

Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro

Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated at an AIDS reference center general hospital in Rio de Janeiro

ROSSANA COIMBRA BRITO, CELINE GOUNDER, DIRCE BONFIM DE LIMA, HÉLIO SIQUEIRA, HEBE RODRIGUES CAVALCANTI, MARACY MARQUES PEREIRA, AFRÂNIO LINEU KRITSKI^(TE SBPT)

Introdução: A tuberculose tem trazido importantes desafios ao setor de saúde. O Brasil tem alta prevalência da doença e o Estado do Rio de Janeiro possui as maiores taxas de incidência do país. O município do Rio de Janeiro é responsável pela maior notificação do estado e cerca de 30% dos casos diagnosticados têm origem em hospitais.

Objetivo: Estimar a prevalência de resistência inicial e adquirida e identificar fatores associados à ocorrência de resistência em hospital geral referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro.

Método: Foram analisadas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de 165 pacientes, entre agosto de 1.996 e fevereiro de 1.998.

Resultados: Vinte por cento (33/165) apresentaram resistência a pelo menos um medicamento: 13% (22/165) à isoniazida, 1,8% (3/165) à rifampicina e 3,6% (6/165) a ambas. Entre pacientes infectados pelo HIV (52/165), 28,85% (15/52) apresentaram resistência a pelo menos um fármaco. Resistência adquirida ocorreu em 12,5% dos pacientes que referiram tratamento anterior (3/24), com associação significativa com imagem radiológica não cavitária ($p = 0,05$). Resistência inicial ocorreu em 18,4% dos pacientes virgens de tratamento (26/141), com associação significativa com ser profissional de saúde ($p = 0,004$), desemprego ($p = 0,03$) e diarreia ($p = 0,01$) na análise bivariada. Na análise multivariada, ser profissional de saúde manteve-se fortemente associado com a ocorrência de resistência inicial ($p = 0,002$).

Conclusão: Taxas de resistência elevadas foram encontradas nesta série. Estes achados corroboram a necessidade de que atenção maior seja dada à tuberculose em ambiente hospitalar, em especial no que diz respeito à preocupante associação entre resistência nas cepas isoladas e profissionais de saúde.

Background: Tuberculosis become important challenge to health care settings. Brazil has high prevalence of the disease and Rio de Janeiro has high incidence rates with 30% of cases notified at hospitals.

Objective: To evaluate prevalence of initial and acquired drug resistance at a general hospital, reference for aids treatment in Rio de Janeiro and to identify associated factors.

Methods: *Mycobacterium tuberculosis* strains from 165 patients were analyzed, between August 1996 and February 1998.

Results: Twenty per cent (33/165) were resistant to at least one drug; 13% (12/165) to isoniazid; 3.64% (6/165) to rifampin and 3.64% (6/165) to both. Among HIV seropositive subjects (52/165); 28.85% (15/52) were resistant to at least one drug. Acquired resistance occurred in 15.79% of 19 patients that mentioned previous antiTB treatment. Association statistically significant was found with non cavitation on X-ray in bivariate analyses ($P=0.05$). Eighty four patients referred no previous treatment (NPT). Resistance to 1 or more drugs was found in 28.57% (24/84) of NPT patients. Association statistically significant with initial resistance was found with health care workers ($P=0.004$), unemployment ($P=0.03$), and diarrhea ($P=0.01$) in bivariate analyses. On multivariate analyses, health care workers ($P=0.002$) remained significantly associated with initial resistance.

Conclusions: High resistance rates was found. It corroborates that hospitals needs attention for TB control especially which concerns to health care works infection.

J Bras Pneumol 2004; 30(4) 425-32

Descritores: *Mycobacterium tuberculosis*. Resistência a drogas. Transmissão de doença do paciente para o profissional. Hospitais.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*. Drug resistance. Disease transmission, patient to professional. Hospitals.

*Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Financiado por: Rede Brasileira de Pesquisa em TB (REDE-TB)/Processo 62.0055/01-4-PACDT-Milenio pelo suporte financeiro Rua México, 128, 4º - Centro, Rio de Janeiro RJ (Assessoria de Pneumologia Sanitária)
Recebido para publicação, em 2/5/04. Aprovado, após revisão, em 9/6/04.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) representa hoje um grande desafio em várias regiões do mundo. A taxa de incidência global da doença está aumentando em cerca de 0,4% ao ano⁽¹⁾. Estima-se que 1/3 da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), e que cerca de 95% dos casos e 98% dos óbitos por TB ocorram em países em desenvolvimento⁽²⁾.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Brasil é o décimo quinto colocado no *ranking* dos países com maior carga de tuberculose no mundo.¹ Em 2001, estimou-se a ocorrência de 111.000 casos da doença, com uma taxa de incidência de 64/100.000 habitantes. O controle da doença é precário em várias regiões do país, e a implantação de estratégia de tratamento supervisionado é incipiente⁽¹⁾. O percentual de cura no país, em 1.999, era de 75,40%, com 13,81% de abandono. Nos últimos anos, o maior impacto negativo no controle da TB foi observado nas grandes cidades, em virtude da piora das condições sócio-econômicas e do desmantelamento do sistema de saúde. Na região sudeste, área de maior taxa de co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), os dados são mais alarmantes.⁽³⁾

O município do Rio de Janeiro, o maior da região metropolitana do estado, possui cerca de 6 milhões de habitantes. No ano 2.000 foram notificados 9.223 casos de TB (6.680 casos novos), com uma taxa de incidência de 114/100.000 habitantes, e um coeficiente de mortalidade de 6,53%.⁽⁴⁾ Em 1.995, cerca de 1/3 dos 9.500 casos de tuberculose notificados na cidade do Rio de Janeiro originaram-se em hospitais, onde também ocorreu a maior parte dos casos de co-infecção TB-HIV notificados (63%).⁽⁵⁾

As resistências inicial e adquirida às drogas anti-tuberculose vêm sendo relatadas desde a introdução do uso de medicamentos antimicrobianos em seu tratamento,^(6,7) Em países desenvolvidos, o aumento da resistência inicial e adquirida vem trazendo preocupações, principalmente em grandes centros urbanos, sendo a maior parte dos casos de resistência inicial relacionada à contaminação em ambiente fechado (hospitais, prisões, albergues) e co-infecção pelo HIV.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Já nos países em desenvolvimento esses dados são precários. Por um lado, nos programas de controle de TB, a ênfase é dada à realização de baciloscopia em pacientes

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

HIV - vírus da imunodeficiência humana
 HUPE - Hospital Universitário Pedro Ernesto
 IC - Intervalo de confiança
 INH - Isoniazida
 MTB - *Mycobacterium tuberculosis*
 OR - *odds ratio*
 RMP - Rifampicina
 SINAN - Sistema de Informações de Agravos de Notificação
 TB - Tuberculose

atendidos em unidades básicas de saúde, e por outro, não existem normas sobre a necessidade de realização de cultura para micobactéria e testes de sensibilidade em amostras clínicas de pacientes atendidos em hospitais gerais.^(11,12)

Acredita-se, entretanto, que os casos de resistência nos países em desenvolvimento também estejam em progressão, principalmente em grandes centros urbanos, levando-se em consideração as altas taxas de abandono de tratamento, e de atendimento nas unidades hospitalares.⁽¹²⁾ Diante da escassez de relatos sobre resistência inicial nestes países, principalmente em locais onde se espera uma taxa maior (em hospitais ou prisões), inquéritos vêm sendo realizados com o objetivo de caracterizar o perfil de resistência às drogas.⁽¹³⁻¹⁵⁾

São escassos os dados referentes à resistência aos medicamentos anti-tuberculose em nosso país. Estudo multicêntrico do Ministério da Saúde, realizado entre 1.995 e 1.996, demonstrou uma taxa de resistência inicial de 8,5% e de resistência adquirida de 21,0%. A resistência inicial à rifampicina e isoniazida associadas (RMP+ INH) ocorreu em 1,1% dos casos investigados, e a resistência adquirida a essas drogas foi de 7,9%. Nesse estudo não foi realizada sorologia anti-HIV dos pacientes investigados, e não foram incluídos, de modo representativo, pacientes atendidos em unidades hospitalares.⁽⁷⁾ Entre 2.000 e 2.003, no Brasil, foram notificados 1.214 casos de tuberculose multidroga-resistente, sendo que 45,4% ocorreram no Estado do Rio de Janeiro. Dentre estes pacientes, 95% apresentavam resistência adquirida. Em relação à co-infecção pelo HIV, do total de pacientes com tuberculose multidroga-resistência e exame anti-HIV solicitado (988 pacientes), 8% eram positivos.⁽¹⁶⁾

Com a desestruturação do programa de controle da tuberculose em diversos municípios, e com a ampla rede pública hospitalar da cidade do Rio de Janeiro, observamos uma distorção no atendimento

aos pacientes com tuberculose: usualmente os pacientes recorrem aos hospitais em busca de diagnóstico e tratamento de formas de tuberculose que poderiam estar sendo atendidas em unidades primárias.⁽¹⁷⁾ Acrescente-se a isso os casos já referenciados para estas unidades hospitalares, por apresentarem algum grau de complexidade como, por exemplo, co-morbidades como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Não havendo programas de controle de TB nos hospitais, os dados referentes ao resultado de tratamento (abandono, cura, óbito, efeitos colaterais) inexistem nesses locais, inclusive os dados sobre a taxa de resistência das cepas às drogas anti-TB. Na cidade do Rio de Janeiro, atualmente, apenas dois hospitais realizam de rotina exames de cultura para micobactéria e nenhum deles realiza, de rotina, teste de sensibilidade aos medicamentos anti-TB.¹⁸ Recentemente, foram descritas, em um hospital geral de referência da cidade do Rio de Janeiro, taxas elevadas de TB multirresistente primária (15% no soropositivo para HIV e 3% no soronegativo para HIV)⁽¹⁹⁾ e de conversão à prova tuberculínica (8,7%) em profissionais de saúde.⁽²⁰⁾

No presente estudo foi realizado, em outro hospital geral de referência, um inquérito de resistência aos fármacos anti-tuberculose de cepas de MTB isoladas durante um período de 18 meses, com o objetivo de se estimar a prevalência de resistência e multirresistência inicial e adquirida e identificar fatores associados à sua ocorrência.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal no período de agosto de 1.996 a fevereiro de 1.998. Todas as culturas positivas para micobactérias realizadas nesse período, a partir da solicitação de médico assistente, no laboratório de microbiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), foram selecionadas. Todas as amostras foram submetidas ao teste de sensibilidade e, sempre que possível, foi realizada entrevista com o paciente. Em todos os casos foi realizada análise de prontuário médico através de uma ficha padronizada. A realização desses procedimentos permitiu a análise sócio-demográfica, clínica e laboratorial de cada paciente. O HUPE apresenta perfil de hospital geral, terciário, oferecendo atendimento ambulatorial, internações em

enfermarias e unidades de terapia intensiva, além de atividades voltadas ao ensino de profissionais de saúde em geral. É também unidade de referência para atendimento de pacientes com HIV/AIDS, estando situado no bairro de Vila Izabel, região metropolitana da cidade do Rio de Janeiro. No entanto, esse hospital recebe pacientes de várias outras áreas programáticas, de outros municípios (principalmente baixada fluminense) e até mesmo de outros estados. Durante o período do estudo o hospital funcionou com 604 leitos. O número de casos diagnosticados de tuberculose no hospital nos últimos anos foi de aproximadamente 350 casos por ano. O HUPE não dispunha na época de leitos de isolamento respiratório e de atividades de controle de tuberculose.

Foram incluídas todas as culturas positivas para micobactéria isoladas durante o período do estudo, com posterior confirmação da espécie *M. tuberculosis* através de testes bioquímicos. Os critérios de exclusão foram contaminação do material de cultura e problemas técnicos que inviabilizassem o teste de sensibilidade.

Foi feita pesquisa direta de micobactérias pelo método de Ziehl-Neelsen e cultura para micobactérias em meio de Löwenstein-Jensen, segundo as normas preconizadas pelo Manual de Bacteriologia da Tuberculose do Ministério da Saúde,²¹ no Laboratório de Microbiologia do HUPE. Fez-se a identificação do *M. tuberculosis* (princípio de verificação de crescimento em presença de agentes inibidores TCH e PNB) e o teste de sensibilidade pelo método de proporções de Canettie Grosset, no Laboratório Noel Nuttels, referência estadual para diagnóstico bacteriológico de tuberculose, segundo as normas recomendadas pelo Manual de Bacteriologia da Tuberculose do Ministério da Saúde.⁽²¹⁾

Os dados foram analisados nos programas Epi Info 6.0 e STATA 6.0. Foram obtidos os valores de p através do teste qui quadrado, corrigido para Yates, exceto nos casos em que o teste de Fisher ou qui quadrado para tendência estavam indicados. A análise bivariada das variáveis com potencial de confusão foi feita de acordo com a plausibilidade de sua ocorrência com o desfecho: ocorrência de tuberculose resistente. Nesta fase inicial, considerou-se um nível de significância com valor de $p \leq 0,10$. Após a identificação das variáveis associadas de forma significativa ao desfecho foi

realizada a análise multivariada.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto e a todos os pacientes envolvidos na pesquisa, que responderam ao questionário de investigação, foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

No período do estudo cerca de 380 pacientes foram notificados pelo HUPE. Os critérios de inclusão foram preenchidos por 165 isolados referentes a 165 pacientes. Foram excluídas duas amostras caracterizadas como micobactéria não tuberculosa e nenhuma por contaminação ou problemas técnicos. A entrevista foi realizada com 110 pacientes e todos tiveram dados clínico-epidemiológicos investigados em prontuário, e as informações disponíveis foram incluídas na análise. Em relação aos fatores sócio-demográficos, forma de TB, gênero, idade, soropositividade para HIV, e internação hospitalar, não houve diferença estatística entre os pacientes entrevistados e aqueles em que as informações foram obtidas através de prontuário.

Em relação à faixa etária, 25 pacientes (15%) tinham menos de 20 anos, 77 (46%) entre 20 e 40 anos, 46 (29%) entre 40 e 60 anos e 17 (10%) mais de 60 anos. Cento e onze pacientes (67%) eram do sexo masculino. Setenta e sete (47%) eram brancos e 58 (35%) não brancos. Cinquenta e seis (34%) declararam escolaridade ≤ 8 anos e 103 (63%) ≥ 8 anos. Cento e quarenta e sete (89%) estavam empregados e 17 (10%) desempregados. Vinte e quatro (14,5%) pacientes referiram tratamento anti-TB anterior (informação concordante ao se utilizar os dados de prontuário médico e de entrevista). Entre os 113 pacientes que realizaram teste anti-HIV, 52 (46%) eram soropositivos. Trinta e seis pacientes (22%) referiam exposição familiar à TB e 7 (4%) eram profissionais de saúde. Quanto à condição no hospital, 72 (44%) estiveram internados no momento do diagnóstico e 86 (52%) foram diagnosticados ambulatorialmente. A forma clínica mais freqüente foi a pulmonar típica (95 pacientes - 56%). Dos pacientes investigados, 59 (48%) eram bacilíferos neste grupo, 14 deles tinham resistência a alguma droga testada e em 4, o diagnóstico foi realizado

durante a internação.

Trinta e três pacientes (20%) apresentaram resistência a pelo menos um medicamento: 21 (12,72%) a um fármaco; 10 (6,67%) a dois fármacos; 1 (0,61%) a três fármacos e 1 paciente (0,61%) a quatro. A resistência a cada antimicrobiano ocorreu em 22 (13,3%) casos para INH; em 17 (10,3%) para estreptomicina; em 6 (3,6%) para RMP, em 3 (1,8%) para etambutol, e em 6 (3,6%) para RMP e INH simultaneamente. Entre os pacientes com HIV/AIDS (52/165), 28,85% (15/52) apresentaram resistência a pelo menos um medicamento. A resistência inicial observada foi de 18,4% (26/141) e a resistência adquirida de 12,5% (3/24). Foi realizada uma análise do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) do Estado do Rio de Janeiro com o objetivo de confirmar se os pacientes incluídos como não tratados antes da TB, na realidade não tinham registro no sistema. Nenhum deles constava como com tratamento anterior no SINAN.

Na análise univariada, a resistência geral aos antimicrobianos esteve associada de forma significativa com o fato de o paciente ser profissional de saúde ($p = 0,0007$). A distribuição das principais variáveis investigadas em relação à ocorrência de resistência geral encontra-se na Tabela 1. Entre os pacientes com tratamento anti-TB prévio, apenas a ausência de cavidade no radiograma torácico mostrou-se associada à resistência aos medicamentos de forma significativa (OR: 0;15 IC 0 - 1.66; $p = 0,05$). Entre os pacientes não tratados no passado, na análise bivariada observou-se associação significativa do ponto de vista estatístico com as seguintes variáveis: ser profissional de saúde (OR 18.16; IC 1.80 - 870.66; $p = 0,004$), apresentar diarreia no momento do diagnóstico (OR 4.06; IC 1.19 - 13.94; $p = 0,01$) e estar desempregado (OR 4.76 IC 0.92 - 25,77; $p = 0,03$).

Foi realizada análise multivariada utilizando-se possíveis variáveis confundidoras na associação entre determinados fatores de risco (ser profissional de saúde, infecção pelo HIV, tratamento prévio) e a resistência às drogas anti-TB, com base em achados prévios da literatura. Variáveis sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais foram utilizadas na análise. Observamos que ser profissional de saúde manteve-se fortemente associado com resistência a uma ou mais drogas

TABELA 1
Distribuição das principais características sócio-demográficas, epidemiológicas, radiológicas e de formas clínicas de acordo com o achado de resistência geral

Características	Resistente	Sensível	OR	IC 95%	p	Total
Sexo						
Feminino	8	38	0.72	0.26 - 1.85	0.61	46
Masculino	25	86	—	—	—	111
Sem informação	0	8	0.00	0.00 - 2.18	0.20	8
Idade						
0-19 anos	3	22	—	—	—	25
20-39 anos	15	62	1.77	0.44 - 10.41	0.55	77
40-59 anos	11	35	2.30	0.52 - 14.14	0.35	46
60-79 anos	3	11	2.00	0.22 - 17.22	0.65	14
80-99 anos	1	2	3.67	0.05 - 88.35	0.38	3
Raça						
Não branco	14	44	1.32	0.53 - 3.25	0.66	58
Branco	15	62	—	—	—	77
Sem informação	4	26	0.64	0.14 - 2.27	0.64	30
Escolaridade						
≤8 anos	10	46	0.85	0.33 - 2.08	0.86	56
>8 anos	21	82	—	—	—	103
Sem informação	2	4	1.95	0.16 - 14.61	0.60	6
Ocupação						
Desempregado	6	11	2.42	0.67 - 7.88	0.11	17
Empregado	27	120	—	—	—	147
Sem informação	0	1	0.00	0.00 - 174.78	1.00	1
Profissional de saúde						
Sim	6	1	24.27	2.64 - 1128.37	0.0007	7
Não	22	89	—	—	—	111
Sem informação	5	42	0.48	0.13 - 1.43	0.24	47
Condição no hospital						
Internado	14	58	0.91	0.38 - 2.14	0.97	72
Ambulatorial	18	68	—	—	—	86
Sem informação	1	6	0.63	0.01 - 5.75	1.00	7
Tabagismo						
Sim	20	59	1.77	0.69 - 4.83	0.28	79
Não	9	47	—	—	—	56
Sem informação	4	26	0.80	0.16 - 3.25	1.00	30
Alcoolismo						
Sim	9	45	0.61	0.22 - 1.57	0.37	54
Não	20	61	—	—	—	81
Sem informação	4	26	0.47	0.11 - 1.61	0.30	30
Forma clínica						
Pulmonar	18	77	0.66	0.27 - 1.69	0.45	95
Outras	12	34	—	—	—	46
Sem informação	3	21	0.40	0.07 - 1.77	0.31	24
Radiograma torácico						
Outras formas	14	42	1.20	0.34 - 4.90	0.99	56
Cavitação	5	18	—	—	—	23
Sem informação	14	72	0.70	0.20 - 2.82	0.54	86
Sorologia anti-HIV						
HIV positivo	13	39	1.23	0.46 - 3.25	0.81	52
HIV negativo	13	48	—	—	—	61
Não testado	2	7	1.05	0.10 - 6.51	1.00	9
Sem informação	5	38	0.49	0.13 - 1.63	0.31	43
Tratamento anti-TB prévio						
SIM (re-tratamento)	3	21	0.46	0.08 - 1.75	0.35	24
NÃO (virgem tratamento)	26	84	—	—	—	110
Sem informação	4	27	0.48	0.11 - 1.57	0.30	31

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TB: tuberculose.

(OR 48.44; IC: 4.37 – 536.68; $p = 0,002$), além de resistência a RIF e INH simultaneamente (OR 90.89; IC 1.05 – 7878.99; $p = 0,05$).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo corroboram a necessidade de que atenção maior seja dada à TB em ambiente hospitalar. Observamos uma distribuição sócio-demográfica, clínica e laboratorial dos casos que não difere, na maior parte das vezes, dos dados provenientes do SINAN. O grande número de pacientes com forma pulmonar típica (95%), bacilíferos (58%) e pacientes que tiveram seu diagnóstico realizado durante internação hospitalar (72%), remete-nos à constatação da grande possibilidade de transmissão nosocomial, principalmente se levarmos em conta o fato de este hospital não adotar, na época, medidas preconizadas para diminuição dos riscos de transmissão da doença.⁽²²⁾

A resistência inicial de 18,4% difere, de forma significativa, dos achados do mais recente inquérito nacional realizado em unidades de atendimento primário, que foi de 8,5%.⁽⁷⁾ A população atendida em hospitais apresenta especificidades que podem aumentar a possibilidade de ocorrência de cepas resistentes. A presença de co-morbidades, incluindo infecção por HIV, e casos de difícil diagnóstico e / ou tratamento podem ser exemplos destes fatores.

Entre as taxas de resistência às drogas anti-TB chama a atenção a referente à INH (13,3%), medicamento usado nos principais esquemas de tratamento e profilaxia para TB. A resistência simultânea à RMP e INH foi de 3,6% em nossa série, cerca de três vezes maior que a encontrada no inquérito nacional e similar àquela descrita em outro hospital geral da cidade do Rio de Janeiro.¹⁹ Este tipo de resistência deve ser monitorada pelas graves conseqüências que representa para fins de controle da doença.

A única variável associada de forma significativa com a resistência adquirida foi a ausência de cavidade no radiograma de tórax. É importante ressaltar que na amostra analisada a quantidade de pacientes com resistência secundária foi muito pequena (somente três pacientes), achado que não segue a tendência da literatura, onde o número de pacientes com resistência adquirida costuma ser muito maior que os que apresentam resistência inicial.⁽⁷⁾ É provável

que este seja um viés desta amostra, e que a análise deste sub-grupo seja prejudicada pelo número reduzido de casos.

A resistência às drogas anti-TB, de modo geral, associou-se de forma significativa com ser profissional de saúde. Essa associação repetiu-se com relação à população virgem de tratamento na análise bivariada e manteve-se na análise multivariada. Este achado é de elevada relevância. Apesar de a razão de chance ter sido elevada, com significância estatística, torna-se necessária a realização de estudos similares em outras unidades hospitalares para confirmar esses achados, pois, com a confirmação, esses resultados remeteriam-nos aos já conhecidos riscos de infecção entre profissionais de saúde e os achados de transmissão nosocomial de cepas resistentes descritos na literatura.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Portanto, se o profissional de saúde infecta-se mais que a população em geral com MTB, e se em hospitais com o perfil do estudado, circulam mais cepas resistentes e as medidas de controle são precárias, os profissionais de saúde estão de fato expostos a riscos diferenciados e recomendações específicas que contemplem medidas para sua proteção devem ser promulgadas pelos formuladores de políticas públicas.

Associação com apresentar diarreia, desemprego e ocorrência de resistência inicial foi verificada na análise bivariada, não se repetindo na análise multivariada, o que pode apontar para que estas sejam variáveis confundidoras. Estes achados, portanto, devem ser melhor caracterizados, em estudos com número amostral maior.

Outro aspecto a ser destacado é que não houve associação significativa do desenvolvimento de resistência com infecção pelo HIV, apesar de 28,85% dos pacientes com HIV/AIDS apresentarem cepas resistentes. Este achado vai ao encontro de outro de estudo realizado em hospital do Rio de Janeiro que apresenta o mesmo perfil do HUPE, não seguindo também, uma tendência descrita na literatura internacional.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Por outro lado, pode ser associado ao fato de que em acompanhamento por TB multidroga-resistente, no Estado do Rio de Janeiro, a quantidade de pacientes co-infectados com HIV é significativamente menor do que de não infectados.⁽¹⁶⁾ A possibilidade desta associação deve ainda ser objeto de novas análises, pois os dados referentes à co-infecção TB-HIV e o perfil

de sensibilidade são precários, como fica demonstrado em recente análise de óbitos por TB ocorridas em unidades hospitalares do Estado do Rio de Janeiro (baixa solicitação de culturas para micobactéria, testes de sensibilidade e exames anti-HIV para pacientes que evoluíram para o óbito)²⁶ e porque não houve investigação desta associação no mais recente inquérito nacional.⁽⁷⁾

Outro aspecto que merece preocupação refere-se ao relato de Salles *et al.*, que observaram uma elevada taxa de abandono de tratamento anti-TB (26%) entre pacientes atendidos num hospital geral que não dispunha de um programa de controle de TB instalado, pois, nestes locais, é maior a probabilidade de se encontrar pacientes portadores de TB resistente.⁽²⁷⁾

Em revisão, McGowan Jr⁽²⁸⁾ chama a atenção ao fato de que a importância dada à tuberculose nosocomial é um reflexo do aumento do número de casos na comunidade. O problema hospitalar, portanto, não pode ser desvinculado da realidade epidemiológica da TB na comunidade. O impacto da TB e as medidas de controle desta enfermidade em nível hospitalar devem ser considerados prioritários, principalmente nas regiões em que se evidencia um aumento do número total de casos, elevadas taxas de abandono e aumento de detecção de cepas resistentes. Além disso, este aumento está nitidamente relacionado aos grupos populacionais que necessitam com maior frequência de hospitalização, como pacientes com AIDS e outras doenças debilitantes.⁽²⁸⁾

A falta de instituição de medidas de biossegurança adequadas para diminuir os riscos de infecção tuberculosa em ambiente hospitalar, associada à presença de cepas resistentes, transforma o hospital em um lugar em que, não somente o achado, mas, também, a disseminação de cepas resistentes podem ocorrer com maior frequência. Assim, profissionais de saúde e pacientes estariam expostos não somente à infecção pelo MTB, mas, também, à infecção por cepas resistentes.

Num hospital geral as recomendações para o controle da TB incluem: criação de comissão especial responsável pelo controle; plano de ação revisado periodicamente; identificação, avaliação e tratamento precoce de pacientes com tuberculose em atividade; controle ambiental; proteção

respiratória; e educação continuada e integração com órgãos de saúde pública.⁽²²⁾

Blumberg *et al.* analisaram a efetividade da introdução dessas medidas em ambiente hospitalar em Atlanta, Georgia (EUA).⁽²⁹⁾ Confirmaram sua efetividade através da verificação da diminuição do número de casos ocorridos em pessoas expostas, e da quantidade de viragem de PPD entre profissionais de saúde. Os autores sugerem ainda que as medidas administrativas teriam o papel mais importante nesta efetividade, devendo, portanto, corresponder às primeiras modificações implantadas quando da implantação de medidas de controle.

Muzzy de Souza *et al.*, em estudo de 1.996, referem a identificação de hospitais gerais como ambientes de alto risco para transmissão de TB.²⁹ Segundo estes autores, os hospitais de maior risco seriam: os que atendem mais de 50 casos de TB/ano; aqueles que são referência para tratamento de imunossuprimidos infectados, ou não, pelo HIV; aqueles com elevada prevalência de profissionais de saúde com idade inferior a 29 anos; os que têm função de ensino, com alunos de graduação e pós-graduação; os que promovem procedimentos diagnósticos e terapêuticos, como broncoscopia, intubação oro-traqueal e indução de escarro; e aqueles que não têm programa de controle de TB e medidas de biossegurança.

Finalmente, devemos levar em consideração as limitações de um tipo de estudo como este, que se restringe a uma unidade de saúde com suas especificidades, inclusive temporais. No entanto, estes resultados apontam para achados de potencial gravidade, que devem ser investigados em outros locais de perfil semelhante. Além disso, em condições de distribuição de casos, como a existente em grandes centros urbanos com perfil semelhante ao do Rio de Janeiro, hospitais devem ser avaliados quanto à realização de inquéritos de resistência às drogas anti-tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Às equipes do setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Coordenadoria de Controle de Infecção Hospitalar e do Laboratório de Micobactérias do HUPE, e do Laboratório de Pesquisa em HIV da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report, 2003. Geneva: WHO/CDS/TB; 2003. 316 Reprint.
- World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO/Tb; 1997. p.5-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Encerramento dos casos de tuberculose no Brasil 1999 [dados não publicados]. Área Técnica de Pneumologia Sanitária, Banco de Dados. Brasília; 2002.
- Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. Plano estratégico para o controle da tuberculose 2003. Assessoria de Pneumologia Sanitária. [citado em: 03 out 2003]. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/tuberculose/planos.shtml>.
- Vasconcelos G, Dias SMO, Oliveira HMV, Bellizi AL, Kritski AL. Características dos casos de tuberculose nos centros municipais de saúde e hospitais no município do Rio de Janeiro em 1995. J Pneumol. 1996;22:104.
- Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2576-607.
- Natal S. Emergência da resistência às drogas. Bol Pneumol Sanit. 2002;10:57-70.
- Fujiwara PI, Huberman R. Relación entre virus de la inmunodeficiencia humana, Sida y tuberculosis en la Ciudad de Nueva York. Bol Of Sanit Panam. 1994;117:438-52.
- Yew WW, Chau CH. Drug resistant tuberculosis in the 1990s. Eur Respir J. 1995;8:1184-92.
- Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med. 2001;345:189-200.
- Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1900-2000. Bull WHO. 1994;72:213-20.
- Snider Jr DE, Moutagne JR. The neglected global tuberculosis problem: a report of the 1992 world congress on tuberculosis. Trop J Infect Dis. 1994;169:1189-96.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: WHO/Tb; 1997.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med. 1998;338:1641-9.
- Espinal M A, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. N Engl J Med. 2001;344:1294-303.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Banco de dados da TBMR. Rio de Janeiro; 2003.
- Siqueira H, Brito, RC, Davison E. O DOT e o anti DOT no tratamento da tuberculose (TB). In: Congresso Brasileiro de Pneumologia; 2000. Resumos. Gramado: SBP; 2000.
- Secretaria de Estado da Saúde do Rio de Janeiro. Dados não publicados referentes a informações obtidas em laboratórios de referência. Rio de Janeiro; 2003.
- Hofer C, Carvalho ACC, Rubinstein L, et al. Drug resistant tuberculosis in a general hospital - AIDS reference center, Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(4):A806.
- Muzzy de Souza GR, Cravo R, Gianini, AF, et al. Tuberculin skin test conversion among health care workers (HCWs) in a general hospital in Rio de Janeiro, Brazil - preliminary results. J Pneumol. 1996;22(11):98.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. Rio de Janeiro; 1994.
- Brito RC, Zuim R, Guedes RM, et al. Recomendações da Assessoria de Pneumologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro para o controle de tuberculose em hospitais gerais. Pulmão, Rio de Janeiro. 2003;12(3):169-73.
- Easterbrook PJ, Bell J, Hannan M, et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis in a London HIV unit: outbreak investigations and clinical follow-up. In: XI International AIDS Conference; 1996; Vancouver. Abstracts. Vancouver; 1996. We.B.305
- Caggese L, Volonterio A, Orcese C, Penat IV, Astolfi A, Rastrelli M. Human tuberculosis and multidrug-resistance: clinicoepidemiological remarks following a nosocomial outbreak. In: XI International Conference on AIDS; 1996; Vancouver. Abstract Vancouver; 1996. MoC.1600.
- Mellado MJ, M-Fontelos P, Cilleruejo MJ, et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis in HIV infected children (Abstracts). In: XI International AIDS Conference 1996; Vancouver. Vancouver; 1996. MoB.1310.
- Selig L, Cunha A, Gamba C, et al. The study of tuberculosis-attributed deaths as a tool for disease control planning in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7:855-9.
- Salles CPG, Ferreira D, Sá L, et al. Default rate to tuberculosis treatment by patients assisted in general hospital reference to AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:318-22.
- Mcgowan Jr JE. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. Clin Infect Dis. 1995;21:489-505.
- Blumberg HM, Watkins DL, Berching JD. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. Ann Intern Med. 1995;122:658-63.