quando comparados com aqueles que não tiveram TB resistente (tabela 4).

Apesar de recomendado pelo Ministério da Saúde, deve-se ressaltar que em um terço dos pacientes desse estudo não havia dados sobre exame laboratorial de acompanhamento.

Quanto ao resultado do tratamento anti-TB, cura e abandono foram observados respectivamente em 185 (66,7%) e 59 (21,2%) pacientes. Observou-se uma associação entre menor proporção de cura no tratamento anti-TB com pacientes com TBDR a pelo menos um fármaco; esta associação não foi observada entre pacientes com TBMDR, provavelmente pelo baixo número de pacientes incluídos na amostra.

Figura 1 - Curva de negatificação da baciloscopia de acompanhamento, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.



Na população desse estudo, 17% dos casos apresentaram pelo menos um episódio de recidiva e, portanto, um novo tratamento foi iniciado após o episódio do inquérito como consequência da reativação após cura ou decorrente de abandono. Houve uma tendência de maior proporção de recidiva entre os casos de TBMDR em comparação aos casos de TB não resistente ($p>0.05$). Nesse grupo, 35% dos pacientes tiveram um ou dois tratamentos posteriores aquele do período do inquérito (tabela 4).

Discussão

No estudo realizado em Porto Alegre, foi elevada a frequência de tratamentos anteriores, sendo que a TBDR e TBMDR ocorreram mais naqueles com história de um e dois ou mais tratamentos anteriores, similar ao relatado na literatura nacional e internacional (16-18).

A OMS refere que na maioria dos casos de TBDR, a resistência é adquirida, decorrente de falhas no manuseio terapêutico dos pacientes, prescrições inadequadas como esquemas e dosagens insuficientes, ausência de tratamento diretamente observado, uso de drogas lícitas e ilícitas induzindo ao abandono do tratamento (1).

É preocupante a proporção de TBMDR primária (2,2%) observada em nosso estudo, superior ao identificado no I Inquérito de Resistência (1,1%) realizado no Brasil em 1996 (19). Pois, segundo a OMS, é maior o risco de transmissão na sociedade e menor a efetividade dos programas de controle de TB em regiões onde a TBMDR primária é superior a 2% (1).

As características sócio-demográficas identificadas nos pacientes incluídos no presente estudo, predomínio do sexo masculino, idade adulto jovem, baixo nível de escolaridade, são semelhantes aos pacientes com TB notificados em outras regiões do país (20). A maior ocorrência de TB no sexo masculino é similar ao relatado em outras séries internacionais (21). No Brasil, a maior proporção de pacientes do sexo masculino pode resultar da maior exposição dos homens a situações que predispõem à doença e pelo fato de existirem mais políticas públicas dirigidas às mulheres, facilitando seu acesso ao sistema de saúde. Pacientes com cor branca, embora sendo maioria no estudo, tiveram menor ocorrência de TBMDR.

Similar ao relatado na literatura, os pacientes com TB (resistentes ou não aos fármacos) apresentaram elevada proporção de tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas em relação à população em geral (22, 23).

Tabagismo observado em nossa casuística foi mais frequente do que o observado na população geral de Porto Alegre (19,5%), mas similar ao descrito na literatura (24-26).

Embora o Instituto Nacional de Câncer (INCA) informe que a proporção de fumantes esteja caindo nos últimos anos na população em geral, de 16,2% para 15,1%, entre os anos 2006 e 2010, Porto Alegre mantém-se com a maior prevalência entre as capitais brasileiras (27). O Ministério da Saúde (MS) recomenda que os programas de controle do tabagismo e de controle da TB atuem de modo integrado, pois considera que a inalação da fumaça do cigarro, tanto passiva como ativamente, seja um fator de risco para TB (15).

No Brasil, o MS estima que mais de 20% dos casos incidentes de TB pode ser atribuído ao tabagismo ativo, doença que pode ser perfeitamente prevenida, mas não houve relato na literatura sobre a associação entre TBMDR e tabagismo (15).

À proporção de uso de álcool entre os pacientes incluídos no estudo foi similar ao descrito em outras séries como no Rio de Janeiro (24,6%), Santa Catarina (36,8%), e em Vitória (59,5%) (22, 23, 28).

É sugerida na literatura a existência de associação entre TB e alcoolismo, mas não há relatos sobre a relação de alcoolismo com TBDR (29).

Uso de drogas ilícitas usualmente associa-se ao maior chance de adquirir TB, mas também à menor proporção de cura durante o tratamento anti-TB, além de ter contribuído para a epidemia de TB e HIV (30).

Como os dados foram extraídos de prontuários, não foi possível avaliar com mais detalhes a proporção de drogas inaladas ou injetáveis. Em nosso meio são escassos os dados sobre TB e uso de drogas injetáveis (23, 31, 32).

Sabe-se que o manejo dos pacientes usuários de drogas e portadores de TB é complexo, mesmo naqueles que foram incluídos no programa de Tratamento Diretamente Observado (TDO), onde deve ser priorizado o vínculo entre o paciente, os profissionais e o serviço de saúde. Treinamento específico para a equipe de profissionais de saúde está indicado (33).

A maior frequência de tosse produtiva, emagrecimento e febre observada em nossa casuística é similar ao relatado em outras séries (7). Os casos de TB não resistente apresentaram quadros clínicos mais exuberantes e mais típicos do que os casos de TBDR. Já os sinais de doença mais avançada, como a hemoptise, foram mais frequentes entre pacientes com TBDR similar ao descrito na literatura (7).

Em vários estudos há relato entre a associação de TB, TBMDR e AIDS com a desigualdade sócio-econômica, agravando ainda mais a magnitude dessas doenças (34). Em outros estudos tem-se demonstrado que a infecção por HIV aumenta as chances de insucesso do tratamento da TB, mas ainda não há consenso sobre a relação entre a infecção por HIV e o aumento da transmissão de cepas resistentes do *Micobacterium tuberculosis* (35, 36).

A elevada ocorrência de infecção por HIV entre pacientes participantes do II Inquérito foi pouco inferior às frequências observadas em pacientes residentes em Porto Alegre notificados no SINAN; sendo que estas frequências foram superiores ao descrito em outras séries no Brasil, como no Espírito Santo e Mato Grosso do Sul(16, 22).

Entretanto, em nossa casuística e nestas séries nacionais bem como na recente revisão sistemática, não se observou associação entre TBMDR e infecção por HIV (6).

Não se observou associação entre pacientes com hipertensão arterial similar ao descrito em outras séries, e nem com pacientes portadores de diabetes mellitus, apesar de relatos mencionando tal associação (37, 38).

Apesar de identificarmos associação entre doença renal crônica e TBDR, a não aplicação de técnicas de análise para ajustar a influência de outros fatores sugere que outros estudos sejam realizados com maior casuística para confirmar ou não tais resultados.

Quanto ao desfecho de tratamento, em nossa casuística houve uma tendência a menor proporção de cura entre pacientes com TBDR similar ao relatado na literatura (7, 39).

Apesar da recomendação do MS, nenhum dos pacientes foi submetido a tratamento diretamente observado(15). Dos quatorze pacientes com TBMDR, cinco (36%) eram procedentes de hospitais. Em Porto Alegre, segundo dados do boletim epidemiológico, 35,3% dos pacientes que ingressam no programa eram procedentes de hospitais, ou seja, muitos pacientes percebem as emergências dos hospitais como porta de entrada para o programa (11). Essa situação não é desejada, pois sabemos que o paciente sintomático quando procura a emergência hospitalar pode estar debilitado, com avançado estágio da doença, o que dificulta sua recuperação e cura.

A elevada proporção de abandono entre pacientes com TBMDR, TBDR é muito preocupante, pois além de aumentar a morbi/mortalidade pode também aumentar a transmissão do bacilo resistente para os seus contatos intradomiciliares ou mesmo em institucionais.

No manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil(15). recomenda-se a realização mensal de baciloscopia de controle nos casos de TB pulmonar (indispensável para o 2º, 4º e o 6º mês), além do acompanhamento clínico mensal. Em nosso estudo, 2/3 dos pacientes tinha resultados de baciloscopia de controle ou acompanhamento, considerado bom resultado comparando-se com a baixa proporção de baciloscopia de diagnóstico realizada nos casos de tuberculose pulmonar em Porto Alegre. O tempo até a negatificação do exame baciloscópico tem sido indicado como bom indicador de avaliação de tratamento clínico dos casos de TB pulmonar (40-42).

Nossos resultados indicaram que dois terços dos pacientes negativaram a baciloscopia até o segundo mês, situação regular considerando as condições sócio-demográficas (baixa escolaridade, elevadas frequências de tabagismo, alcoolismo e uso de drogas) e clínicas (comorbidades e infecção pelo HIV) do grupo. Os casos de tuberculose resistente apresentaram piores resultados do tempo de negatificação da baciloscopia do que os casos de tuberculose não resistente. Isto provavelmente decorre da menor efetividade do tratamento dos casos de TBMDR. Entretanto, as curvas nos possibilitaram identificar diferenças da negatificação considerando o tempo de tratamento. Essas curvas visivelmente diferentes revelam que esse processo não está limitado à negatificação nos dois primeiros meses, mas mantém suas diferenças até o último mês. Uma vez mais é possível buscar explicações do efeito terapêutico dos esquemas de tratamento usados nesses grupos, que são sabidamente de efeito mais demorado. A rápida melhora da curva dos casos de TB não resistente pode representar a influência da fase intensiva do tratamento convencional, que nos dois primeiros meses produz resultados mais intensos.

Decorridos três anos de seguimento, observou-se elevada proporção de recidiva (sendo maior entre pacientes com TBMDR), superior às estimativas do Ministério da Saúde (10%) e ao observado em outras séries nacionais (Porto Alegre, 4,5%, Rio de Janeiro, 8,0% (43-45).

Estes resultados reforçam a necessidade de seguir a recomendação do MS de adotar Tratamento Diretamente Observado, para minimizar o reingresso do paciente, principalmente daqueles com TB resistente (15).

As principais limitações desse estudo decorrem da natureza não concorrente de busca de dados, pois alguns dados foram originalmente coletados em situação de rotina e não em condições de pesquisa, como as dificuldades de localizar essas informações nos registros médicos das unidades de atendimento dos pacientes desse estudo.

Os pacientes com TBMDR precisam de uma atenção especial, pois é elevada a morbi/mortalidade neste grupo de pacientes, eles têm menor probabilidade de cura e conseqüentemente continuam a disseminar as cepas resistentes para a população em geral. TBMDR deve ser considerada com um indicador de vigilância, pois revela a ineficácia do programa do controle de TB (1) .

Conclusão

Esse estudo detectou a influência da resistência aos fármacos do tratamento da tuberculose na evolução clínica dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, nos anos de 2006 e 2007. Os casos de TB resistente não foram diferentes dos casos de TB não resistente quanto à idade, sexo, cor, escolaridade, situação de emprego, alcoolismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Os pacientes com TB resistente apresentaram menor negatização do exame bacteriológico, obtiveram menores proporções de cura, além de terem mais recidivas quando comparados com aqueles que tinham TB não resistente. Por outro lado, os casos de TBDR apresentaram tendência a referir mais hemoptise e casos de TBMDR a apresentarem doença renal crônica.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.

Características	Não Resistência			Resistência									Total		
				TBDR			TBMonoR			TBMDR					
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Sexo															
Masculino	188	73,4	(64,8 - 82,1)	29	67,4	(53,4 - 81,4)	11	64,7	(42 - 87,4)	10	71,4	(47,8 - 95,1)	217	72,6	(67,5 - 77,6)
Feminino	68	26,6	(17,9 - 35,2)	14	32,6	(18,6 - 46,6)	6	35,3	(12,6 - 58)	4	28,6	(4,9 - 52,2)	82	27,4	(22,4 - 32,5)
Idade															
18 a 25 anos	53	20,8	(12,8 - 28,7)	6	14,0	(7,2 - 20,7)	2	11,8	(5,4 - 18,1)	3	21,4	(13,4 - 29,5)	59	19,8	(12 - 27,6)
25 a 35 anos	73	28,6	(23,1 - 37,5)	10	23,3	(10,6 - 31,5)	3	17,6	(0 - 25,1)	3	21,4	(0 - 29,5)	83	27,9	(22,8 - 36,6)
35 a 45 anos	53	20,8	(15,8 - 25,8)	12	27,9	(14,5 - 41,3)	5	29,4	(7,8 - 51,1)	5	35,7	(10,6 - 60,8)	65	21,8	(17,1 - 26,5)
45 a 55 anos	51	20,0	(15,1 - 24,9)	9	20,9	(8,8 - 33,1)	4	23,5	(3,4 - 43,7)	2	14,3	(0 - 32,6)	60	20,1	(15,6 - 24,7)
55 a 65 anos	14	5,5	(2,7 - 8,3)	6	14,0	(3,6 - 24,3)	3	17,6	(0 - 35,8)	1	7,1	(0 - 20,6)	20	6,7	(3,9 - 9,6)
65 a 75 anos	7	2,7	(0,7 - 4,8)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	((0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	7	2,3	(0,6 - 4,1)
75 a 90 anos	4	1,6	(0 - 3,1)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	4	1,3	(0 - 2,6)
Sem Informação	1			0			0			0			1		
Raça/Cor															
Branca	148	61,9	(55,8 - 68,1)	27	64,3	(49,8 - 78,8)	14	82,4	(64,2 - 100)	6	46,2	(19,1 - 73,3)	175	62,3	(56,6 - 67,9)
Negra	64	26,8	(21,2 - 32,4)	13	31,0	(17 - 44,9)	2	11,8	(0 - 27,1)	7	53,8	(26,7 - 80,9)	77	27,4	(22,2 - 32,6)
Parda	26	10,9	(6,9 - 14,8)	2	4,8	(0 - 11,2)	1	5,9	(0 - 17,1)	0	0,0	(0 - 0)	28	10,0	(6,5 - 13,5)
Amarela	1	0,4	(0 - 1,2)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	1	0,4	(0 - 1,1)
Sem Informação	17			1			0			1			18		
Escolaridade															
Nenhuma	14	5,9	(2,9 - 8,9)	2	4,8	(0 - 11,2)	2	11,8	(0 - 27,1)	0	0,0	(0 - 0)	16	5,7	(3 - 8,4)
01 a 03 anos	49	20,6	(15,5 - 25,7)	7	16,7	(5,4 - 27,9)	4	23,5	(3,4 - 43,7)	3	23,1	(0,2 - 46)	56	20,0	(15,3 - 24,7)
Continua															

Tabela 1. Continuação.

Características	Não Resistência			Resistência									Total		
				TBDR			TBMonoR			TBMDR					
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Escolaridade															
04 a 07 anos	108	45,4	(39,1 - 51,7)	22	52,4	(37,3 - 67,5)	9	52,9	(29,2 - 76,7)	5	38,5	(12 - 64,9)	130	46,4	(40,6 - 52,3)
08 a 11 anos	57	23,9	(18,5 - 29,4)	11	26,2	(12,9 - 39,5)	2	11,8	(0 - 27,1)	5	38,5	(12 - 64,9)	68	24,3	(19,3 - 29,3)
12 ou mais anos	10	4,2	(1,7 - 6,8)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	10	3,6	(1,4 - 5,7)
Sem Informação	18			1			0			1			19		
Situação institucional															
Não	207	87,3	(83,1 - 91,6)	35	83,3	(72,1 - 94,6)	13	76,5	(56,3 - 96,6)	11	84,6	(65 - 100)	242	86,7	(82,8 - 90,7)
Presídio	10	4,2	(1,7 - 6,8)	2	4,8	(0 - 11,2)	1	5,9	(0 - 17,1)	0	0,0	(0 - 0)	12	4,3	(1,9 - 6,7)
Asilo	2	0,8	(0 - 2)	1	2,4	(0 - 7)	0	0,0	(0 - 0)	1	7,7	(0 - 22,2)	3	1,1	(0 - 2,3)
Hospital	10	4,2	(1,7 - 6,8)	2	4,8	(0 - 11,2)	1	5,9	(0 - 17,1)	1	7,7	(0 - 22,2)	12	4,3	(1,9 - 6,7)
Outro	4	1,7	(0 - 3,3)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	4	1,4	(0 - 2,8)
Morador de rua	4	1,7	(0 - 3,3)	2	4,8	(0 - 11,2)	2	11,8	(0 - 27,1)	0	0,0	(0 - 0)	6	2,2	(0,4 - 3,9)
Sem Informação	19			1			0			1			20		
Situação emprego															
Sem emprego	17	11,9	(6,6 - 17,2)	4	13,8	(1,2 - 26,3)	2	18,2	(0 - 41)	1	12,5	(0 - 35,4)	21	12,2	(7,3 - 17,1)
Emprego informal	44	30,8	(23,2 - 38,3)	9	31,0	(14,2 - 47,9)	4	36,4	(7,9 - 64,8)	1	12,5	(0 - 35,4)	53	30,8	(23,9 - 37,7)
Empregado	82	57,3	(49,2 - 65,4)	16	55,2	(37,1 - 73,3)	5	45,5	(16 - 74,9)	6	75,0	(45 - 100)	98	57,0	(49,6 - 64,4)
Sem Informação	113			14			6			6			127		
Alcoolismo															
Sim	77	40,5	(33,5 - 47,5)	14	40,0	(23,8 - 56,2)	5	41,7	(13,8 - 69,6)	4	36,4	(7,9 - 64,8)	91	40,4	(34 - 46,9)
Não	113	59,5	(52,5 - 66,5)	21	60,0	(43,8 - 76,2)	7	58,3	(30,4 - 86,2)	7	63,6	(35,2 - 92,1)	134	59,6	(53,1 - 66)
Sem Informação	66			8			5			3			74		
Tabagismo															
Sim	108	55,7	(48,7 - 62,7)	17	51,5	(34,5 - 68,6)	6	50,0	(21,7 - 78,3)	6	60,0	(29,6 - 90,4)	125	55,1	(48,6 - 61,5)
Não	86	44,3	(37,3 - 51,3)	16	48,5	(31,4 - 65,5)	6	50,0	(21,7 - 78,3)	4	40,0	(9,6 - 70,4)	102	44,9	(38,5 - 51,4)
Sem Informação	62			10			5			4			72		
Drogas ilícitas															
Sim	46	25,0	(18,7 - 31,3)	10	34,5	(17,2 - 51,8)	3	33,3	(2,5 - 64,1)	5	50,0	(19 - 81)	56	26,3	(20,4 - 32,2)
Não	138	75,0	(68,7 - 81,3)	19	65,5	(48,2 - 82,8)	6	66,7	(35,9 - 97,5)	5	50,0	(19 - 81)	157	73,7	(67,8 - 79,6)
Sem Informação	72			14			8			4			86		

^A TBDR: Tuberculose Droga Resistente; ^B TBMono R: Tuberculose Monorresistente; ^C TBMDR: Tuberculose Multi Droga Resistente.

Tabela 2 – Características clínicas, sinais e sintomas, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.

Características	Não Resistência			Resistência									Total			
	n	%	IC95%	TBDR			TBMonoR			TBMDR			n	%	IC95%	
				n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%				
Tosse Seca																
Não	189	94,0	(90,8 - 97,3)	32	94,1	(86,2 - 100)	14	93,3	(80,7 - 100)	9	90,0	(71,4 - 100)	221	94,0	(91 - 97,1)	
Sim	12	6,0	(2,7 - 9,2)	2	5,9	(0 - 13,8)	1	6,7	(0 - 19,3)	1	10,0	(0 - 28,6)	14	6,0	(2,9 - 9)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Tosse Produtiva																
Não	36	17,9	(12,6 - 23,2)	10	29,4	(14,1 - 44,7)	4	26,7	(4,3 - 49)	4	40,0	(9,6 - 70,4)	46	19,6	(14,5 - 24,6)	
Sim	165	82,1	(76,8 - 87,4)	24	70,6	(55,3 - 85,9)	11	73,3	(51 - 95,7)	6	60,0	(29,6 - 90,4)	189	80,4	(75,4 - 85,5)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Astenia																
Não	36	17,9	(12,6 - 23,2)	10	29,4	(14,1 - 44,7)	4	26,7	(4,3 - 49)	4	40,0	(9,6 - 70,4)	46	19,6	(14,5 - 24,6)	
Sim	165	82,1	(76,8 - 87,4)	24	70,6	(55,3 - 85,9)	11	73,3	(51 - 95,7)	6	60,0	(29,6 - 90,4)	189	80,4	(75,4 - 85,5)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Febre																
Não	117	58,2	(51,4 - 65)	21	61,8	(45,4 - 78,1)	8	53,3	(28,1 - 78,6)	6	60,0	(29,6 - 90,4)	138	58,7	(52,4 - 65)	
Sim	84	41,8	(35 - 48,6)	13	38,2	(21,9 - 54,6)	7	46,7	(21,4 - 71,9)	4	40,0	(9,6 - 70,4)	97	41,3	(35 - 47,6)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Hemoptise																
Não	182	90,5	(86,5 - 94,6)	28	82,4	(69,5 - 95,2)	13	86,7	(69,5 - 100)	9	90,0	(71,4 - 100)	210	89,4	(85,4 - 93,3)	
Sim	19	9,5	(5,4 - 13,5)	6	17,6	(4,8 - 30,5)	2	13,3	(0 - 30,5)	1	10,0	(0 - 28,6)	25	10,6	(6,7 - 14,6)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Dor torácica																
Não	166	82,6	(77,3 - 87,8)	31	91,2	(81,6 - 100)	14	93,3	(80,7 - 100)	8	80,0	(55,2 - 100)	197	83,8	(79,1 - 88,5)	
Sim	35	17,4	(12,2 - 22,7)	3	8,8	(0 - 18,4)	1	6,7	(0 - 19,3)	2	20,0	(0 - 44,8)	38	16,2	(11,5 - 20,9)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Sudorese																
Não	166	82,6	(77,3 - 87,8)	31	91,2	(81,6 - 100)	14	93,3	(80,7 - 100)	8	80,0	(55,2 - 100)	197	83,8	(79,1 - 88,5)	
Sim	35	17,4	(12,2 - 22,7)	3	8,8	(0 - 18,4)	1	6,7	(0 - 19,3)	2	20,0	(0 - 44,8)	38	16,2	(11,5 - 20,9)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			
Emagrecimento																
Não	56	27,9	(21,7 - 34,1)	15	44,1	(27,4 - 60,8)	9	60,0	(35,2 - 84,8)	4	40,0	(9,6 - 70,4)	71	30,2	(24,3 - 36,1)	
Sim	145	72,1	(65,9 - 78,3)	19	55,9	(39,2 - 72,6)	6	40,0	(15,2 - 64,8)	6	60,0	(29,6 - 90,4)	164	69,8	(63,9 - 75,7)	
Sem Informação	55			9			2			4			64			

^A TBDR: Tuberculose Droga Resistente; ^B TBMono R: Tuberculose Monorresistente; ^C TBMDR: Tuberculose Multi Droga Resistente.

Tabela 3 – Características clínicas, co-morbidades, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.

Comorbidade	Não Resistência			Resistência									Total		
				TBDR			TBMonoR			TBMDR					
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	95% IC
Diabetes															
Não	220	95,2	(92,5 - 98)	36	92,3	(83,9 - 100)	15	93,8	(81,9 - 100)	11	100,0	(100 - 100)	256	94,8	(92,2 - 97,5)
Sim	11	4,8	(2 - 7,5)	3	7,7	(0 - 16,1)	1	6,3	(0 - 18,1)	0	0,0	(0 - 0)	14	5,2	(2,5 - 7,8)
Sem Informação	25			4			1			3			29		
HAS															
Não	224	97,0	(94,8 - 99,2)	39	97,5	(92,7 - 100)	16	94,1	(82,9 - 100)	11	100,0	(100 - 100)	263	97,0	(95 - 99,1)
Sim	7	3,0	(0,8 - 5,2)	1	2,5	(0 - 7,3)	1	5,9	(0 - 17,1)	0	0,0	(0 - 0)	8	3,0	(0,9 - 5)
Sem Informação	25			3			0			3			28		
HIV															
Não	156	72,9	(66,9 - 78,9)	30	78,9	(66 - 91,9)	13	81,3	(62,1 - 100)	7	70,0	(41,6 - 98,4)	186	73,8	(68,4 - 79,2)
Sim	58	27,1	(21,1 - 33,1)	8	21,1	(8,1 - 34)	3	18,8	(0 - 37,9)	3	30,0	(1,6 - 58,4)	66	26,2	(20,8 - 31,6)
Sem Informação	42			5			1			4			47		
Doença mental															
Não	228	98,3	(96,6 - 100)	40	100,0	(100 - 100)	17	100,0	(100 - 100)	11	100,0	(100 - 100)	268	98,5	(97,1 - 100)
Sim	4	1,7	(0 - 3,4)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	4	1,5	(0 - 2,9)
Sem Informação	24			3			0			3			27		
Renal crônica															
Não	231	100,0	(100 - 100)	39	97,5	(92,7 - 100)	17	100,0	(100 - 100)	11	100,0	(100 - 100)	270	99,6	(98,9 - 100)
Sim	0	0,0	(0 - 0)	1	2,5	(0 - 7,3)	0	0,0	(0 - 0)	0	0,0	(0 - 0)	1	0,4	(0 - 1,1)
Sem Informação	25			3			0			3			28		

^A TBDR: Tuberculose Droga Resistente; ^B TBMono R : Tuberculose Monorresistente; ^C TBMDR: Tuberculose Multi Droga Resistente.

Tabela 4 – Resultados do tratamento e evolução clínico-laboratorial, segundo nível de resistência dos pacientes que participaram do inquérito realizado em Porto Alegre, 2006 - 2007.

Resultado do Tratamento	Não Resistência			Resistência									Total		
				TBDR			TBMonoR			TBMDR					
	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Número de tratamento prévio															
Um tratamento	34	14,4	(9,9 - 18,9)	16	40,0	(24,1 - 55,9)	8	50,0	(22,5 - 77,5)	5	38,5	(7,8 - 69,0)	50	18,1	(13,5 - 22,7)
Dois tratamentos	3	1,3	(0,1 - 2,7)	3	7,5	(1,0 - 16,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	3	23,1	(34,2 - 49,6)	6	2,2	(0,4 - 3,9)
Três ou mais tratamentos	9	3,8	(1,3 - 6,2)	2	5,0	(2,0 - 12,0)	1	6,3	(0,0 - 19,5)	1	7,7	(0,0 - 24,4)	11	4,0	(1,7 - 6,3)
Nenhum tratamento	190	80,5	(75,4 - 85,5)	19	47,5	(31,3 - 63,7)	7	43,8	(16,4 - 71,0)	4	30,8	(1,7 - 59,7)	209	75,7	(70,6 - 80,8)
Sem Informação	20			3			1			1			23		
Evolução laboratorial															
Negativo no 1º mês	47	27,5	(20,7 - 34,2)	6	21,4	(5,2 - 37,6)	2	22,2	(0,0 - 56,1)	1	10,0	(0,0 - 32,6)	53	26,6	(20,4 - 32,8)
Negativo no 2º mês	61	35,7	(28,4 - 42,9)	7	25,0	(7,9 - 42,1)	2	22,2	(0,0 - 56,1)	4	40,0	(3,0 - 76,9)	68	34,2	(27,5 - 40,8)
Negativo no 3º mês	14	8,2	(4,0 - 12,3)	2	7,1	(0,0 - 17,3)	1	11,1	(0,0 - 36,7)	1	10,0	(0,0 - 32,6)	16	8,0	(4,2 - 11,8)
Negativo no 4º mês	11	6,4	(2,7 - 10,1)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	11	5,5	(2,3 - 8,7)
Negativo no 5º mês	6	3,5	(0,7 - 6,2)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	6	3,0	(0,6 - 5,4)
Negativo no 6º mês	8	4,7	(1,4 - 7,8)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	8	4,0	(1,2 - 6,7)
Não Negativou	24	14,0	(8,8 - 19,3)	13	46,4	(26,7 - 66,1)	4	44,4	(3,9 - 84,9)	4	40,0	(3,0 - 76,9)	37	18,6	(13,1 - 24,0)
Sem Informação	85			15			8			4			100		
Situação de encerramento															
Cura	166	69,8	(64,8 - 76,5)	19	45,2	(29,5 - 60,9)	6	35,2	(10,0 - 60,6)	5	38,5	(7,9 - 69,1)	185	66,7	(61,2 - 72,4)
Abandono	50	21,3	(16,0 - 26,5)	9	21,4	(8,5 - 34,4)	5	29,4	(5,3 - 53,5)	3	23,1	(3,4 - 49,5)	59	21,2	(16,4 - 26,1)
Transferência	3	1,3	(0,0 - 2,7)	2	4,8	(1,9 - 11,5)	1	5,9	(0,0 - 18,3)	1	7,7	(0,0 - 24,4)	5	1,8	(0,2 - 3,3)
Falência	1	0,4	(0,0 - 1,3)	7	16,7	(4,9 - 28,4)	1	5,9	(0,0 - 18,3)	3	23,1	(0,0 - 49,6)	8	2,8	(0,9 - 4,9)
Em Tratamento	1	0,4	(0,0 - 1,3)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	1	0,4	(0,0 - 1,0)
Óbito	14	5,9	(2,9 - 9,0)	5	11,9	(1,7 - 22,1)	4	23,5	(1,0 - 46,0)	1	7,7	(0,0 - 24,4)	19	6,8	(3,9 - 9,8)
Sem Informação	3			0	0,0		0			0			3		
Não Notificado													19		
Número de tratamento pós															
Uma Vez	32	13,5	(9,1 - 17,9)	3	7,1	(0,0 - 15,3)	1	5,9	(0,0 - 18,3)	1	7,70	(0,0 - 24,4)	35	12,5	(8,6 - 16,4)
Duas vezes	5	2,1	(0,3 - 3,9)	3	7,1	(0,0 - 15,3)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	3	23,08	(0,0 - 49,6)	8	2,9	(0,9 - 4,8)
Três vezes ou mais	4	1,7	(0,0 - 3,3)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,0	(0,0 - 0,0)	0	0,00	(0,0 - 0,0)	4	1,4	(0,0 - 2,8)
Nenhuma	196	82,7	(77,8 - 87,5)	36	85,7	(74,7 - 96,7)	16	94,1	(81,6 - 100,0)	9	69,23	(40,2 - 98,3)	232	83,1	(78,7 - 87,6)
Sem Informação	19			1			0			1			20		

* Um paciente TBMDR não foi encontrado no SINAN

^A TBDR: Tuberculose Droga Resistente; ^B TBMono R : Tuberculose Monorresistente; ^C TBMDR: Tuberculose Multi Droga Resistente

Referências

1. WHO Global Tuberculosis Programme., WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva: World Health Organization; 1997.
2. Uplekar M, Stop TB Partnership., World Health Organization. The Stop TB strategy : building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2006.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. Brasil, Boletim Epidemiológico Eletrônico. Os casos de retratamento de tuberculose no Brasil. Núcleo de Comunicação Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2010 [updated 2010 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epi_n11_tb_dez2010_atual2.pdf.
6. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. PLoS One. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2009;4(5):e5561.
7. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. [Meta-Analysis Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2009 Mar;9(3):153-61.

8. Espinal MA. The global situation of MDR-TB. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83(1-3):44-51.
9. Brasil. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2011 [updated 2011 26 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2ap_padrao_tb_20_10_11.pdf.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2009 [updated 2009 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf.
11. Calixto M, Moresco MA, Struks MdG, Ricaldi V, Zancan P, Ouriques MM, et al. Uma análise histórica da Situação da Tuberculose em Porto Alegre. Porto Alegre: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO n° 42. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis (EVDT) - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) - Secretaria Municipal de Saúde; 2010 Contract No.: Document Number].
12. Brasil, Prefeitura Municipal de Porto Alegre. 2011 [updated 2011; cited 28 de Fevereiro de 2012]; Available from: <http://www2.portoalegre.rs.gov.br/turismo/>.
13. Brasil, Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA N° 5: Definição de critérios para a priorização de municípios no controle da tuberculose no Brasil Municípios Prioritários para o Controle de Tuberculose. Brasília: DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE; 2011.
14. Brasil, Ministério da Saúde. II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose - Protocolo. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/SVS; 2005.

15. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2010 [updated 2010 22 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from:http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.
16. Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade SM. [Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006]. *J Bras Pneumol*. 2010 Mar-Apr;36(2):224-31.
17. Souza MBd, Antunes CMdF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32:430-7.
18. Torres L, Arazo P, Blas Perez J, del Pilar Amador M, Antonia Lezcano M, Jose Revillo M, et al. [Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Zaragoza, Spain (1993-1997) and related factors]. *Med Clin (Barc)*. 2000 Nov 11;115(16):605-9.
19. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB: Parte III: principais resultados. *Boletim de Pneumologia Sanitária*. 2003;11(1):76-81.
20. Brasil. Tuberculose no Brasil e no Mundo. Ministério da Saúde; 2012 [updated 2012 26 de Fevereiro de 2012; cited]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31109.
21. World Health Organization. CD. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing : WHO report 2003. Communicable Diseases, World Health Organization; 2003.
22. Vieira RCA, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel ELN. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2007;10:56-65.

23. Brito RC, Mello FC, Andrade MK, Oliveira H, Costa W, Matos HJ, et al. Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Jan;14(1):24-33.
24. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. [Meta-Analysis Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2007 Feb 26;167(4):335-42.
25. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 Jan;4(1):e20.
26. Brasil, Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - VIGITEL. Principais resultados - 2010. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2010.
27. Brasil, Instituto Nacional do Câncer. 2012 [updated 2012; cited 28 de Fevereiro de 2012]; Available from: www.inca.gov.br.
28. Cortezi MD, Silva MVd. Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV, em Itajaí, Santa Catarina, 1999 - 2004. *Boletim de Pneumologia Sanitária*. 2006;14:145-52.
29. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2009;9:450.
30. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2009 Jan 1;48(1):72-82.

31. Brasil, Presidência da República, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Relatório brasileiro sobre drogas Brasília: SENAD; 2009.
32. Ferreira MM, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996 Oct 1;13(2):177-83.
33. Brasil, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Recomendações para o Controle da Tuberculose: Guia Rápido para Profissionais de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
34. The World Bank. World Development Report; investing in health. New York OUP, 1993. World Development Report; investing in health. Oxford University Press,. 1993.
35. Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto ÂW, Lemos ACM, Netto AR, Guimarães CA, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2004;30:S57-S86.
36. Haar CH, Cobelens FG, Kalisvaart NA, van der Have JJ, van Gerven PJ, van Soolingen D. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2007 May;13(5):776-8.
37. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Jul 15;5(7):e152.
38. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009;4(9):e6914.
39. WHO, World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis : [emergency update 2008] / [Steering Group, Chief Editor:

Michael Rich]. Geneva World Health Organization; 2008 [cited. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2008/who%5Fhtm%5Ftb%5F2008%5F402.pdf>.

40. Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HM, et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PLoS One*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;7(1):e29588.

41. Horne DJ, Royce SE, Gooze L, Narita M, Hopewell PC, Nahid P, et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. [Evaluation Studies Meta-Analysis Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2010 Jun;10(6):387-94.

42. Zhao FZ, Levy MH, Wen S. Sputum microscopy results at two and three months predict outcome of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997 Dec;1(6):570-2.

43. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, . Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5 ed. Rio de Janeiro FUNASA; CRPHF; SBPT; 2002.

44. Ruffino-Netto A. Recidiva da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33:xxvii-xxviii.

45. Oliveira HB, Moreira Filho DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2000;7:232-41.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do presente estudo resultou da interação entre profissionais que atuam na área de informação dos serviços de saúde com representantes da academia, proporcionando análises consistentes do ponto de vista científico, focando o possível impacto no manejo da tuberculose. Não se observou diferença significativa entre TB resistente e TB não resistente quanto à idade, sexo, cor, escolaridade, situação institucional, situação de emprego, alcoolismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Observou-se uma proporção elevada de TB resistente ao compararmos com os resultados obtidos com o I Inquérito Nacional de Resistência. As variáveis associadas à TB resistente e TB multirresistente foram o tempo entre o surgimento dos sintomas até a obtenção do diagnóstico e a presença de tratamentos anteriores anti-TB. A hemoptise esteve associada apenas com tuberculose resistente. Observou-se uma elevada co-infecção TB-HIV, pouco inferior aos dados do SINAN de Porto Alegre. Infecção por HIV não esteve associada à ocorrência de TB resistente.

Aspecto inovador do estudo em nível nacional foi acoplar a análise clínico-laboratorial evolutiva entre pacientes incluídos no Inquérito de Resistência. Em relação à evolução clínico-laboratorial e os desfechos do tratamento segundo nível de resistência, observou-se que os pacientes com TB resistente apresentaram retardo na negatificação da baciloscopia, e menor proporção de cura e maior ocorrência de recidiva.

A tuberculose em Porto Alegre é um problema que causa inquietação e preocupação aos gestores. Embora muitas ações tenham sido efetivadas e algumas conquistas obtidas nos últimos anos, ainda há um grande caminho a percorrer para alcançarmos êxito na obtenção de bons indicadores e efetivo controle da doença. E no complexo contexto em que se entrelaçam as causas da doença, sua interação com a epidemia

de HIV-Aids, os aspectos sócio-econômico e culturais, não restam outras alternativas que não a busca da harmonia de ações de todos os atores envolvidos. Este é um processo que depende do envolvimento da sociedade como um todo, sendo necessário o reconhecimento de que cada um é responsável pelas condições que perpetuam a gravidade desta doença. Fundamental a conscientização da necessidade de um trabalho bem feito pelos técnicos da área de saúde; o compromisso, a vontade e a determinação política dos gestores para implementar ações efetivas de controle da doença; a disponibilização de recursos financeiros que dêem conta das diretrizes do programa de combate à tuberculose.

10. ANEXOS – ARTIGO 1

10.1 Anexo 1- Questionário "II Inquérito de Resistência a Drogas Anti-TB"

QUESTIONÁRIO
II INQUÉRITO DE RESISTÊNCIA A DROGA ANTI-TB

Nº PACIENTE _____
CÓDIGO DA UNIDADE _____

1 Data da Entrevista _____ 2 Nome do Paciente _____

3 Endereço _____ 4 DDD e Telefone _____

5 Nº Registro Prontuário do Paciente _____ 6 Sexo M - Masculino F - Feminino 6.1 A senhora está grávida? S - Sim N - Não
Se feminina

7 Data do Nascimento _____ 8 Idade _____ Anos **Se paciente é menor de 18 anos, interromper a entrevista e excluir do estudo.**

9 Está em uso ou usou algum medicamento para Tuberculose nos últimos 30 dias? S - Sim N - Não NS - Não Sei **Se sim, interromper a entrevista e excluir do estudo**

10 Você realizou teste de HIV nos últimos 2(dois) meses? S - Sim N - Não **Se Não** 10.1 Data da realização do teste _____ 10.2 Resultado P - Positivo N - Negativo SI - Sem Informação **Se Não** 10.3 Aceita realizar o teste de HIV? S - Sim N - Não

11 Há quanto tempo você está com estas queixas? _____ Marque a opção se dia, mês ou ano Dia Mes Ano

Antes desta Doença

12 Já teve Tuberculose? S - Sim N - Não NS - Não Sei 13 Já teve tosse com escarro por mais de 3 (três) semanas? S - Sim N - Não NS - Não Sei 14 Já escarrou sangue, teve dor no peito ou outro sintoma de doença no pulmão? S - Sim N - Não NS - Não Sei

15 Já fez Raio X do pulmão S - Sim N - Não NS - Não Sei 16 Já fez exame de escarro? S - Sim N - Não NS - Não Sei

17 Já tomou remédio para Tuberculose por mais de um mês? S - Sim N - Não NS - Não Sei **Se sim,** 17.1 Por quanto tempo você tomou este remédio? _____ Marque a opção se dia, mês ou ano Dia Mes Ano 17.2 Onde você foi tratado? _____ UF _____ Unidade: _____ 17.3 Qual foi o resultado do seu tratamento? 1 - Curado 2 - Não Curado 3 - Não Sei

Se o paciente responder SIM a alguma das perguntas de 12 a 17, verificar o prontuário do doente, outros documentos (livro preto), e o banco de dados do SINAN/TB antes de responder ao restante do questionário

18 Depois de rever cuidadosamente o prontuário, e outros documentos disponíveis na unidade (livro preto), em outras unidades e no banco de dados ao SINAN, o paciente foi tratado para TB anteriormente? S - Sim N - Não **Se sim,** 18.1 Quais os remédios usados pelo paciente? Isoniazida Estreptomicina Etambutol Pirazinamida Rifampicina Etionamida **Marque todos que se aplicam.** 18.2 Quantas vezes o paciente foi tratado? _____ 18.3 Quando o paciente foi tratado? _____ Mês _____ Ano 18.4 Em que unidade o paciente recebeu tratamento? _____

18.5 Qual foi o resultado do último tratamento? Curado/completou tratamento Continua em tratamento Abandonou Tratamento falhou Transferido Desconhecido

******* Decisão Final *******


19 Paciente foi tratado anteriormente para TB por mais de um mês? S - Sim N - Não **Se sim,** 19.1 Se sim, qual foi o resultado do último tratamento? Curado/completou o tratamento Recidiva Abandonou Transferido Crônico - completou o tratamento e ainda continua tuberculose ativa Desconhecido

20 Classificação do Paciente Caso novo (nunca foi tratado ou tratado por menos de um mês) Re-tratamento depois de cura anterior/tratamento completado (declarado curado/tratamento completado e diagnosticado novamente com tuberculose ativa) Re-tratamento após abandono Re-tratamento após falência Crônica (permanece escarro e/ou cultura positivo depois de completar um esquema de tratamento supervisionado) Desconhecido

Profissional Responsável: _____

1ª via - Unidade de Saúde

10.2 Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Porto Alegre.



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal de Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO

Pesquisador (a) Responsável: Marta Osório Ribeiro
Equipe executora:
Registro do CEP: 19 Processo Nº. 001.053413.05.9
Instituição onde será desenvolvido: Secretaria Municipal de Saúde -C.S.Modelo;C.S.Navegantes;C.S.IAPI;C.S.Vila dos Comerciantes; US Sanatório;Hospital Conceição;Hospital Sanatório Partenon;Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Utilização: TCLE
Situação: APROVADO


O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre analisou o processo Nº.001.053413.05.9, referente ao projeto de pesquisa: **"Inquérito Nacional de Resistência a drogas em tuberculose"**tendo como pesquisador responsável Marta Osório Ribeiro cujo objetivo é " medir a resistência à drogas em tuberculose em Porto Alegre ".

Assim, o projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções. O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência nacional de Vigilância Sanitária. Em conformidade com os requisitos éticos, classificamos o presente protocolo como **APROVADO**.


O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que :

1. Enviar primeiro relatório parcial em seis meses a contar desta data;
2. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido;
3. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE

Porto Alegre, 16/12/05


Luciane R. Franco
Coordenadora do CEP

10.3 Anexo 3 - Aprovação Nacional de Ética e Pesquisa.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**
CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARÂMETROS DE APROVAÇÃO

Registro CONEP: 11189 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: _____ Processo nº 2440.178623/2004-50
Projeto de Pesquisa: "II Inquérito Nacional de Resistência a Drogas em Tuberculose".
Pesquisador Responsável: Dr. Denise Oliveira Garret.
Instituição: Ministério da Saúde /DF
Área Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira.

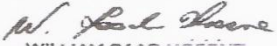
Após se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer CONEP nº 2570/2004, cabem as seguintes considerações:

- Nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentada para adequação ética.
- Foi esclarecido como se darão o recrutamento dos indivíduos e as formas de assistência.
- As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Brasília, 24 de maio de 2005.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

10.4 Anexo 4 - Termo de Consentimento Informado.

Nº PACIENTE
 CÓDIGO DA UNIDADE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Ministério da Saúde está realizando um estudo com pessoas que estão fazendo tratamento para tuberculose para saber os efeitos dos remédios nos germes que causam esta doença e você está convidado para participar deste estudo. Se seus exames de laboratório mostrarem que você não tem tuberculose, você deixará de participar. Sua participação é completamente voluntária e sua decisão de participar ou não do estudo não modificará o atendimento que você receberá nesta unidade.

Caso você aceite, um funcionário vai coletar duas amostras do seu escarro. Você só precisará escarrar em um copo que lhe será oferecido. Além disso, você deverá responder algumas perguntas a respeito da sua saúde. O seu escarro será enviado ao laboratório para a realização de exames sobre o efeito dos remédios sobre os germes e você será informado do resultado.

A coleta do seu escarro não oferece nenhum risco para a sua saúde e você terá alguns benefícios, pois com os resultados do exame, o médico será capaz de lhe oferecer o melhor tratamento para a sua doença.

Em adição, o Ministério da Saúde recomenda que todas as pessoas que estão fazendo tratamento para tuberculose façam o teste para o vírus HIV. Portanto, será solicitado que você faça este teste e você decidirá aceitá-lo ou não. Sua decisão de realizar ou não o teste de HIV não afeta a sua participação no estudo. Como qualquer retirada de sangue, o teste de HIV pode causar um pequeno sangramento e dor no local. Existe também um risco muito pequeno de infecção neste local da picada. Se decidir fazer o teste de HIV, você será diretamente beneficiado. Qualquer que seja o resultado você receberá toda a orientação necessária. Caso o resultado do seu teste seja positivo, você receberá aconselhamento e tratamento gratuito para o HIV.

Lembro que este atendimento do estudo é completamente gratuito para você. Além disso, os resultados do exame laboratorial serão comunicados somente a você pelo seu médico ou enfermeira e o que você disser na entrevista não será dito a nenhuma outra pessoa. Seu nome nunca será usado quando esta pesquisa for discutida. Por último, você deve saber que pode desistir de participar deste estudo a qualquer momento sem prejuízo para você.

Se você concordar em participar do estudo, por favor, assine na linha abaixo:

Assinatura: _____ Data:

Nome do Paciente

Se você concordar em realizar o teste de HIV, por favor, assine na linha abaixo:

Assinatura: _____ Data:

Nome do Paciente

Se, após concordar em participar, você tiver qualquer dúvida a respeito do estudo ou dos seus direitos, você pode contatar o médico ou enfermeira que o atendeu na unidade de saúde () ou a Laura Costa no Ministério da Saúde em Brasília, no telefone (61) 3315-2055.

1ª Via - Unidade de Saúde

11. ANEXOS E APÊNDICE – ARTIGO 2

11.1 Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre.



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal de Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO

Pesquisador (a) Responsável: Marta Osório Ribeiro

Equipe executora : Vânia Celina Dezoti Micheletti

Registro do CEP: 019 Processo Nº. 001.053413.05.3

Instituição onde será desenvolvido: Secretaria Municipal de Saúde – Gerencia Distrital Centro, GCC e NHIN.

Utilização: PRONTUARIO - ADENDO

Situação: APROVADO

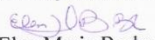
O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre analisou o processo N 001.053413.05.3, referente ao projeto de pesquisa: “**II inquérito de resistência às drogas em tuberculose**”, tendo como pesquisador responsável Marta Osório Ribeiro cujo objetivo é “Determinar a prevalência da resistência global, primária e adquirida às drogas usadas no tratamento de TB no país. Identificar características demográficas possivelmente associadas com resistência a drogas anti-TB. Fornecer dados que irão permitir o planejamento e implementação de intervenções visando à prevenção e o controle de resistência a drogas anti-TB. Determinar a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes diagnosticados com TB. Identificar possível associação entre soropositividade ao HIV e resistência às drogas. Identificar características demográficas dos indivíduos co-infectados com TB/HIV.”

Assim, o projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções. O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência nacional de Vigilância Sanitária. Em conformidade com os requisitos éticos, classificamos o presente protocolo como **APROVADO**.

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que :

1. Enviar primeiro relatório parcial em seis meses a contar desta data;
2. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido;
3. Comunicar qualquer alteração no projeto;
4. Após o término desta pesquisa, o pesquisador responsável deverá apresentar os resultados junto à equipe da unidade a qual fez a coleta de dados e/ou entrevista, inclusive para o Conselho Local da Unidade de Saúde e a apresentação do trabalho.

Porto Alegre, 23/11/2010


Elen Maria Borba
Coordenadora do CEP

11.2 Apêndice 1 - Instrumento de Pesquisa "Fatores associados às drogas anti-Tuberculose".

Instrumento de pesquisa: DIFERENCIAIS CLÍNICOS E SOCIAIS, NEGATIVAÇÃO DA BACILOSCOPIA DE ACOMPANHAMENTO E DESFECHOS DO TRATAMENTO DE CASOS DE TUBERCULOSE SEGUNDO NÍVEL DE RESISTÊNCIA EM PARTICIPANTES DE UM INQUÉRITO EM PORTO ALEGRE, 2006 E 2007

1. Unidade /Hospital: _____ SINAN: _____
2. N° de registro do prontuário: _____
3. Nome: _____
4. Nome da Mãe: _____
5. Endereço: Rua _____ n° _____
complemento _____: Bairro ou Distrito _____
6. Município: _____ Estado: _____ CEP: _____
7. Telefone _____ Celular: _____
8. Idade: _____ (anos)
9. Data Nascimento: _____ (dd/mm/aa)
10. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
11. Cor: 1. Branca 2. Negra 3. Parda 4. Amarela 9. S.I.
12. Estado Civil: 1. Não casado 2. Casado(a) ou União Consensual 3. viúvo 9. S.I
13. Profissão atual: 1. Empregado assalariado 2. Trabalhador por conta própria / autônomo
3. Do lar 4. Aposentado ou inativo 5. Estudante 6. Desempregado 7. Outra 9. S.I.
14. Escolaridade: 1. Nenhuma 2. 1 a 7 3. 8 a 11 anos 4. 12 a mais 5. Ensino superior 9. SI
15. Nos últimos dois anos estive em: 1. Albergue 2. Asilo para idosos 3. Hospital 4. Psiquiátrico 5. Prisão 6. Morando na rua 7. outro 9. S.I

HISTÓRIA PREGRESSA

16. Já teve TB anteriormente? :
 Sim Quantas vezes 1 vez 2 vezes mais que 2 vezes
 Não
17. Teve escarro por mais de 3 semanas?
 Sim Não
18. Já escarrou sangue, teve dor no peito ou outro sintoma da doença no pulmão?
 Sim Não
19. Já fez RX de tórax?
 Sim Não
 Suspeito Normal outra patologia
20. Fez exame de BK?
 Sim Não
BAAR: + ++ +++
21. Local da solicitação do 1° exame de BK ou RX?
 Hospital internação
 Emergência
 Unidade de Saúde
22. Local do diagnóstico:
 Hospital internação
 Emergência
 Unidade de Saúde

23. Fez tratamento pra TB por mais de um mês
 Sim Não
24. Tempo de tratamento?
 Dia Mês Ano
25. Local (is) de tratamento:
 Hospital (internação) Qual _____
 Unidade de Saúde Qual _____
26. Quantas vezes foi tratado?
 1 vez 2 vezes + que 2 vezes
27. Data de início do último tratamento (antes de 2006)? _____
28. Data de encerramento do tratamento? _____
29. Esquema terapêutico:
 Isoniazida Estreptomicina
 Etambutol Pirazinamida
 Rifampicina Etionamida
30. Situação de encerramento?
 Cura Mudança de Diagnóstico
 Abandono TB Multirresistente
 Transferência

HISTÓRIA ATUAL (2006-2007)

31. Presença e duração dos sintomas do tratamento atual (2006-2007).
- 31.1. Tosse seca semanas ____ informação ausente
- 31.2. Tosse produtiva semanas ____ informação ausente
- 31.3. Dispneia semanas ____ informação ausente
- 31.4. Febre semanas ____ informação ausente
- 31.5. Hemoptise semanas ____ informação ausente
- 31.6. Dor Torácica semanas ____ informação ausente
- 31.7. Sudorese semanas ____ informação ausente
- 31.8. Emagrecimento semanas ____ informação ausente/Qtos Kg _____
32. Fez exame de BK ?
 Sim BAAR + ++ +++
 Não
33. Data da realização do BK _____
34. Fez RX neste Último diagnóstico?
 Sim Suspeito Normal Outra patologia
 Não
35. Local da solicitação do 1º exame de BK?
 Hospital internação
 Emergência
 Unidade de Saúde
 Consultório médico
 S.I
36. Local da solicitação do 1º exame de RX?
 Hospital internação
 Emergência
 Unidade de Saúde
 Consultório médico
 S.I

37. Local do diagnóstico?
- Hospital Internação
 Emergência
 Unidade de Saúde
 Consultório médico
 S.I
38. Fez PPD? Qual foi o Resultado?
- Sim 0 a 4 mm 5 a 9 mm 10 ou mais mm
 Não
39. Fez cultura para micobactéria no escarro ?
- Sim Data __/__/__
 Não
40. Resultado da cultura para micobactéria de escarro?
- Positiva Negativa Não realizada
41. Fez cultura para micobactéria em outro material clinico?
- Sim Data __/__/__
 Não
42. Resultado da Cultura para micobactéria de outro material clinico ?
- Positiva Negativa Não realizada
43. Data do resultado do exame de cultura para micobactéria no local de tratamento?
- __/__/__
44. Data do início do tratamento medicamentoso anti-TB? (Sinan)
- __/__/__
45. Esquema de tratamento?
- Isoniazida Estreptomina
 Etambutol Pirazinamida
 Rifampicina Etionamida
 outras
46. Fez Tratamento Supervisionado?
- Sim 2 vezes na semana 3 vezes ou +
 Não
47. Data da alta? __/__/__
48. Classificação do paciente?
- VT Não VT
49. Desfecho do tratamento?
- Cura Mudança de Diagnóstico
 Abandono TB Multirresistente
 Transferência Falência do tratamento
 Óbito
- Teve TB após esta data?
- Sim Não
- Quantas vezes?
- 2 vezes na semana 3 vezes ou +
- Qual foi o desfecho do tratamento? _____

FATORES DE RISCO: (Agravos associados)

50. Nos últimos dois anos teve contato com TB pulmonar?
- Sim Não S.I
- Em caso afirmativo:

51. Contato tinha TB pulmonar resistente?
 Sim Não S.I
52. Nos últimos dois anos, foi hospitalizado?
 Sim Não S.I
53. Antes de ter TB fez quimioprofilaxia?
 Sim Não
54. Em caso de sim, qual o medicamento usado? _____
55. Qual o tempo de uso?
 Dia Mês Ano
56. Outra Hepatopatia? _____
57. Alcoolismo? (Sinan + Prontuário)
 Sim Não S.I
58. Tabagista?
 Sim Não S.I
 1-5 anos 5 a 10 anos + 10anos
59. Usuário de Drogas?
 Sim Não S.I
60. Tem diabete Mellito?
 Sim Não
61. Doença Mental?
 Sim Não
62. Transplantado?
 Sim Não
63. Renal Crônico?
 Sim Não
64. Cirurgia Gástrica?
 Sim Não
65. Hipertensão Arterial?
 Sim Não
66. Fez sorologia para HIV no momento do inquérito?
 Sim Não
67. Qual foi o resultado do exame?
 Positivo Negativo
68. Já tinha resultado de exame anterior para HIV?
 Sim Não
69. Qual era o resultado?
 Positivo Negativo
70. Apresenta algum tipo de Neoplasia ?
 Sim Não
71. Outras doenças associadas?
 Não Sim Qual _____
72. Faz uso de imunossupressor?
 Sim Não
- 73 Teve Tuberculose após esta data?
 Sim Não
- 74 Quantas vezes?
 1 vez 2 vezes 3 vezes ou mais
- Desfecho(s) do(s) tratamento(s) após esta data: