

ROSEMARIE ELIZABETH SABOTA

**TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE NO PARANÁ:  
DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DO PERFIL  
DE SENSIBILIDADE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Dr. Rogério Andrade Mulinari  
Co-orientador: Dr. Rodney Luiz Frare e Silva

CURITIBA  
2000



Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO**

---

## **DECLARAÇÃO**

Declaro, para fins curriculares, que **Rosemarie Elizabeth Sabota** apresentou e defendeu com propriedade a **Dissertação** intitulada: **“Tuberculose Multirresistente no Paraná: Detecção e Avaliação do Perfil de Sensibilidade”** no **Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível – Mestrado**, da **Universidade Federal do Paraná** em **12 de julho de 2.000**.

É concedido nesta data o título de **Mestre em Medicina Interna**

Curitiba, 12 de julho de 2.000.

**Professor Dr. Rogério Andrade Mulinari**  
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da  
Universidade Federal do Paraná.

*A verdade em medicina é um alvo que não podemos alcançar. Aquele que interroga muitos médicos cometerá muitos erros. Tudo o que está escrito nos livros é muito menos que a experiência de um médico que reflete e raciocina.*

*Rhazes (século IX)*

*Ao meu pai,  
Otakar Sabota  
Pela vida e pelo exemplo*

*À minha mãe,  
Stefania Sabota  
Pelo amor e compreensão*

*À minha família,  
Que nunca apresentou qualquer resistência em  
incentivar este trabalho, e sim, uma multi-força para que  
se concretizasse.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao LACEN, especialmente à Dra. Sonia Regina Brockelt coordenadora do setor de bacteriologia e demais funcionários, que gentilmente me acolheram, possibilitando a realização deste estudo.

À Dra. Maria Terezinha Carneiro Leão sugerindo o tema deste estudo, além do incentivo e amizade.

Ao Professor Dr. Lineu Werneck, Professor Titular, Coordenador do Curso de Pós-Graduação de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo constante, presente desde o início do curso de mestrado.

Ao Professor Dr. Rogério Andrade Mulinari pela paciência, dedicação, orientação criteriosa e ensinamentos, colaborando de forma ímpar na elaboração desta tese.

Ao Professor Dr. Rodney Luiz Frare e Silva pelas sugestões e observações recebidas durante a elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Monteiro de Almeida, pelo apoio, amizade e incentivos sempre presentes.

A Alessandro Neri, pela amizade, paciência e incansável disposição no auxílio às questões de informática.

Aos colegas da infectologia do Hospital de Clínicas, pela compreensão, apoio, amizade e incentivo.

À bibliotecária Áurea Maria Costin, pela revisão das referências bibliográficas.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação, responsáveis diretos pela minha formação e pelo interesse despertado na investigação científica.

A todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, para que este trabalho se realizasse.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	4
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	5
3.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE .....	6
3.2 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO .....	7
3.3 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE .....	8
3.4 TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL E NO MUNDO .....	10
3.5 NOVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A TUBERCULOSE.....	11
3.6 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE .....	13
3.7 QUIMIOPROFILAXIA.....	14
3.8 CONCEITO, CAUSAS E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA .....	15
3.9 EPIDEMIOLOGIA DA TBMR .....	18
3.10 TRATAMENTO DA TBMR .....	27
3.11 EPIDEMIOLOGIA DA TBMR E HIV NO BRASIL E NO MUNDO .....	28
<b>4 MÉTODO</b> .....	31
4.1 PERÍODO DE ESTUDO .....	31
4.2 DESENHO GERAL DO ESTUDO .....	31
4.3 CASUÍSTICA .....	31
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	32
4.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS .....	33
4.5.1 Tuberculose confirmada .....	33
4.5.2 HIV Positivo .....	33
4.6 PROTOCOLO .....	34
4.6.1 Baciloscopia .....	34

4.6.2 Cultura .....	34
4.6.3 Identificação .....	35
4.6.4 Teste de Sensibilidade .....	35
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
4.7.1 Distribuição Etária .....	38
4.7.2 Taxa de Resistência .....	38
4.7.3 Análise Descritiva .....	39
4.7.4 Teste de Significância .....	39
4.8 CONTROLE DE QUALIDADE NO TESTE DE SENSIBILIDADE .....	40
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
5.1 CULTURAS .....	41
5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS A POPULAÇÃO DA AMOSTRA ....	42
5.3 MATERIAL E PROCEDÊNCIA .....	44
5.4 IDENTIFICAÇÃO DAS MICOBACTÉRIAS .....	47
5.5 COEXISTÊNCIA COM HIV .....	48
5.6 TAXAS DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS .....	49
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>57</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>73</b>
<b>8 COMENTÁRIOS</b> .....	<b>74</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>91</b>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CRITÉRIOS DE RESISTÊNCIA DA <i>M. tuberculosis</i> ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS.....	36
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE CULTURAS SENSÍVEIS E RESISTENTES.....	42
TABELA 3 - MEDIDAS DE DISPERSÃO DA POPULAÇÃO DA AMOSTRA .....	43
TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO POR GÊNERO DA AMOSTRA SENSÍVEL E RESISTENTE.....	43
TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR FAIXA ETÁRIA DOS CULTIVOS RESISTENTES .....	44
TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR FAIXA ETÁRIA DOS CULTIVOS SENSÍVEIS .....	44
TABELA 7 – CULTURAS RESISTENTES E SENSÍVEIS SEGUNDO MATERIAIS ENVIADOS PARA EXAME .....	45
TABELA 8 – NÚMERO DE CULTURAS SENSÍVEIS SEGUNDO A PROCEDÊNCIA DAS AMOSTRAS .....	46
TABELA 9 – NÚMERO DE CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO A PROCEDÊNCIA DAS AMOSTRAS .....	46
TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DE CULTIVOS SENSÍVEIS SEGUNDO A BACTÉRIA ISOLADA.....	47
TABELA 11 – DISTRIBUIÇÃO DE CULTIVOS RESISTENTES SEGUNDO A BACTÉRIA ISOLADA.....	48

TABELA 12 – NÚMERO DE CULTURAS RESISTENTES E SENSÍVEIS COM COINFEÇÃO HIV E MICOBACTÉRIA .....	48
TABELA 13 – CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RE- SISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1995 .....	49
TABELA 14 - CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RE- SISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1996 .....	50
TABELA 15 – CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RE- SISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1997 .....	51
TABELA 16 – CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RE- SISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1998 .....	52
TABELA 17 – TAXA DE RESISTÊNCIA DAS CULTURAS DE <i>M.</i> <i>tuberculosis</i> ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS ENTRE 1995 E 1998.....	56
TABELA 18 – TAXA DE RESISTÊNCIA ANUAL DO <i>M. tuberculosis</i> E MÉDIA DO QUADRIÊNIO .....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS

TB - tuberculose

TBMR - tuberculose multirresistente

*M. tuberculosis* - *micobacterium tuberculosis*

I - isoniazida

R - rifampicina

S - estreptomicina

P - pirazinamida

E - etambutol

Et - etionamida

K - kanamicina

PAS - ácido paraminossalicílico

$\chi^2$  - Qui quadrado

HIV - vírus da imunodeficiência humana

OMS - Organização Mundial da Saúde

AIDS - síndrome da imunodeficiência adquirida

MR - multirresistência

BAAR - bacilo álcool-ácido-resistente

TR - taxa de resistência

RP - resistência primária

RA - resistência adquirida

## RESUMO

O objetivo do estudo foi analisar a incidência da multirresistência da micobactéria tuberculosa às drogas antituberculosas, no Paraná, de 1995 a 1998, através dos registros das culturas no LACEN-Paraná. Observou-se 270 (69,9%) cultivos sensíveis e 116 (30,1%) resistentes. A média de idade dos pacientes com cultivos resistentes foi de  $40,6 \pm 14,58$  anos e dos sensíveis foi de  $35,71 \pm 13,34$  anos, procedentes predominantemente da região metropolitana de Curitiba. Nas amostras, resistentes e sensíveis, houve tendência à predominância de homens, sem variação estatística significativa. Além do *M. tuberculosis*, foram isoladas nos cultivos resistentes outras micobactérias como *M. avium*, *szulgai*, *smegmatis* e *fortuitum*. Houve menção da coinfeção HIV e micobactéria nas culturas resistentes em 15 casos e nas sensíveis em 29 casos. As taxas médias de resistência (TR) encontradas foram: isoniazida (I) 5,44%, rifampicina (R) 2,85%, estreptomicina (S) 2,33%, pirazinamida (P) 1,29%, IR 4,40%, IS 0,78%, IRS 2,59%, IRP 1,29%, IP 1,55% e 0,26% para as associações IE, IPK, RP, RS, SEt, IPS, IRPS, ISPK. Concluiu-se que já em 1995, no Paraná, existia TBMR (conceito bacteriológico: resistência *in vitro* a I e R e a mais uma das drogas- P, E, Et ou S) e resistência às drogas antituberculosas isoladamente. A taxa para TBMR (resistência às associações IRS, IRP, IRPS) no quadriênio foi de 4,38%, semelhante à citada pela literatura nacional. Pela definição internacional de TBMR (resistência a rifampicina e isoniazida-IR), a taxa de multirresistência se eleva para 9,04%(IR, IRS, IRP, IRPS).

## ABSTRACT

The aim of this study was to analyse the incidence of multiresistant *M. tuberculosis* in the state of Paraná from 1995 to 1998, through the positive culture registry at the LACEN (Curitiba - Paraná). Sensitive isolates were observed in 270 cases (69.9%) and resistant in 116 (30.1%). The mean age of resistant cases was  $40.6 \pm 14.58$  years and of sensitives  $35.71 \pm 13.34$  years. Cases were collected mostly from the metropolitan area of Curitiba. There was a trend of male predominance in both resistant and sensitive isolates. Other species of *Mycobacterium* were isolated in resistant cases, including *M. avium*, *M. szulgai*, *M. smegmatis* and *M. fortuitum*. Coinfection HIV and tuberculosis was observed in 15 cases of resistant isolates and in 29 of sensitive ones. The mean rates of resistance found were: isoniazid (I) 5.44%, rifampin (R) 2.85%, pyrazinamide (P) 1.29%, streptomycin (S) 2.33%, IR 4.40%, IS 0.78%, IRS 2.59%, IRP 1.29%, IP 1.55% and 0.26% for the associations IE\*, IPK\*\*, RP, RS, SEt\*\*\*, IPS, IRPS, ISPK. In conclusion, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and other single resistances were already present by 1995. The mean resistance rate for (MDR-TB) during 1995-1998 and defined in Brazil as resistant *in vitro* to I and R plus one other drug (PSEEt) was 4,38%. On the other hand, through the international definition of MDR-TB, the rate was 9,04%.

\*E: ethambutol      \*\*K: kanamycin      \*\*\*Et: ethionamide

## 1 INTRODUÇÃO

Uma viagem retrospectiva, desde o período pré-histórico até os dias de hoje, permite verificar a presença da tuberculose como um mal indestrutível.

Conforme JUK e FERNANDES (1992) na obra intitulada *A Tísica através dos Tempos*, a qual apresenta o resumo da história da tuberculose, é possível verificar que a tuberculose é uma doença plurimilenar. Pode ser considerada uma enfermidade da civilização humana, que década após década foi se inserindo silenciosamente nas comunidades do mundo inteiro, gerando cifras de mortalidade, expressivamente superiores às encontradas na somatória geral de todas as outras pestes que assolaram a humanidade.

Em meados do século V a.C., Hipócrates se referia à tuberculose como a mais grave e difundida das doenças entre os gregos, acreditando que a mesma era originária de uma perturbação do equilíbrio entre os quatro elementos do universo (água, terra, fogo e ar, ou, em outras palavras, umidade, aridez, calor e frio), incorrendo num processo de destilação proveniente do cérebro que através das narinas e da traquéia atingia os pulmões, nos quais, passava a provocar ulcerações contínuas, culminando com a destruição e queima dos tecidos (JUK e FERNANDES, 1992).

Sete séculos mais tarde, Galeno pensou na tuberculose como uma doença transmissível. Já Geroslamo, biólogo erudito de Verona (1478-1553), em sua obra *De Contagione et Contagiosis Morbis* descreveu a causa da doença como sendo:

“um elemento infeccioso que se aloja nos corpos sólidos, com uma tenacidade verdadeiramente impressionante, e durante longo tempo, partículas deste ‘vírus’ resistem nos materiais em que se aderem” ( JUK e FERNANDES, 1992).

Keats, Poe, Laurence, Dostoievski, Gorki, Tchekhov, Rousseau, Spinoza, Voltaire, Modigliani, Gaugin, Kafka, Chopin, Paganini, Mozart, Molière, Calvino e Stevenson foram alguns dos seus ilustres hospedeiros que tiveram nesta última relação expoliativa, um estímulo a mais na confecção de suas obras. Algo assim: “ a tuberculose ceifando a vida e a obra semeando-se na eternidade” (JUK E FERNANDES, 1992).

Os dados da tuberculose nas Américas, reforçam a intimidade da doença com as condições sócio-econômicas das populações, ainda que se leve em conta as falhas de informações dos diversos países. Em 1973, quando se deu início a unificação do Sistema de Informação no Brasil, foram notificados 45655 casos novos de todas as formas de tuberculose, sempre com um crescente aumento nos anos subsequentes (BRASIL. Ministério da Saúde, 1992).

No Brasil, em 1996, foram notificados 85869 casos novos de doença, sendo que os estados que mais notificaram foram São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia e Minas Gerais (KRITSKI, 1999).

No município do Rio de Janeiro, em 1995, foram notificados 9487 casos novos de tuberculose, sendo 7684 na forma pulmonar e 1803 na extrapulmonar, constituindo a maior taxa nacional de incidência :160/100000 para todas as formas e 58,2/100000 para as bacilíferas (BRASIL, Ministério da Saúde, 1995).

A história da tuberculose em Curitiba não foi diferente da ocorrida em outros continentes, apresentando o mesmo curso lento. Chegou a ocupar o primeiro lugar como causa de óbito no município entre 1876 a 1879 (REIS, 1898).

O surgimento do vírus da imunodeficiência humana adquirida (vírus HIV) na década de 80, destituiu a crença da erradicação da tuberculose, trazendo sua eclosão de forma espantosa. Retornou como um grave problema de saúde pública, principalmente pela sua associação com a pobreza, às aglomerações urbanas e à desnutrição, incorrendo em milhões de óbitos anualmente (KOCHI, 1991).

A tuberculose multirresistente (TBMR) é definida como resistente pelo menos à isoniazida e à rifampicina e atingiu níveis críticos em muitas áreas dos Estados Unidos, bem como em todo o mundo ( COHN *et al.*, 1997). Associou-se a altas taxas de morbi-mortalidade, a períodos prolongados de quimioterapia de alto custo, além de medidas enérgicas para a aderência do paciente à terapêutica (GOBLE *et al.*, 1993).

Dentre os fatores que contribuíram para a recente eclosão e disseminação da TBMR, consideram-se o aumento do número de pacientes co-infectados com o vírus HIV, o controle ineficaz da infecção, a demora laboratorial quanto à identificação da micobactéria e do teste de sensibilidade, além de falhas no processo diagnóstico de pacientes infectados (JACOBS, 1994).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Analisar a incidência da multirresistência da micobactéria tuberculosa às drogas antituberculosas no Paraná de 1995 a 1998.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

2.2.1 Verificar a resistência da micobactéria tuberculosa às drogas antituberculosas.

2.2.2 Avaliar a variação do número de culturas resistentes de 1995 a 1998.

2.2.3 Verificar a existência de outras micobactérias resistentes neste período.

2.2.4 Avaliar o comportamento da micobactéria tuberculosa ao Esquema I de tratamento ano a ano (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida).

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A epidemia global da tuberculose tem sido de difícil controle, sendo um sério problema de saúde pública, principalmente em países emergentes como o Brasil. Apesar de todo o avanço tecnológico existente, não foi possível controlá-la. Destacam-se como fatores causais os bolsões de pobreza, a epidemia de AIDS e a deterioração dos serviços de saúde (RAVIGLIONE, SNIDER e KOCHI, 1995).

O aumento do número de casos de tuberculose ocorreu, segundo registros do Ministério da Saúde (1995), em decorrência da integração com a epidemia da AIDS, possibilitando o aparecimento de cepas resistentes às drogas usuais. Recentemente, taxas elevadas de TBMR primária foram identificadas em Buenos Aires (25%), Rio de Janeiro (7%) e Florianópolis (20%), principalmente em hospitais gerais, referência para AIDS em centros urbanos (KRITSKI, 1998). A redução do problema somente seria possível com um programa efetivo de diagnóstico e tratamento adequados dos casos bacilíferos.

A tuberculose multirresistente (TBMR) está associada a uma taxa significativamente elevada de morbimortalidade, segundo estudos publicados por BLOCH *et al.* (1994) e GOBLE *et al.* (1993), os quais destacaram a complexidade do controle programado, bem como o manejo individual dos casos, assegurando a aderência do paciente à terapêutica.

### 3.1 HISTÓRICO DA TUBERCULOSE

O início da epidemia da tuberculose nos países europeus, segundo BATES e STEAD (1993), teve início há aproximadamente 400 anos, permanecendo nos séculos XIX e XX e dizimando jovens e idosos.

No início do século XVII, a tuberculose cresceu intensamente e disseminou-se pela Europa Ocidental durante os 200 anos seguintes, sendo que cerca de 25% de todos os óbitos derivaram dela. A epidemia instalou-se na América do Norte durante o período colonial através dos imigrantes europeus que traziam consigo o bacilo. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos atingiu seu apogeu no final do século XVIII e no começo do século XIX. Cerca de um século mais tarde foi encontrada no leste europeu, na Ásia, África e América do Sul, estabilizando-se cerca de 50 a 75 anos após, com um declínio lento devido ao aumento dos indivíduos naturalmente resistentes na população. A taxa de declínio natural na incidência geralmente é de 1 a 2% por ano (DIAMOND, 1992).

A quimioterapia específica antituberculosa teve início na década de 40. GRZYBOWSKI (1991) e MURRAY (1990) enfatizaram a eficácia incompleta dos medicamentos devido ao emprego impróprio e irregular dos mesmos, bem como seu efeito definido sobre a mortalidade e pouco sobre a morbidade da tuberculose no mundo.

Em 1959, o Dr. Runyon descreveu culturas de micobactérias que não *M. tuberculosis*, como *M. kansasii*, *M. scrofulaceun*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. xenopi*, *M. terrae*, *M. gastri*, *M. nonchromogen*, *M. treviali*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. smegmatis*, *M. flavescens* e *M.phei* (TELLIS e PUTNAM, 1980).

As espécies de micobactérias não tuberculosas podem ser isoladas também do meio ambiente (solo, água, etc.), assim deve-se ter cautela em atribuir a elas a responsabilidade pela etiologia da doença. Para tal é necessário que se isole repetida e sucessivamente a espécie em meio de cultura (pelo menos 3 isolamentos), com crescimento superior a 20 colônias ou isolamento a partir de material de lesão fechada (TELLIS, 1980).

### 3.2. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO

A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE relatou que um terço da população mundial já está infectada pelo bacilo (OMS, 1996), sendo a tuberculose responsável pela morte de 170000 crianças a cada ano. Atualmente, é considerada a principal causa de morte por doença infecciosa entre adultos em todo o mundo, superando as mortes devidas à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), malária e outras doenças tropicais juntas. Estima-se que, nesta década, 300 milhões de pessoas serão infectadas pelo bacilo de Koch, dos quais 90 milhões desenvolverão a doença, cuja mortalidade será de 30 milhões. A preocupação em relação ao potencial que assumiu a endemia da tuberculose no mundo é tal, que a OMS, numa declaração inédita, reconheceu ser esta uma condição de *emergência global* em abril de 1993.

O número de casos anuais de tuberculose nos Estados Unidos, relatados por REIDER (1989) e pelo CDC (1992), elevou-se para 26283 em 1991, 18% além dos 22201 casos de 1985. Esse reaparecimento sem precedentes está em grande parte relacionado com a epidemia pelo HIV. Na cidade de Nova Iorque houve um aumento de 143% em onze anos, de 1514 em 1980 para 3682 em

1991. O aumento foi de 55% nos afro-americanos e 77% nos hispânicos entre 1985 e 1990, na faixa etária de vinte e cinco a quarenta e quatro anos.

Surtos de tuberculose entre escolares foram revisados por RAFFALLI *et al.* (1996), BOILEAU *et al.* (1995) e KIMERLING *et al.* (1995), os quais concluíram como fatores causais o diagnóstico tardio do caso índice, associado à exposição prolongada, inadequada ventilação nas salas de aula e superpopulação.

No Brasil, um estudo realizado em 12 capitais relata que em 1995 haviam 90661 novos casos de TB notificados (76573 na forma pulmonar e 14091 extrapulmonar, sendo 45539 com escarro positivo). O sucesso terapêutico ocorreu em 76%, sendo que 14% descontinuaram o tratamento. Devido às condições socioeconômicas precárias, os piores resultados no controle, foram nas grandes cidades (BRASIL. Ministério da Saúde, 1995).

### 3.3 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE

O estabelecimento da infecção tuberculosa conforme descreveram EDWARDS *et al.* (1986) e BARNES *et al.* (1993), depende do número e viabilidade de bacilos versus a atividade microbicida dos macrófagos. Os bacilos viáveis multiplicam-se tanto dentro dos macrófagos quanto extracelularmente, sendo transportados através dos vasos linfáticos para os linfonodos mediastinais, bem como para a corrente sangüínea, onde semeiam as outras partes do organismo.

Alguns macrófagos que ingerem os bacilos da tuberculose, processam antígenos micobacterianos e os apresentam aos linfócitos T, os quais por sua

vez, liberam linfocinas, quimio-atraentes, e fatores de crescimento para outros linfócitos e macrófagos.

O interferon gama é uma importante linfocina que ativa os macrófagos, levando-os a ingerirem e destruírem a micobactéria de forma mais eficaz. Neste ponto, o hospedeiro criou uma resposta imune mediada pela células, e uma resposta de hipersensibilidade tipo retardada aos antígenos do *M. tuberculosis*, sendo manifestada clinicamente pelo desenvolvimento do teste cutâneo tuberculínico positivo, ou PPD positivo, que é o derivado proteico purificado, preparado de culturas de *M. tuberculosis* esterilizadas pelo calor (FLESCH *et al.*, 1988).

A patogênese da tuberculose pulmonar e os mecanismos de imunidade, são descritos por STYBLO, 1991 e DANNEMBERG, 1989, destacando que as defesas imunes são eficazes em aproximadamente 90% das pessoas imunocompetentes e a doença tuberculosa não se desenvolve. A imunidade mediada pelas células é ineficaz em 5% das pessoas infectadas, resultando em doença dentro de um ano de infecção. Em outros 5% ela se desenvolve posteriormente na vida, quando as defesas imunes celulares atenuam-se com a idade ou devido a outros processos imunossupressores.

Especificamente nos pacientes infectados pelo vírus HIV onde existe depleção e disfunção progressiva dos linfócitos T CD4 os estudos de DALEY *et al.* (1992), mostraram que a função dos macrófagos também está anormal, juntamente com a falta de fatores de ativação dos macrófagos que são produzidos pelas células CD4. Esses itens facilitam o desenvolvimento de tuberculose extrapulmonar e aumentam a probabilidade de reativação de infecção tuberculosa prévia.

### 3.4 TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL E NO MUNDO

A tuberculose é frequentemente a primeira manifestação da infecção pelo vírus HIV (BARNES *et al.*, 1991). Segundo estudos de KRAMER *et al.* (1990), o sangue foi a única fonte extrapulmonar de *M. tuberculosis* em 19% dos casos de pacientes coinfectados. Geralmente a via gastrointestinal é a porta de entrada do bacilo tuberculoso, sendo que os esfregaços de fezes neste caso são comumente positivos, enquanto que a baciloscopia de escarro apresenta-se negativa (HORSBURGH, 1991).

Trinta e sete por cento das pessoas infectadas pelo vírus HIV que entram em contato com pacientes portadores de tuberculose, desenvolvem a doença dentro de 5 meses. O risco de reativação da tuberculose, em pacientes infectados pelo vírus HIV é de 8 a 10% por ano ( NARAIN *et al.*, 1992).

Em estudo de coorte realizado em doze capitais brasileiras pela Coordenação do Programa Nacional de Pneumologia Sanitária (CPNPS) mostrou que em 1992, dos 2054 portadores de tuberculose apenas 179 (9%) tinham resultado de sorologia para HIV, sendo 81 (4%) AHIV positivos. A taxa de abandono entre os 1858 pacientes submetidos a tratamento por seis meses, foi de 28%, sendo que na região sudeste, área de maior índice de co-infecção TB/HIV, os índices foram mais alarmantes.

No município do Rio de Janeiro foram notificados 9487 casos novos em 1995 (7684 na forma pulmonar, sendo 3381 na forma bacilífera e 1803 na forma extrapulmonar), constituindo a maior taxa nacional de incidência: 160/100000 para todas as formas e 58,2/100000 para as bacilíferas. Os casos notificados nos 23 centros de saúde (6369, 67%) apresentaram uma taxa de coinfecção TB /HIV-

AIDS de 10%. Por outro lado, foi o número elevado de casos atendidos em 15 unidades hospitalares (3.118 casos, 33% do total), mostraram elevada taxa de infecção pelo HIV, 25% em média (BRASIL. Ministério da Saúde, 1995; KRITSKI,1999).

Em Curitiba, em 1994, nove (7,7%) dos cento e dezesseis pacientes incluídos em estudo , eram portadores do vírus HIV. Apenas uma das cepas do bacilo da tuberculose isoladas era resistentes à isoniazida, outra à estreptomicina e uma à isoniazida e estreptomicina (NAKATAMI, 1994).

### 3.5 NOVOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A TUBERCULOSE

Novas metodologias de diagnóstico foram descritas, como a indução do escarro (por nebulização com solução salina hipertônica), em circunstâncias em que o material é escasso; as técnicas de digestão do escarro para melhorar a pesquisa direta do bacilo, e a centrifugação do escarro previamente à execução das lâminas, utilizando-se o microscópio óptico para detecção do bacilo por imunofluorescência, proporcionando maior rapidez na leitura, com sensibilidade e especificidade semelhantes ao método convencional e a um custo muito menor que o microscópio de fluorescência (SACEANU *et al.*, 1993).

Também HEIFETS (1986), descreveu os métodos que aceleram o resultado da cultura dos materiais, porém, mais caros que o tradicional Lowstein Jensen (LJ). Entre eles, o sistema de leitura radiométrica (BACTEC), que se baseia na detecção indireta do crescimento do bacilo através da produção de CO<sub>2</sub> marcado com isótopos de carbono. Fornece o resultado em no máximo quinze dias, tem como vantagem adicional o resultado do teste de sensibilidade no

mesmo tempo e pode ainda ser utilizado para hemoculturas. Uma variação do BACTEC é o sistema automatizado com registro de produção de CO<sub>2</sub> através do sensor óptico.

Um teste sanguíneo recente para a tuberculose infecção latente baseado na detecção do interferon gama foi descrito recentemente (STREETON, 1998). O sorodiagnóstico baseado na combinação de antígenos micobacterianos purificados estão ainda em estudo (LYASHCHENKO, 1998; SAMANICH, 1998).

Há ainda os sistemas de detecção de consumo de oxigênio em tubos de cultura em que haja crescimento bacteriano, destacando-se o sistema automatizado de registro gráfico (ESP SYSTEM-DIFCO) que pode monitorar constantemente um tubo de cultura, detectando crescimento de forma bastante precoce. O MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) utiliza o meio 7H9 modificado, que detecta consumo de O<sub>2</sub> baseando-se na emissão de luminescências no meio durante o crescimento da micobactéria. Este método não necessita de sistemas automatizados para detecção do resultado, podendo ser utilizado também para determinação do perfil de sensibilidade do bacilo. Pode detectar o crescimento do bacilo em 12,5 dias e determinar a sensibilidade em 5 dias ( PALACI *et al.*, 1996).

Finalmente, o diagnóstico baseado nas técnicas de biologia molecular é caro e seus resultados apresentam uma variabilidade muito grande na aplicação em espécimes clínicos ( ROSEMBERG, 1993).

O método PCR faz a detecção direta da micobactéria ou dos seus componentes, sendo que sua especificidade é relatada entre 95% - 100% e a sensibilidade de 84% a 91%. Pode detectar e identificar *M. tuberculosis* diretamente de espécimes clínicos, biópsia tecidual, líquido e aspirado gástrico,

identificando as espécies em aproximadamente 48 horas. No entanto, sua utilidade clínica ainda não foi demonstrada, pois é de muito fácil contaminação, gerando conseqüentemente resultados falso-positivos (KRITSKI *et al.*, 1997).

### 3.6 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Os esquemas de tratamento da tuberculose, preconizados pelo Ministério da Saúde (1995) são: a) esquema I para os casos sem tratamento anterior, b) o esquema IR para aqueles com tratamento anterior recidivante do esquema I ou retorno após abandono do esquema I, c) esquema II para meningite tuberculosa e d) esquema III para falências dos esquemas I ou IR.

O esquema I é composto de isoniazida (I) na dose de 5 a 10 mg/Kg/dia até 400 mg/dia de dose máxima; rifampicina (R) na dose de 10mg/Kg/dia até no máximo 600 mg/dia; pirazinamida (P) na dose de 35 mg/kg/dia até no máximo 2000 mg/dia por 2 meses, seguidos de mais 4 meses com apenas rifampicina e isoniazida. Este esquema também pode ser descrito como RIP.

O esquema IR acrescenta o etambutol (E) 25 mg/Kg/dia até uma dose máxima de 1200 mg/dia, junto com a isoniazida, rifampicina e pirazinamida nos primeiros 2 meses e a mantém junto com a isoniazida e rifampicina por mais 4 meses. Este esquema é igualmente conhecido por RIPE ou 2RIPE/ 4RIE, utilizado também em casos de recidiva após a cura e para aqueles que retornaram positivos após o abandono.

O esquema II consta de isoniazida (I), rifampicina (R) e Pirazinamida (P) por 2 meses e mais 7 meses de Rifampicina (R) e Isoniazida (I), utilizado para tratamento da meningite tuberculosa.

O esquema III é composto por estreptomicina (S) 20 mg/Kg/dia até no máximo 1000 mg/dia, etionamida (Et) 12 mg/Kg/dia até no máximo 750 mg/dia, etambutol (E) 25 mg/Kg/dia até a dose máxima de 1200 mg/dia e pirazinamida (P) 35 mg/Kg/dia até no máximo 2000 mg/dia por 3 meses e depois, por mais 9 meses, apenas etionamida e etambutol. Este esquema pode ser referido como 3SPEEt/ 9EEt, utilizado em casos de falência aos regimes de primeira linha.

### 3.7. QUIMIOPROFILAXIA

A Organização Mundial da Saúde propõe que a quimioprofilaxia seja considerada prioritária em regiões de elevada prevalência da co-infecção *M. tuberculosis* e HIV, onde programas de controle da tuberculose apresentem taxas de cura com esquema encurtado superiores a 85%. Em tais situações, a quimioprofilaxia antituberculosa é recomendada para todas as pessoas infectadas pelo HIV e reatores ao teste, porém, não existe qualquer intervenção terapêutica preventiva comprovadamente eficaz para pessoas expostas a germes resistentes à rifampicina e à isoniazida (I CONSENSO brasileiro de tuberculose-1997).

No Brasil, o Programa de Controle da Tuberculose (1992) recomendou a profilaxia para os grupos que apresentam o maior risco de adoecimento e complicação da doença, que são: os recém-nascidos comunicantes de bacilíferos e os menores de 5 anos comunicantes de bacilíferos, reatores ao PPD assintomáticos, com radiografia de tórax normal, não vacinados com BCG (BRASIL. Ministério da Saúde, 1992).

A isoniazida é reconhecida como a droga de escolha universalmente indicada para a terapia preventiva da tuberculose (PAPE *et al.*, 1993).

### 3.8 CONCEITO, CAUSAS E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A *resistência natural* às drogas anti-tuberculosas é uma condição geneticamente determinada e independente de uma exposição prévia à droga. Deste modo, em uma população de 1 bilhão ( $10^9$ ) de bacilos haverá cerca de 10 mil ( $10^4$ ) naturalmente resistentes à isoniazida,  $10^7$  à rifampicina,  $10^5$  ao etambutol,  $10^4$  à estreptomicina,  $10^3$  à etionamida e  $10^3$  à pirazinamida (BRASIL. Ministério da Saúde, 1992).

Nos anos 50, logo após a introdução da estreptomicina, do ácido paraminossalicílico (PAS) e da isoniazida, tornou-se evidente que a resistência bacteriana de ocorrência natural a pelo menos um desses medicamentos ocorria em 1 a 2% dos casos (ISEMAN, 1989),

A utilização incorreta das drogas, ou de apenas uma droga (monoterapia) é a responsável pela seleção e multiplicação de germes resistentes a esta droga. Isto é denominado de *resistência medicamentosa secundária ou adquirida (RA)*. Nos casos em que indivíduos sadios venham a se infectar de germes com resistência medicamentosa adquirida, portanto resistentes a drogas que o paciente ainda não foi exposto, ocorre o fenômeno denominado de *resistência medicamentosa primária (RP)*. Para se evitar o surgimento de resistência bacteriana adquirida deve-se empregar associadamente mais de uma droga no início do tratamento, de modo a impedir o aparecimento de mutantes resistentes (CONTROLE da Tuberculose, 1992).

Uma cavidade tuberculosa com 2 cm de diâmetro no momento do diagnóstico pode albergar até 10 bilhões de bacilos ( $10^{10}$ ). Assim,  $10^4$  bacilos seriam resistentes à isoniazida e outros tantos à estreptomicina. A associação de

drogas antituberculosas tem o objetivo de evitar a emergência da resistência adquirida. Como exemplo, a associação de isoniazida e estreptomicina destruirá os mutantes geneticamente resistentes à estreptomicina, ao contrário, os mutantes geneticamente resistentes à isoniazida, serão destruídos pela estreptomicina. (CONTROLE da Tuberculose,1992).

Nos países onde a tuberculose está sob controle, a resistência primária não ultrapassa 5%. No Brasil, a taxa média observada desde a década de 60 sempre foi superior a 10% e no período de 1986 a 1988 foi de 15%. O acréscimo está relacionado a aderência ao tratamento, onde se observa que grupos menos cooperantes tem taxa de resistência maior (BARRETO e MARTINS, 1988),

Os mecanismos de resistência parecem estar codificados em genes dentro dos cromossomos bacterianos, porém os mecanismos para a resistência às diferentes classes de drogas não parecem estar ligados geneticamente (JACOBS, 1994). Esta observação justifica a eficácia da combinação quimioterápica na tuberculose. O mecanismo de resistência da micobactéria à isoniazida não está totalmente definido. No entanto, sabe-se que é dependente da atividade da catalase-peroxidase. Recentemente, foi identificado e clonado um gene (*kat G*) que codifica a atividade da enzima. Este gene é capaz de restaurar a sensibilidade à isoniazida em cepa de *M. smegmatis* resistente (JACOBS, 1994).

ZHANG *et al.* (1992), documentaram uma completa deleção do **kat G** em um subgrupo de cepas de *M. tuberculosis* resistentes à isoniazida, afetando os níveis da enzima e podendo ser a responsável pelos graus de resistência. Existem descrições de outros mecanismos de resistência ligados ao gene **inh A**. Assim, se as alterações no **inh A** e no **kat G** explicam a maioria das cepas

resistentes à isoniazida, então um teste diagnóstico rápido envolvendo a reação da cadeia da ligase ou da polimerase poderão ser desenvolvidos em breve.

A resistência à rifampicina pode estar ligada à mutação do RNA polimerase, da alteração da permeabilidade da parede celular e a mutações genéticas. Uma mutação no gene da sub-unidade beta da RNA polimerase, **rpoB**, induz a resistência à rifampicina em *M. leprae* (HONORE e COLE, 1993; MUSSER *et al.*, 1995; GOYAL *et al.*, 1997).

A resistência medicamentosa do *M. tuberculosis* é causada por mutações cromossômicas randômicas. Os locais de resistência para cada medicamento não estão ligados, existindo uma certa proteção de mutantes resistentes em todas as populações de bacilos tuberculosos sensíveis. O crescimento desses mutantes não é afetado de maneira significativa pela concentração crítica de um medicamento anti-tuberculoso eficiente (DAVID, 1970; ISEMAN e MADSEN, 1989). Segundo DAVID (1970) uma mutação conferindo resistência à isoniazida e rifampicina ocorre com uma frequência estimada de aproximadamente  $3 \times 10^{-8}$  e  $2 \times 10^{-10}$  mutações por geração de bactéria, respectivamente. A terapia com estas 2 drogas está baseada no fato que a probabilidade de mutação simultânea para resistência é baixa.

O conceito de multirresistência no Brasil difere do internacional (FIUZA *et al.*, 1993). A TBMR reconhecida internacionalmente refere-se a cepas de bacilos da tuberculose basicamente resistentes à rifampicina e à isoniazida (JACOBS, 1994). No Brasil, o termo era aplicado até 1997 para aquelas cepas que tem resistência à rifampicina, isoniazida, estreptomicina e também ao etambutol, conceito este reconhecido pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose de 1993.

O I Consenso Brasileiro de Tuberculose em 1997 propôs que a tradução literal para a língua brasileira do termo MDR-TB seria: *tuberculose resistente a múltiplas drogas*. Porém na prática, o conceito de TBMR é ambíguo. O conceito operacional é por falência aos dois esquemas (EI e/ou EIR). E por definição bacteriológica é pela resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida e a mais uma das drogas componentes dos esquemas EI e EIII. Assim, a falência dos esquemas I, IR, e II, chamada “operacional”, não configura, isoladamente, TB multirresistente às drogas.

### 3.9 EPIDEMIOLOGIA DA TBMR

Os dois fatores de risco mais importantes para a TBMR são o tratamento anterior e a alta prevalência de tuberculose no país, bem como a convivência de pessoas soropositivas com desabrigados e usuários de drogas injetáveis (DEPALO *et al.*, 1991; FRIEDEN *et al.*, 1993; PABLOS-MÉNDEZ *et al.*, 1990). Outros fatores importantes são os cortes nas verbas dos programas de controle da tuberculose, resultando em menor supervisão do tratamento de casos ativos e levando ao desenvolvimento de resistência por terapia incompleta, e o abandono do tratamento (BRUDNEY e DOBKIN, 1991).

Estudos norte americanos não randomizados realizados em hospitais, sanatórios, departamentos de saúde, laboratórios municipais e estaduais, utilizando diferentes metodologias, revelaram as taxas nacionais de resistência primária de 3,5%, 6,9% e 9,0% nos períodos de 1961 a 1968, 1975 a 1982 e 1982 a 1986, respectivamente (DOSTER *et al.*, 1976; KOPANOFF *et al.*, 1978; SNIDER *et al.*, 1991). Simultaneamente a estas taxas nacionais relativamente baixas de

RP, algumas regiões mostraram uma grande diferença epidemiológica. Como exemplo, um hospital no sul da Califórnia, de 1969 a 1984, mostrou taxa global de RP de 23% e de RA de 59% (BEN-DOV e MASON, 1987).

Num estudo realizado na Califórnia, de agosto de 1993 a agosto de 1994, através do Centro de Controle de Tuberculose de Los Angeles, mostrou-se o erro diagnóstico de TBMR pulmonar em nove (13%) de setenta pacientes. As causas do erro foram: micobactéria resistente de uma lesão antiga de tuberculose; paciente virgem de tratamento, cujo diagnóstico foi anterior à terapia; contaminação com Complexo *Micobacterium avium*; contaminação cruzada; erro de classificação de espécie, sendo que em 4 casos houve sucesso terapêutico usando drogas para as quais a micobactéria era resistente. Em dois casos houve discrepância do teste de sensibilidade em novas amostras de escarro, e em três casos não se evidenciou clinicamente tuberculose. Esses casos enfatizam os erros diagnósticos, que podem ocorrer com os resultados do teste de sensibilidade, que não são correlacionados com dados clínicos, incluindo outros resultados laboratoriais. A sensibilidade sozinha não é suficiente para ditar o tratamento, sendo necessária uma correlação clínica cuidadosa ao se fazer o diagnóstico de TBMR. A conclusão foi a necessidade de uma padronização e um controle de qualidade nos métodos laboratoriais (NITTA *et al.*, 1996).

O sucesso do programa de terapêutica supervisionada realizada de 1991 a 1994 em Nova Iorque mostrou diminuição dos casos de tuberculose bem como das taxas de RP de 22% para 13%, e casos de TBMR de 19% para 13% (FUJIWARA *et al.*, 1997).

Assim, a TBMR pode ser considerada como um fenômeno iatrogênico, como afirmam JACOBS (1994) e ELLNER (1995), pois além dos fatores já citados

anteriormente, pode-se acrescentar o treinamento inadequado dos trabalhadores da área da saúde, a deterioração dos serviços de saúde, a pobreza da população e a epidemia de HIV, bem como a inexistência de drogas efetivamente ativas para combatê-la.

JACOBS (1994) afirmou que não existem evidências de que pacientes com TBMR, portadores ou não de HIV, sejam mais ou menos propensos a transmitir o bacilo do que os pacientes com tuberculose sensível às drogas. Entretanto, o curso dos casos HIV positivos e TBMR é mais fulminante, com mortalidade superior a 80%.

Os padrões de sensibilidade às drogas antituberculosas encontrados em diversos trabalhos são muito variáveis. Um estudo que avaliou cento e setenta e três casos de tuberculose multirresistente, num período de 10 anos em Nova Iorque, mostrou dezessete diferentes padrões de sensibilidade. Trinta e sete por cento dos pacientes apresentavam resistência à associação IR e 26% eram resistentes à associação IR, mas predominantemente a uma das drogas. Trinta e sete por cento eram resistentes à IR e adicionalmente a duas ou mais drogas. As combinações de resistência mais freqüentemente observadas foram: IR (37%), IRS (23%), e IRSE (15%) (PARK *et al.*, 1996).

Num hospital de indigentes na cidade de Nova Iorque, de junho de 1988 a maio de 1989, encontrou-se uma taxa de RP de 22,6% e RA de 49,2%. A incidência de TBMR foi de 17,5% e de resistência a pelo menos um medicamento de 56,6%. No geral, 12,6% das *M. tuberculosis* eram resistentes à isoniazida e à rifampicina (CHAWLA *et al.*, 1992). Por outro lado, o perfil de resistência primária e adquirida nas últimas décadas tem se revelado crescente. Este perfil é o responsável pelo aumento de incidência da TBMR.

Um estudo realizado em Nova Iorque com duzentos e sessenta e sete pacientes com TBMR, de janeiro de 1990 a agosto de 1993, mostrou o seguinte perfil de resistência às drogas antituberculosas, respectivamente para RP e RA: pirazinamida 55,3%, 31,6%; etionamida: 53,95 e 15,0%; capreomicina 4,9% e 20%; ciprofloxacina e ofloxacina: 0% e 23%; cycloserina 1% e 1,6%; kanamicina 91,8% e 12,5% e para o PAS 0,8% e 0%. O perfil de resistência a cada droga apresenta extremos de variabilidade (FRIEDEN *et al.*, 1993).

Na Itália de 1990 a 1992 a resistência a uma ou mais drogas foi detectada em 26% dos pacientes com tuberculose, sendo que a resistência à estreptomicina foi a mais comum (18,4%), seguida da isoniazida (10,3%) e rifampicina (7,9%). A resistência a ambas, isoniazida e rifampicina foi observada em 5,7%. (GIRARDI *et al.*, 1996).

Vários países da América Latina fizeram estudos para conhecer a prevalência da resistência primária e adquirida entre 1994 e 1997, seguindo os delineamentos da OMS e da União Internacional contra a Tuberculose (UICTER). As porcentagens de TBMR primária (em pacientes sem tratamento prévio), variaram entre inexistentes a muito baixas nos seguintes países: Uruguai, Chile e Cuba e maiores ou iguais a 4% na República Dominicana e na Argentina. Nos mesmos grupos de países, as porcentagens de pacientes já tratados que apresentaram isolamento de bacilos MR (MR adquirida) variou de 4 a 22% (KANTOR *et al.*, 1998).

No México de oitenta e quatro pacientes com tuberculose, 30% apresentou resistência. Em 17% houve resistência a duas drogas, sendo 64% à isoniazida e rifampicina. A taxa de resistência global foi: isoniazida 24%, rifampicina 19%, estreptomicina 12%, etambutol 10%, PAS 9%, etionamida 7% e kanamicina 6%. A

taxa de resistência primária foi: isoniazida 9%, rifampicina 6%, estreptomicina 2%, etambutol 2%, PAS 6% e multirresistentes 6%. A de resistência secundária foi: isoniazida 44%, rifampicina 35%, estreptomicina 24%, etambutol 19%, PAS 12% e multirresistência 35% (OSORNIO *et al.*, 1995). Ainda no México, em oitocentos e dezesseis pacientes com TB, foi encontrada resistência primária em 12%, adquirida em 50%, e 6% de TBMR (BERMUDEZ *et al.*, 1988).

No Chile as cifras de TBMR encontradas foram de 4,9% em 1995 e 3,5% em 1994; em tudo semelhantes às taxas obtidas em 1985-1988 e 1991. Em cepas provenientes de controle de tratamento as taxas de TBMR encontradas foram de 26,8% e 25,3% (VALENZUELA e PIFFARDI, 1995).

No Brasil avaliaram-se setenta pacientes prospectivamente de 1993 a 1994 com encontro de resistência a duas drogas em 28,6%, a três em 51,4% e a quatro 20%. O fator preditor de risco para a TBMR mais frequentemente observado foi o abandono (54,3%), seguido de recidiva após a cura com o EI de tratamento e falência no retratamento de 14,3%. A multirresistência adquirida foi de 80% e a primária de 8,6% (SEISENCENTO *et al.*, 1997).

Na cidade de São Paulo a taxa de resistência inicial à associação IR foi de 11% entre 1992 e 1994, enquanto a resistência adquirida às demais drogas de 33%. No entanto, em estudo realizado no Rio de Janeiro de 1993 a 1994 e de 1996 a 1997, ao se analisar 331 cepas de *M. tuberculosis*, a resistência a duas ou mais drogas foi respectivamente de 5,5 e 7,4%. (FANDINHO *et al.*, 1994; KRITSKI, 1999).

Em Curitiba, de 1993 a 1994, a avaliação de cinquenta e oito cepas do bacilo da tuberculose isolados dos pacientes não expostos previamente a drogas antibuberculosas, aproximadamente 40% eram resistentes a uma ou mais drogas,

sendo 12,06% à isoniazida e 3,44% à rifampicina. Em relação à resistência adquirida, 55,88% das cepas testadas exibiram resistência, sendo 27,9% para isoniazida e 6,97% à estreptomicina. (NAKATAMI, 1994).

Uma coletânea sobre a situação mundial da TBMR foi realizada por COHN *et al.* (1997), que revisou e tabulou sessenta e três estudos de resistência às drogas antituberculosas de 1985 a 1994 (Quadros 1 - 6).

As taxas de resistência, independentemente se primária ou adquirida, apresentaram crescimento a todas as drogas individualmente. As taxas de resistência primária à isoniazida, administrada como única droga, subiram de 0 para 16,9%; à estreptomicina de 0,1% para 23,5%; à rifampicina de 0 para 3,0%, e ao etambutol de 0 para 4,2%. As taxas de resistência adquirida para estes agentes foram mais altas do que as de resistência primária. As taxas de RA variaram entre 4,0% e 53,7% para a isoniazida; para estreptomicina 0 a 19,4%, rifampicina 0 a 14,5%, e para o etambutol 0 a 13,7%. As maiores taxas de multirresistência foram reportadas no Nepal (48%), Gujarat, Índia (33,8%), Nova Iorque (30,1%), Bolívia (15,3%) e Coreia (14,5%).

QUADRO 1 – SUMÁRIO DOS ESTUDOS DA RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA AFRICA

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas *	IR**		
Algeria	1986-90	1.111	1,3	-	0,9	-	3	-	P	Não
Etiópia	1987	104	1,9	0	1,9	0	3,8	0	P	Não
Kenya	1981-90	6.514	6,8-10,2	0,2	0,8-1,8	-	1,0-2,4	0,1-0	P	Sim
Nairobi	1989-90	255	5,1	-	0,8	-	0,4	-	P	Não
Africa do Sul	1983-84	205	5,4	0	6,8	0	2,0	0	P	Não
	88-89	253	5,5	0,8	5,1	0	2,8	0,4	P	
	78-89	547	14,2	3,7	11,2	2,6	6,8	7,3	A	
	80-88	16.430	14,2	1,8	12,1	2,5	-	-	B	Não
	92-93	3.928	3,8	4,2	-	0,3	-	4,0	A	
Tanzania	90-94	1.642	4,4-2,6	0,20, 0,9	0,6-0	2,8-0	0,9-0,9	0-0,9	P	Sim
Zaire	83-86	102	3,9	0	23,5	0	7,8	0	P	Não
Zambia	93	443	7,4	2,5	3,2	-	2,2	-	P e A	Não

A = adquirida P = primária

## QUADRO 2 – SUMÁRIO DOS ESTUDOS DA RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA ÁSIA

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas*	IR**		
China (Beijina)	78-92	1309	6,6-4,2	0-0,8	4,9-1,7	0,3-0,8	4,1-10,0	0,4-0	P	Sim
Índia (Gujarat)	80-86	570	7,9	0	3,2	2,5	6,0	0	P	Não
Índia (Karnataka)	85-89	880	16,9	1,4	1,5	0	3,5	2,0	P	Não
Índia (Jaipur)	88-91	1009	7,6	1,9	5,2	2,0	2,3	0,9	P	Não
Korea	80-90	396	25-12,6	0-0	4,6-7,1	5,6-1,6	6,5-7,1	0-0	P	Sim
Malasia	84-87	856	4,2	1,0	7,6	1,4	2,0	0	P	Não
Nepal	86-91	160	4,4	0	4,4	0	1,2	2,5	P	Não
Lahore (Paquistão)	88	256	14,7	5,1	17,7	8,7	11,7	1,1	A	Não
Manila (Filipinas)	85	130	11,5	0,8	3,8	10,0	48,5	5,4	P-A	Não
Arabia Saudita (Taif)	86-88	678	0,7	2,6	3,4	0,4	11,5	3,8	P-A	Não
Estambul (Turquia)	92	525	1,0	2,7	12,2	0,6	7,2	3,0	P	Não

A = adquirida P = primária

\*Resistência a 2 ou mais drogas ou todas as combinações, excluindo aquelas a IR

\*\* Resistência à isoniazida e rifampicina ou I e R e outras drogas (MDR-TB)

## QUADRO 3 – SUMÁRIO DOS ESTUDOS COM RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA EUROPA

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas*	IR**		
Bosnia Herzegovina	83-86	7399	4,5-7,6	0-0	0-0,1	0-0	0,6-1,9	1,4-2,3	NS	Não
Sul Inglaterra	84-91	9319	2,1	0,1	1,3	0,01	1,6	0,5	P	Sim
Aquitaine França	85-93	1253	1,7	0	4,0	0,2	1,3	1,4	P-A	Não
Frankfurt Alemanha	80-92	3440	2,6	0,1	1,6	0,03	-	-	P-A	Sim
Budapest Hungria	90-91	287	3,1	0	3,8	0	1,7	1,0	P	Não
Turin Itália	86-87	269	4,1	1,2	4,8	1,5	1,9	3,7	P	Não
Madri Espanha	80-92	470	1,7	0,2	1,3	0,2	1,3	1,9	P-A	Não
Suíça	91-92	1731	3,8	0,3	-	-	4,3	2,3	P-A	Sim
Moscou USSR	78-86	1125	4,0	-	7,9	-	4,5	-	P-A	Não

NS = Não especificado

QUADRO 4 - SUMÁRIO DOS ESTUDOS COM RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA AMÉRICA DO NORTE

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas*	IR**		
Manitoba Canadá	80-89	1086	4,2	1,5	4,1	0,8	2,9	-	P-A	Sim
Haiti	88-89	217	12,2	0	0,9	0	6,5	0,5	P	Não
Porto Rico	87-90	220	8,2	1,8	7,7	0,9	5,9	-	P	Não
Los Angeles	84-86	283	6,7	0,7	6,7	1,8	-	0,7	P	Não
Sta Clara Califórnia	84-86	256	7,18	0,8	3,9	2,3	4,3	2,3	A-P	Não
Nova Iorque	87-91	11.680	4,3	1,3	-	-	2,9	5,7	A-P	Não
			6,5	2,3			2,0	14,3		
USA	1991	2.980	3,2	0,2	2,5	0,4	2,4	3,2	P	Sim
NY City	92-94	325	8,0	0,6	2,2	0,3	3,1	10,8	P	Não

QUADRO 5 - SUMÁRIO DOS ESTUDOS DE RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA OCEANIA

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas*	IR**		
Melbourne Austrália	77-91	170	3,5	0	3,5	-	5,0	0,6	P	Não
Perth/Australia	80-89	485	3,9	-	2,3	-	2,2	1,0	A-P	Não
5 Estados Austrália	88	613	3,1	0,3	3,8	0,8	3,4	1,0	A-P	Sim
5 Estados Austrália	92	606	4,8	0,2	0,3	4,6	2,3	0,5	A-P	Sim

QUADRO 6 - SUMÁRIO DOS ESTUDOS DE RESISTÊNCIA A DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS NA AMÉRICA DO SUL

Localização	Anos	Nº de testes	Resistência						Tipo de resistência	Representatividade da população
			Taxa de resistência a uma única droga				Taxa com múltiplas drogas			
			I	R	S	E	Duas*	IR**		
Argentina	87-92	4.720	1,6	0	5,1	0,2	1,5	0,2	P	Sim
		2.859	4,2	0,7	6,6	0,2	4,1	10,4	A	
Sta Cruz Bolívia	85-88	636	8,6	0,1	2,7	0	4,6	0,9	P	Não
		372	20,4	12,3	3,7	0	2,7	15,3	A	
Brasil	86-88	928	3,0	0	8,2	0,1	3,4	0,4	P	Não
Chile	84-89	3295	1,8	0	5,3	-	1,7	0	P	Sim
			1,6	0,2	4,7		3,6	0,2		
	85-91	378	4,0	1,1	8,2	-	6,8	12,2	A	
Chile	86	1058	1,3	0,1	6,5	-	0,2	0,3	P	Sim
	85	691	4,7	0,9	6,1	-	1,3	7,1	A	
10 Países	86-91	948	2,7	0,4	7,3	0	4,0	0,5	P	Sim

Estes dados, segundo os autores, devem ser analisados com precaução. O método das proporções padronizado para teste de sensibilidade foi usado por muitos, mas não em todos. Além de que, o controle de qualidade entre os diferentes laboratórios variou, possivelmente afetando a acurácia dos resultados. Os dados muitas vezes não foram totalmente representativos da população dos estados ou regiões, apenas 32% dos estudos foram classificados como representativos. Por outro lado, não houve nenhuma distinção entre resistência primária e adquirida em muitos estudos. Apesar dessas limitações, várias observações podem ser derivadas desses estudos.

Um terço dos países pesquisados apresentaram níveis de resistência entre 2% e 14%, sugerindo que já existam países com mil ou mais casos de TBMR. *Zonas vermelhas* de tuberculose incluem a Rússia, Latvia, Estônia, República Dominicana, Argentina e a Costa do Marfim. Em países onde a estratégia de tratamento utilizado é DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course), onde os trabalhadores da área da saúde ou outras pessoas designadas, observam o paciente utilizando a medicação na clínica ou outro local acessível, os índices de resistência são mais baixos, produzindo até 85% de taxas de cura. O Dr. Paull Nunn, chefe da *Tuberculosis Research and Surveillance Unit of the Who Global Programme*, afirmou que: “O bacilo da TBMR pode se disseminar tão facilmente quanto o bacilo da TB comum. Um indivíduo doente com TB, irá infectar entre dez e vinte pessoas a cada ano com uma mesma espécie” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA, 1998).

### 3.10 TRATAMENTO DA TBMR

Não existe uma homogeneidade de estratégia no tratamento da tuberculose resistente, seja a uma ou mais drogas.

Em pacientes resistentes à isoniazida, utilizou-se de seis a nove meses de rifampicina e etambutol, sendo que nos primeiros meses acrescentou-se estreptomicina e pirazinamida, com boa resposta terapêutica (SWAI *et al.*, 1988). Já a *American Thoracic Society* (1994) preconizou para os casos de resistência isolada à isoniazida o tratamento combinado com rifampicina, etambutol e pirazinamida por seis meses, ou alternativamente, rifampicina e etambutol por doze meses, preferencialmente com a inclusão de pirazinamida nos dois primeiros.

Nos casos com resistência isolada à rifampicina sugere-se a associação isoniazida e etambutol por um período de dezoito meses associado ou não a estreptomicina nos primeiros meses. (BROBOWITZ, 1974). A resistência isolada a etambutol, pirazinamida ou estreptomicina tem pouco impacto sobre a eficácia do regime de tratamento. No entanto, a perda da pirazinamida requer o aumento da duração da terapia com isoniazida e rifampicina por mais três meses, num total de nove meses.

ISEMAN (1993) afirma que os casos de TB resistentes a múltiplas drogas (TBMR), devem ser tratados no mínimo com três ou quatro drogas, segundo o espectro de sensibilidade. Recomendou a hospitalização no início da terapêutica para monitorar a toxicidade e a tolerância às drogas.

O tratamento é iniciado com doses pequenas, que gradualmente vão aumentando até a dose ideal em três a dez dias. As concentrações séricas das

drogas devem ser determinadas para otimizar a terapia, já que a farmacocinética de muitos medicamentos antituberculosos não é prevista uniformemente. A medicação oral deve incluir os agentes de primeira linha adicionados a uma fluorquinolona e outro agente de segunda linha (cicloserina, etionamida, ácido para-amino-salicílico, capreomicina, kanamicina, quinolonas, rifamicina, clofazimina, tiacetazona, clavulanato de ampicilina, imipenem ou amicacina) (HOFFNER, 1995; SALOMON *et al.*, 1995; KENNEDY *et al.*, 1996; KOHNO *et al.*, 1992). A duração total do tratamento deve ser de 18 a 24 meses, sendo as drogas injetáveis por quatro a seis meses (ISEMAN, 1993). Considera-se ressecção cirúrgica se a cultura não negativar em seis meses, principalmente em pacientes com resistência a todos os agentes de primeira linha.

O mais importante no manejo da TBMR é a informação sobre a sensibilidade à rifampicina, pois se a ela for resistente, as chances de cura são significativamente diminuídas (ELLNER, 1995).

Nos Estados Unidos, uma análise realizada em 1992, mostrou que o custo da hospitalização por paciente com tuberculose foi de 25000 dólares, enquanto que do paciente com TBMR aproximou-se de 100000 dólares (BLOOM e MURRAY, 1992; ARNO *et al.*, 1993).

### 3.11 EPIDEMIOLOGIA DA TBMR E HIV NO BRASIL E NO MUNDO

A resistência às drogas antituberculosas após o advento da AIDS nos Estados Unidos aumentou de 10% em 1983 para 23% em 1991. Aproximadamente 20% dos pacientes infectados pelo HIV em Nova Iorque albergam cepa resistente à IR (FRIEDEN *et al.*, 1993).

A alta taxa de mortalidade dos pacientes coinfectedados com a micobactéria tuberculosa multirresistente, foi também observada nos estudos de DI PERRI *et al.* (1989) e de DALEY *et al.* (1992).

Os comunicantes do *M. tuberculosis* multirresistente tem um risco de adoecimento de 1,6 caso/1000 pessoas / mês. Nos pacientes com AIDS o risco é de 37% nos primeiros cinco meses após a primo-infecção e de 8% a cada ano ao longo da vida. (KRITSKI *et al.*, 1996).

A conversão do teste cutâneo tuberculínico foi observada em dezenove (37%), de cinquenta e um profissionais de saúde expostos à TBMR. Os pacientes infectados pelo HIV e co-infectados pelo *M. tuberculosis* multirresistente que não desenvolveram tuberculose primária progressiva, desenvolverão a doença de reativação em uma taxa de 10% por ano. As pessoas imunocompetentes infectadas, presumivelmente teriam um risco, durante toda a vida de 10% para o desenvolvimento de TBMR (CDC, 1991).

A resistência adquirida nos países subdesenvolvidos permaneceu elevada, principalmente nos do continente asiático (CHUM *et al.*, 1996; GARIN *et al.*, 1995).

Em hospitais e presídios de Nova Iorque e da Flórida, foram encontrados cerca de duzentos casos de TBMR resistentes ao etambutol, à estreptomicina, à isoniazida e à rifampicina e alguns resistentes a sete drogas antituberculosas. Noventa e seis por cento dos pacientes com TBMR estavam infectados pelo HIV, e a taxa de mortalidade dos casos foi de 80%, com o óbito ocorrendo em uma média de 4 a 16 semanas após o diagnóstico (FISCHL *et al.*, 1992; IKEDA *et al.*, 1995; JEREB *et al.*, 1995).

No Brasil algumas áreas urbanas que apresentam resistência a múltiplas drogas sugerem a ocorrência em unidades hospitalares, sobretudo aquelas que atendam pacientes infectados pelo HIV. Assim, hospitais com elevada prevalência de *M. tuberculosis* e HIV devem considerar com urgência a necessidade de implementar programas para o controle da tuberculose hospitalar e programas de biossegurança (KRITSKI, 1999).

## **4 MÉTODO**

### **4.1 PERÍODO DE ESTUDO**

Compreendido de 11 de janeiro de 1995 a 28 de novembro de 1998.

### **4.2 DESENHO GERAL DO ESTUDO**

Simultâneo ou transversal, não controlado, observacional, eixo temporal misto com dados contemporâneos e históricos.

### **4.3 CASUÍSTICA**

Foram analisadas as culturas positivas e os respectivos testes de sensibilidade realizados no Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN). O LACEN faz parte da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública para o diagnóstico de Tuberculose, sob a coordenação da Dra. Sonia Regina Brockelt. É um dos dois laboratórios que realizam, à nível de Saúde Pública, o teste de sensibilidade para o bacilo da Tuberculose no Paraná, sendo que o segundo fica localizado no município de Maringá.

O LACEN recebe amostras da região metropolitana, cidades do interior do Paraná, bem como de outros estados.

Os materiais recebidos são principalmente o escarro, líquor, lavado gástrico, lavado brônquico e material de biópsia, encaminhados mediante solicitação médica contendo o nome do paciente, idade, cidade ou local de

procedência da amostra, tipo de material, solicitação de cultura e teste de sensibilidade.

O teste de sensibilidade foi realizado em todas as amostras que continham a solicitação, independente de tratar-se de paciente HIV positivo ou não. Existe uma obrigatoriedade da realização do teste de sensibilidade na cultura positiva para *M. tuberculosis* de pacientes soropositivos para HIV. Na solicitação não constam dados clínicos do paciente. Consta, porém, a procedência da amostra, como de hospitais e unidades de saúde. Não obtivemos informação quanto a procedência de penitenciárias, pois os presidiários são atendidos nas unidades de saúde ou nos hospitais públicos.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todas as culturas e testes de sensibilidade realizados no período. Na eventualidade de culturas positivas de um cliente em duplicidade ou repetidas ao longo do ano, a exclusão da mesma foi realizada quando o perfil de sensibilidade foi idêntico entre elas. Culturas repetidas em anos distintos foram incluídas, independentemente do perfil de sensibilidade, em razão da não avaliação neste trabalho do número de pacientes e sim de espécies. Excluíram-se para o cálculo da TR do *M. tuberculosis* as amostras procedentes de outros estados.

A procedência é o local da coleta da amostra e não necessariamente do domicílio do paciente.

## 4.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS

### 4.5.1 Tuberculose Confirmada

Quando ocorreu cultura positiva para micobactéria com subsequente confirmação da espécie como *M. tuberculosis* em espécime clínico.

### 4.5.2 HIV Positivo

Quando era assinalado na guia de solicitação médica para realização do teste de sensibilidade em espécime clínico enviado ao LACEN.

## 4.6 PROTOCOLO

Nos materiais enviados ao LACEN, foram realizados os seguintes exames: baciloscopia, cultura, identificação das micobactérias e o teste de sensibilidade.

### 4.6.1 Baciloscopia

A Baciloscopia é o exame básico para o diagnóstico bacteriológico da tuberculose, especialmente na forma pulmonar. A metodologia utilizada para sua execução foi a descrita no Manual de Bacteriologia da Tuberculose de 1994, do Ministério da Saúde, cuja coloração da lâmina foi a de ZIEHL-NEELSEN, sendo que os resultados foram fornecidos segundo a seguinte escala semi-quantitativa:

(-) Não foram encontrados BAAR em 100 campos observados.

(+) Houve a presença de menos de 1 BAAR por campo em 100 campos observados.

(++) Houve a presença de 1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados.

(+++). Houve a presença de mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados.

#### 4.6.2 Cultura

A Cultura é o método bacteriológico mais sensível e específico disponível até o momento, para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extra-pulmonar.

A cultura foi realizada em meio solidificado de Lowestein – Jensen (L – J) e a descontaminação da amostra (purificação) através do Método de Darzins.

A estufa do LACEN é utilizada para culturas de micobactérias, como também para fungos e testes de sensibilidade. Suas dimensões são: 1,87 m de comprimento X 1,30 m de largura X 2,05 m de altura, sendo que no seu interior existem 5 estantes metálicas.

Durante um período de 40 a 60 dias, foi realizada, semanalmente, a observação das micobactérias nas culturas, sendo que as leituras ocorreram até a 8ª semana, informando-se os resultados das culturas positivas, relatando-se o aspecto (forma e cor), bem como a quantidade de colônias crescidas, segundo a seguinte escala quantitativa:

N.º RESULTADO	N.º DE COLONIAS
+++	Colônias confluentes
++	Colônias separadas (mais de 100)
+	De 20 a 100 colônias
n.º	Número de colônias
0	Sem crescimento
C	Contaminado

As colônias típicas de *M. tuberculosis* apresentaram a cor creme, de aspecto rugoso, desenvolvendo-se na superfície do meio e não alterando a cor do L-J.

#### 4.6.3 Identificação

A Identificação das micobactérias foi realizada por meio de oito técnicas, sendo: tempo de crescimento e produção de pigmento, produção de niacina, redução de nitrato, reação da catalase, hidrólise do Tween 80, captação do ferro, urease, e pelo crescimento em ágar Mac Conkey (BRASIL. Ministério da Saúde, 1994).

#### 4.6.4 Teste de Sensibilidade

O período de realização do teste de sensibilidade foi de quinze dias, totalizando sessenta dias desde a semeadura inicial até o resultado final do mesmo.

A sensibilidade das micobactérias às drogas antituberculosas foi avaliada utilizando-se o Método das Proporções que detecta proporções de bacilos resistentes presentes numa amostra frente a uma concentração da droga que é capaz de inibir o desenvolvimento de bactérias sensíveis e não o das resistentes. Define uma **concentração crítica**, capaz de inibir o desenvolvimento de aproximadamente todas as cepas de micobactérias isoladas de pacientes não tratados e uma **proporção crítica** (critérios de resistência), que é a proporção de mutantes resistentes de uma população bacilar, acima da qual a cepa é considerada resistente.

TABELA 1- CRITÉRIOS DE RESISTÊNCIA DO *M. tuberculosis* ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

DROGAS	CONCENTRAÇÃO (mcg / ml)	PROPORÇÃO CRÍTICA %
Isoniazida (I)	0,2	1
Estreptomicina (S)	4,0	10
Ácido paramino salicílico (PAS)	0,5	1
Rifampicina (R)	40,0	1
Etambutol (E)	2,0	1
Pirazinamida (P)	200,0	10
Etionamida (Et)	20,0	10
Kanamicina (K)	20,0	10
Ciclosserina (CS)	30,0	10

Quanto ao cálculo da porcentagem de bacilos resistentes, aplicou-se o método da regra de três, comparada à respectiva proporção crítica, sendo que se o resultado se mostrasse superior ou igual à população bacteriana, seria considerada resistente.

$$\frac{\text{N.º de colônias no tubo com droga} \times 100}{\text{N.º de colônias no tubo controle}} = \% \text{ de resistente}$$

Exemplo:

Diluição =  $10^{-5}$   
Controle = 196 colônias  
I 0,2mcg/ml = 4 colônias  
S 4 mg /ml = 10 colônias

Cálculo:

$$I = \frac{4 \times 100}{196} = 2\% \text{ de bacilos resistentes a INH}$$

$$S = \frac{10 \times 100}{196} = 5\% \text{ de bacilos resistentes à SM}$$

Cada novo lote de meios de cultura com drogas foi controlado através da prova de sensibilidade com cepa H<sub>37</sub> R de *Mycobacterium tuberculosis* (proveniente do Canadá), sensível a todos os antibióticos e quimioterápicos utilizados contra a tuberculose.

## 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 4.7.1 Distribuição etária

A distribuição etária da amostra foi realizada utilizando-se as seguintes faixas etárias: 0-15 anos, 16-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51 a 60 e acima de 60 anos.

### 4.7.2 Taxa de Resistência

O coeficiente ou taxa de resistência é uma relação entre dois valores numéricos que estima uma probabilidade a determinado risco (LAURENTI, 1985).

O cálculo do coeficiente específico ou taxa específica de resistência da micobactéria tuberculosa, nos espécimes recebidos pelo LACEN em determinado ano, foi realizado mediante a seguinte equação:

$$Tr_d = \frac{n}{p} \times 100$$

Onde:

$Tr_d$  = taxa de resistência específica a uma droga (d) , nos espécimes avaliados pelo LACEN em determinado ano

$n$  = número de culturas resistentes de micobactérias tuberculosas, a determinada droga (d), realizadas pelo LACEN em determinado ano

$p$  = nº total de culturas de micobactérias tuberculosas realizadas pelo LACEN em determinado ano (sensíveis + resistentes).

Por 100 culturas de *M. tuberculosis*.

A taxa média do quadriênio foi determinada utilizando-se a mesma equação apenas com a mudança do período, de um ano para 4 anos, de 1995 a 1998.

Os resultados foram analisados segundo o conceito bacteriológico de TBMR: por resistência *in vitro* a pelo menos R e I e na adição a uma ou mais das drogas componentes dos esquemas EI e EIII de tratamento da tuberculose.

#### 4.7.3 Análise Descritiva

A apresentação dos resultados empregou a média e a mediana para avaliar a tendência central da amostra e a dispersão foi avaliada pelo desvio padrão da média.

#### 4.7.4 Teste de Significância

A variabilidade das frequências foi aferida ao longo do período pelo teste do QUI QUADRADO ( $\chi^2$ ). A hipótese de nulidade foi rejeitada quando o erro alfa foi menor que 5%.

H<sub>0</sub>: Hipótese nula, onde culturas de micobactérias resistentes apresentam a mesma distribuição anual, a mesma medida de dispersão, a mesma procedência, a mesma bactéria isolada, a mesma coinfeção HIV e TB, a mesma TR do *M. tuberculosis*, daquela observada nas sensíveis.

H<sub>1</sub>: Hipótese alternativa, onde culturas de micobactérias resistentes apresentam diferença na distribuição anual, na medida de dispersão, na

procedência, na bactéria isolada, na coinfeção HIV e TB e na TR do *M. tuberculosis*, daquela observada nas culturas sensíveis.

Não foram utilizados programas na análise estatística, tendo sido realizada manualmente.

#### 4.8 CONTROLE DE QUALIDADE NO TESTE DE SENSIBILIDADE

A cultura empregada para o teste de sensibilidade era superior a 30 dias, pois é frequente que os bacilos resistentes a algumas drogas tenham um crescimento mais lento do que as sensíveis a elas.

Cada novo lote de meios com droga foi controlado, efetuando-se uma prova de sensibilidade com a cepa H<sub>37</sub>Rv de *M. tuberculosis* (procedente do Canadá). Esta cepa é sensível a todos os antibióticos e quimioterápicos utilizados contra a tuberculose. Os lotes de meios com drogas foram armazenados refrigerados e desprezados após 3 meses.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CULTURAS

Foram cadastradas 420 culturas positivas para micobactérias durante o período de quarenta e oito meses correspondendo a 378 clientes. Foram incluídas doze culturas referentes a quatro clientes, onde os perfis de sensibilidade foram diferentes ao longo do ano ou com perfis similares, mas em anos diferentes. O tempo médio entre as diferentes culturas do mesmo cliente foi de  $5,0 \pm 2,27$  meses (variação de 1-8 meses). As culturas foram excluídas por duplicidade em trinta e quatro ocasiões, onde os perfis de sensibilidade foram idênticos.

A análise final consistiu de 386 culturas positivas. A sensibilidade às drogas antituberculosas foi observada em 270 cultivos (69,9%), enquanto que em 116 cultivos (30,1 %) detectou-se resistência.

A distribuição anual das culturas sensíveis e resistentes, apesar de variações numéricas, não mostrou diferença estatística no período. O  $\chi^2$  calculado para as culturas sensíveis foi de 2,51 e para as resistentes de 5,89 tomando-se um  $\chi^2$  crítico de 7,82.

A distribuição anual está apresentada na Tabela 2.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO ANUAL DE CULTURAS SENSÍVEIS E RESISTENTES

ANO	CULTURAS SENSÍVEIS		CULTURAS RESISTENTES		TOTAL
	N	%	N	%	
1995	63	77,8	18	22,2	81
1996	62	65,9	32	34,0	94
1997	94	74,6	32	25,4	126
1998	51	60,0	34	40,0	85
Total	270	69,9	116	30,1	386

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DA AMOSTRA.

A média de idade dos pacientes com cultivos resistentes em 1995 foi de  $37,5 \pm 10,42$  anos com mediana de 40 anos. Em 1996, a média foi de  $42,6 \pm 14,55$  e a mediana de 41 anos. Em 1997, a média foi de  $39,5 \pm 14,91$  e a mediana de 34 anos. E em 1998, a média encontrada foi de  $40,0 \pm 15,08$  e uma mediana de 36,5 anos. A média de idade dos pacientes com cultivos sensíveis em 1995 foi de  $35,0 \pm 9,86$  e a mediana de 34 anos. Em 1996, a média encontrada foi de  $37,6 \pm 12,31$  anos e uma mediana de 35 anos. Em 1997, a média das idades foi de  $34,9 \pm 13,89$  e a mediana de 34 anos. Em 1998, a média foi  $37,2 \pm 14,46$  anos e a mediana de 36 anos (Tabela 3).

O  $\chi^2$  calculado encontrado para a distribuição por gênero no sexo masculino nas culturas resistentes foi de 4,77 e nas culturas sensíveis de 4,67; no sexo feminino nas culturas resistentes foi de 1,95 e nas sensíveis de 5,29, considerando-se um  $\chi^2$  crítico de 7,82.

Comparando-se de forma transversal os sexos masculino e feminino da amostra resistente e sensível, não houve diferença estatística. Os resultados do

$\chi^2$  calculado na comparação entre os sexos masculino e feminino nos cultivos resistentes foram de 0,057 em 1995, de 0,045 em 1996, 2,28 em 1997 e 0,61 em 1998, para um  $\chi^2$  crítico aceito de 3,84. Na amostra sensível em 1995 de 0,014, em 1996 de 0,023, em 1997 de 0,770 e em 1998 de 0,317 para o mesmo  $\chi^2$  crítico.

TABELA 3 - MEDIDAS DE DISPERSÃO DA POPULAÇÃO DA AMOSTRA

ANO	MÉDIA		DESVIO PADRÃO		MEDIANA	
	R	S	R	S	R	S
1995	37,5	35,0	10,42	9,86	40,0	34,0
1996	42,6	37,6	14,55	12,31	41,0	35,0
1997	39,5	34,9	14,91	13,89	34,0	34,0
1998	40,0	37,2	15,08	14,46	36,5	36,0
95-98	40,62	35,71	14,58	13,35	39	34

A distribuição por gênero entre as amostras tanto resistentes quanto sensíveis mostra uma predominância de pacientes do sexo masculino, com variação entre 56,4% a 69,8% no período (Tabela 4).

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO POR GÊNERO DA AMOSTRA SENSÍVEL E RESISTENTE

ANO	CULTURAS RESISTENTES				CULTURAS SENSÍVEIS			
	Masculino		Feminino		Masculino		Feminino	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1995	12	66,7	6	33,3	44	69,8	19	30,1
1996	19	59,4	13	40,6	35	56,4	27	43,5
1997	19	59,4	13	40,6	71	75,5	23	24,5
1998	23	67,6	11	32,3	39	76,5	12	23,5

A distribuição da amostra de culturas resistentes por faixa etária mostra uma concentração de pacientes nas faixas de vinte e um a sessenta anos, modificando-se em 1998 onde aparece a faixa etária mais alta (Tabela 5).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR FAIXA ETÁRIA DOS CULTIVOS RESISTENTES

FAIXA ETÁRIA	0-15	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Ano	%	%	%	%	%	%	%
1995	0	10	20	30	30	10	0
1996	0	8,0	24	12,0	24,0	24	8
1997	0	9,7	25,8	16,1	29,0	9,7	9,7
1998	0	3,4	26,7	33,3	13,3	10	13,3

A distribuição da amostra de culturas sensíveis por faixa etária mostra uma predominância nas faixas de vinte e um a cinquenta anos (Tabela 6).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR FAIXA ETÁRIA DOS CULTIVOS SENSÍVEIS

FAIXA ETÁRIA	0-15	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Ano	%	%	%	%	%	%	%
1995	2,4	4,8	28,6	45,2	9,5	9,5	0
1996	2,3	4,7	22,7	38,6	13,6	13,6	4,5
1997	2,5	6,8	33,7	29,1	21,5	1,3	5,1
1998	2,4	4,9	24,4	29,3	24,4	7,3	7,3

### 5.3 MATERIAL E PROCEDÊNCIA

O material enviado mais freqüentemente para cultura nas amostras sensíveis foi o escarro, variando entre 78,7% e 94,1% ao longo do período. Os demais foram os obtidos de linfonodos, urina, fezes, lavado gástrico e brônquico, liquor e líquido pleural totalizando 5,9 a 21,3%. O material enviado para cultura, mais freqüentemente nas amostras resistentes, foi igualmente o escarro: 100% em 1995, 77,4% em 1996, 93,7% em 1997 e 97% em 1998 (Tabela 7).

TABELA 7 – CULTURAS RESISTENTES E SENSÍVEIS SEGUNDO MATERIAIS ENVIADOS PARA EXAME

ANO	ESCARRO				LINFONODOS, LAVADO GÁSTRICO E BRÔNQUICO, LIQUOR, LÍQUIDO PLEURAL, URINA E FEZES			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1995	54	85,7	18	100	9	14,3	0	0
1996	50	80,6	24	77,4	12	19,3	7	22,6
1997	74	78,7	30	93,7	20	21,3	2	6,2
1998	48	94,1	33	97	3	5,9	1	2,9

O  $\chi^2$  calculado encontrado para o material enviado para cultura na amostra sensível (escarro) foi de 1,435 para um  $\chi^2$  crítico aceito de 7,82 e para as resistentes de 5,586. Para outros materiais como lavado gástrico, liquor, fezes, urina, dentre outros, na amostra sensível foi de 6,99, mostrando que não houve variação estatística significativa. Nas culturas resistentes de outros materiais obteve-se um  $\chi^2$  calculado de 11,795 mostrando uma variação estatística significativa.

A procedência das amostras sensíveis foi predominantemente da região metropolitana de Curitiba, variando entre 55,5% em 1995, 69,3% em 1996, 85,1% em 1997 e 78,4% em 1998. A procedência das amostras resistentes foi similar às sensíveis, predominantemente da região metropolitana de Curitiba, variando entre 44,4% em 1995, 59,4% em 1996, 68,7% em 1997 e 76,5% em 1998 (Tabelas 8 e 9).

Observou-se variação estatística significativa no quadriênio apenas nas amostras sensíveis procedentes de outros locais do Paraná e das resistentes procedentes de outros estados.

TABELA 8 - NÚMERO DE CULTURAS SENSÍVEIS SEGUNDO A PROCE-  
DÊNCIA DAS AMOSTRAS

ANO	REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA		OUTROS LOCAIS DO PARANÁ		OUTROS ESTADOS	
	N	%	N	%	N	%
1995	35	55,5	28	44,4	0	0
1996	43	69,3	16	25,8	3	4,8
1997	80	85,1	13	13,8	1	1,1
1998	40	78,4	11	21,6	0	0

TABELA 9 - NÚMERO DE CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO A  
PROCEDÊNCIA DAS AMOSTRAS

ANO	REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA		OUTROS LOCAIS DO PARANÁ		OUTROS ESTADOS	
	N	%	N	%	N	%
1995	8	44,4	10	55,5	0	0
1996	19	59,4	9	28,1	4	12,5
1997	22	68,7	10	31,2	0	0
1998	26	76,5	8	23,5	0	0

O  $\chi^2$  calculado das culturas sensíveis procedentes da região metropolitana de Curitiba, ano a ano, foi de 4,806, o das procedentes de outros locais do Paraná foi de 14,352 e o das procedentes de outros estados foi de 6,48. O  $\chi^2$  calculado das culturas resistentes procedentes da Região metropolitana de Curitiba foi de 2,098, de outros locais do Paraná de 4,044 e de outros estados de 10,528.

Quanto a avaliação estatística na procedência de forma transversal, na amostra sensível bem como na resistente não houve diferença estatística. Os resultados dos  $\chi^2$  calculados ano a ano na amostra sensível foram: em 1995 de

0,15 para um  $\chi^2$  crítico aceito de 3,89, em 1996 de 0,694 e um  $\chi^2$  crítico de 5,99, em 1997 de 1,29 para um  $\chi^2$  crítico de 5,99 e em 1998 de 0,018 para um  $\chi^2$  crítico de 3,89. Na amostra resistente, para os mesmos  $\chi^2$  críticos, os resultados obtidos foram: em 1995 de 0,55, em 1996 de 1,338, em 1997 de 3,787 e em 1998 de 0,027.

#### 5.4 IDENTIFICAÇÃO DAS MICOBACTÉRIAS

A micobactéria isolada nas culturas sensíveis de 1995, 1996, 1997 e 1998 foi a *M. tuberculosis* em 100% das culturas (Tabela 10).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DE CULTIVOS SENSÍVEIS SEGUNDO A BACTÉRIA ISOLADA

ANO	<i>M. tub.</i>		<i>M. avium</i>		<i>M. szuglai</i>		<i>M. smegmatis</i>		<i>M. fortuitum</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1995	63	100								
1996	62	100								
1997	94	100								
1998	51	100								

A micobactéria isolada nas culturas resistentes de 1995 foi o *M. tuberculosis* em 88,9%, o complexo *M. avium* (MAC) em 5,5% e *M. szuglai* em 5,5%. Em 1996, o *M. tuberculosis* foi isolado em 71,9%, o MAC em 15,6%, o *M. smegmatis* em 9,4 % e *M. fortuitum* em 3,1%. Em 1997, o *M. tuberculosis* foi isolado em 90,6%, o MAC em 6,2 % e *M. smegmatis* em 3,1%. Em 1998, o *M. tuberculosis* foi isolado em 79,4%, o MAC em 14,7% e o *M. smegmatis* em 5,9% (Tabela 11).

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DE CULTIVOS RESISTENTES SEGUNDO A BACTÉRIA ISOLADA

ANO	<i>M. tub.</i>		<i>M. avium</i>		<i>M. szuglai</i>		<i>M. smegmatis</i>		<i>M. fortuitum</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1995	16	88,9	1	5,5	1	5,5				
1996	23	71,9	5	15,6			3	9,4	1	3,1
1997	29	90,6	2	6,2			1	3,1		
1998	27	79,4	5	14,7			2	5,9		

Não houve variação estatística significativa no quadriênio. O  $\chi^2$  calculado na distribuição dos cultivos resistentes com *M. tuberculosis* foi de 0,81, com *M. avium* de 2,13, com *M. szuglai* de 5,59, com *M. smegmatis* de 2,3 e *M. fortuitum* de 2,4 para um  $\chi^2$  crítico de 7,82.

### 5.5 COEXISTÊNCIA COM HIV

Houve menção da coinfeção HIV e micobactéria nas culturas resistentes, de 1995 a 1998 em apenas quinze casos e para as sensíveis em vinte e nove casos ao longo do período. A Tabela 12 mostra a predominância de *M. tuberculosis* sensível em portadores HIV.

TABELA 12 - NÚMERO DE CULTURAS RESISTENTES E SENSÍVEIS COM COINFEÇÃO HIV E MICOBACTÉRIA

	<i>M. tub.</i> e HIV		<i>M. avium</i> e HIV.		<i>M. smegmatis</i> e HIV		<i>M. szuglai</i> e HIV	
	R	S	R	S	R	S	R	S
1995	0	2	1				1	
1996	1	12	2		1			
1997	2	10						
1998	4	5	3					

O  $\chi^2$  calculado para os cultivos resistentes onde observou-se a coinfeção *M. tuberculosis* e HIV foi de 3,38, nos sensíveis foi de 7,67 e nos resistentes coinfectados com *M. avium* foi de 2,87 para um  $\chi^2$  crítico de 7,82, não se observando diferença estatística.

## 5.6 TAXAS DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS

Na análise da resistência às drogas, obteve-se dos dezesseis casos de *M. tuberculosis* de 1995 uma taxa de resistência de 8,64 para I, 3,70 para a R, 3,70 para a associação IR, 1,23 para IS e 2,47 à IRS, além de uma *M. avium* resistente à ISE e uma *M. szuglai* resistente à IPK (Tabela 13).

TABELA 13 - CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1995

DROGAS	<i>M. tub.</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. szuglai</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. fortuitum</i>
	N				
I	7				
R	3				
S					
P					
IR	3				
IS	1				
IP					
IE					
RP					
RS					
Set					
EK					
IRS	2				
ISE		1			
IPE					
IPK			1		
IPS					
IRP					
IRPS					
IREEt					
ISPK					
ISRPEt					
TODAS					
TOTAL	16	1	1		

Na análise da resistência às drogas antituberculosas em 1996, obteve-se vinte e três culturas de *M. tuberculosis* resistentes, com as seguintes taxas de resistência: 6,31 à I, 1,05 à R, 3,16 à S, 7,37 à IR, 1,05 à IS, 3,15 à IRS e 2,10 à IRP. As cinco culturas com MAC resistente, uma à IRS, uma à IRP, uma à IRSP, uma à IP, e uma a todas as drogas. As três culturas com *M. smegmatis* resistente, uma à IRSP, uma à IREP e uma à ISP e uma cultura com *M. fortuitum* resistente à ISEP (Tabela 14).

TABELA 14 - CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1996

DROGAS	<i>M. tub.</i>		<i>M. avium</i>	<i>M. szuglai</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. fortuitum</i>
	N	TR				
I	6	6,31				
R	1	1,05				
S	3	3,16				
P						
IR	7	7,37				
IS	1	1,05				
IP			1			
IE						
RP						
RS						
Set						
EK						
IRS	3	3,15	1			
ISE						
IPE						
IPK						
IPS					1	
IRP	2	2,10	1			
IRPS			1		1	
IREEt						
IREP					1	
ISEP						1
ISPK						
ISRPEt						
TODAS			1			
TOTAL	23		5		3	1

Em 1997, vinte e nove culturas de *M. tuberculosis* foram resistentes. Na análise encontrou-se uma taxa de resistência para a I de 4,72, para a R de 2,36, à IR de 3,15, à IRS de 2,36, à IPK de 0,79, à S de 2,36, à IP de 3,15, à P de 1,57, à IRP de 1,57 e à IE de 0,79. Obteve-se duas culturas de MAC sendo uma resistente à IPE e outra à associação IRK além de uma cultura de *M. smegmatis* resistente a todas as drogas (Tabela 15).

TABELA 15 - CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1997

DROGAS	<i>M. tub.</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. szuglai</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. fortuitum</i>
	N	TR			
I	6	4,72			
R	3	2,36			
S	3	2,36			
P	2	1,57			
IR	4	3,15			
IS					
IP	4	3,15			
IE	1	0,79			
RP					
RS					
SEt					
EK					
IRK			1		
IRS	3	2,36			
ISE					
IPE			1		
IPK	1	0,79			
IPS					
IRP	2	1,57			
IRPS					
IREEt					
IREP					
ISEP					
ISPK					
ISRPEt					
TODAS				1	
TOTAL	29	2		1	

Na análise da resistência às drogas em 1998 obteve-se vinte e sete culturas de *M. tuberculosis* resistente, sendo encontradas as seguintes taxas de resistência: para a I de 2,35, 4,70 à R, 3,53 à IR, à P e à S, 1,18 à IS, RP, RS, SEt, IPS, IRP, IRPS e ISPK, 2,35 à IRS e à IP. Obteve-se cinco culturas MAC sendo uma resistente à EK, uma à IPE, uma à IPS, uma à ISPK e uma à ISRPEt; e duas culturas de *M. smegmatis* resistentes à IREEt e uma resistente a todas as drogas antituberculosas (Tabela 16).

TABELA 16 - CULTURAS RESISTENTES SEGUNDO PERFIL DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS E À BACTÉRIA ISOLADA EM 1998

DROGAS	<i>M. tub.</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. szuglai</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. fortuitum</i>
	N	TR			
I	2	2,35			
R	4	4,70			
S	3	3,53			
P	3	3,53			
IR	3	3,53			
IS	1	1,18			
IP	2	2,35			
IE					
RP	1	1,18			
RS	1	1,18			
Set	1	1,18			
EK			1		
IRK					
IRS	2	2,35			
ISE					
IPE			1		
IPK					
IPS	1	1,18	1		
IRP	1	1,18			
IRPS	1	1,18			
IREEt				1	
IREP					
ISEP					
ISPK	1	1,18	1		
ISRPEt			1		
TODAS				1	
TOTAL	27	5		2	

Os resultados da TR do *M. tuberculosis* às drogas antituberculosas, durante o período de estudo, apontam para uma sensível mudança no perfil da resistência. Mostram que à isoniazida houve um decréscimo entre 1995 e 1998. Ao contrário à rifampicina observou-se um aumento. Ocorreu uma manutenção da TR à estreptomicina a partir de 1996. As taxas de resistência a duas ou a três drogas, a chamada multirresistência, mantiveram-se num platô nos últimos dois anos (Tabela 16 e Figuras 1, 2 e 3).

FIGURA 1 – TAXA DE RESISTÊNCIA DO *M. tuberculosis* À ISONIAZIDA, RIFAMPICINA E ESTREPTOMICINA DE 1995 A 1998

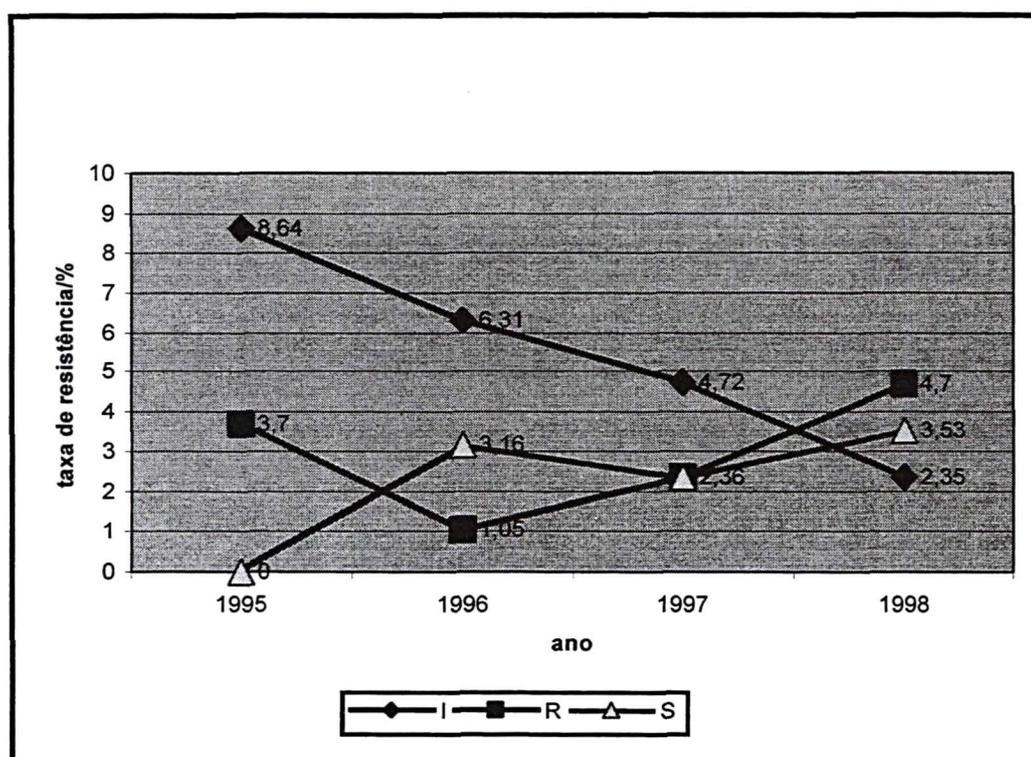


FIGURA 2 – TAXA DE RESISTÊNCIA DO *M. tuberculosis* ÀS ASSOCIAÇÕES IR E IS DE 1995 A 1998

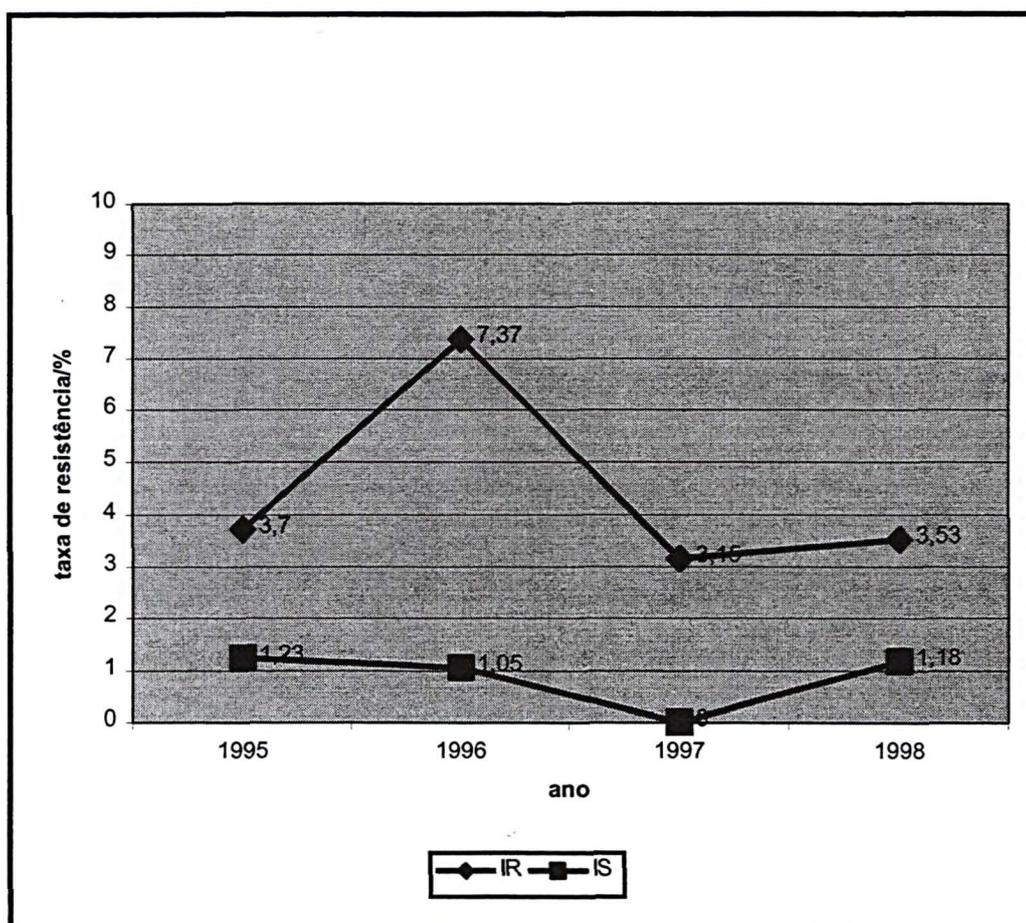
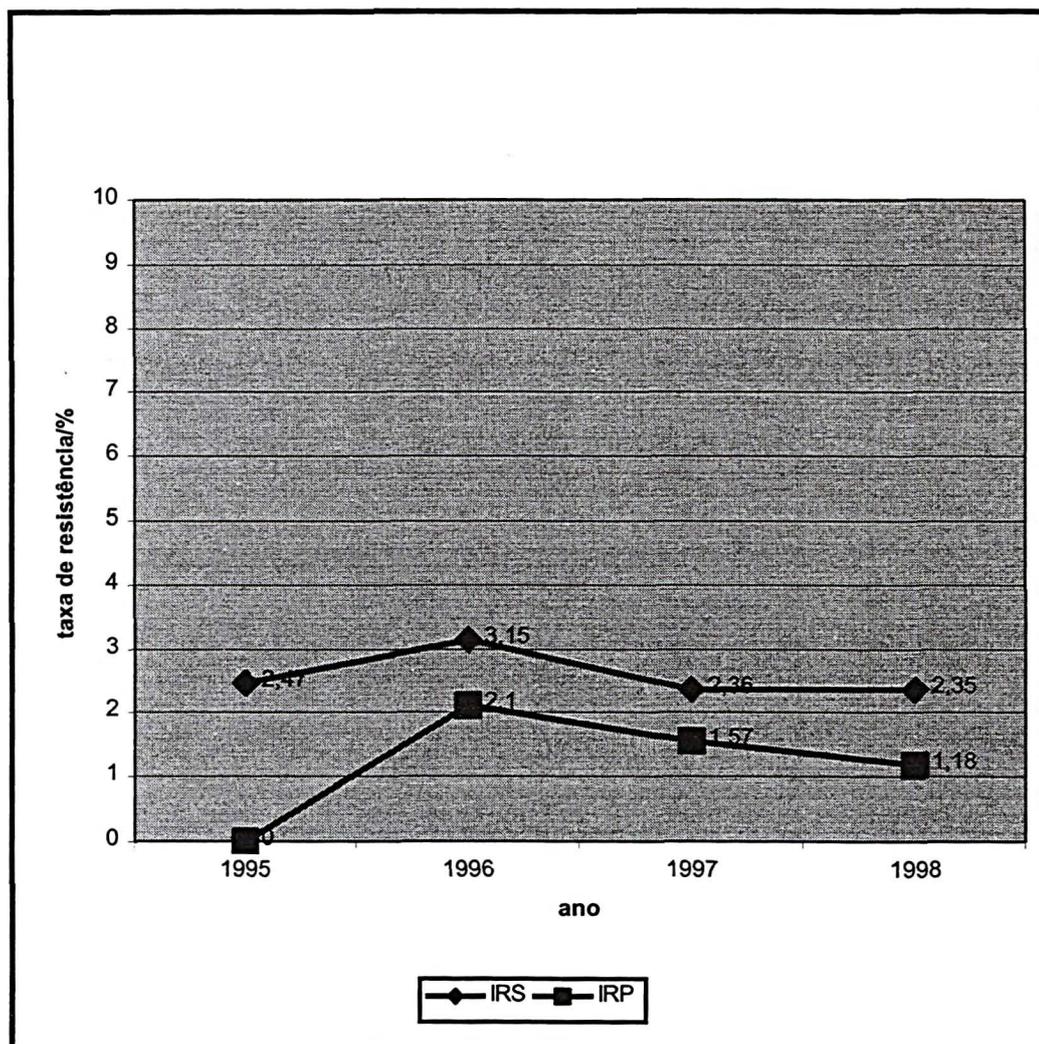


FIGURA 3 – TAXA DE RESISTÊNCIA DO *M. tuberculosis* ÀS ASSOCIAÇÕES IRS E IRP DE 1995 A 1998



As taxas de resistência das culturas de *M. tuberculosis* às drogas antituberculosas no quadriênio, apesar das variações numéricas observadas, não mostrou variação estatística no período. O  $\chi^2$  calculado para a isoniazida foi de 6,25, para a rifampicina de 2,02, para a estreptomicina de 1,91, para as associações IR de 2,997, para IS de 2,21, IRS de 0,45 e para a associação IRP de 1,614 com um  $\chi^2$  crítico aceito de 7,82.

TABELA 17 - TAXA DE RESISTÊNCIA DAS CULTURAS DE *M. tuberculosis* ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS ENTRE 1995 E 1998

ANO	I	R	S	IR	IS	IRS	IRP
1995	8,64	3,70	0	3,70	1,23	2,47	0
1996	6,31	1,05	3,16	7,37	1,05	3,15	2,10
1997	4,72	2,36	2,36	3,15	0	2,36	1,57
1998	2,35	4,70	3,53	3,53	1,18	2,35	1,18

TABELA 18 - TAXA DE RESISTÊNCIA ANUAL DO *M. tuberculosis* E MÉDIA NO QUADRIÊNIO

	1995	1996	1997	1998	TRm*
I	8,64	6,31	4,72	2,35	5,44
R	3,70	1,05	2,36	4,70	2,85
IR	3,70	7,37	3,15	3,53	4,40
IS	1,23	1,05	0	1,18	0,78
IRS	2,47	3,15	2,36	2,35	2,59
S	0	3,16	2,36	3,53	2,33
IRP	0	2,10	1,57	1,18	1,29
P	0	0	1,57	3,53	1,29
IP	0	0	3,15	2,35	1,55
IE	0	0	0,79	0	0,26
IPK	0	0	0,79	0	0,26
RP	0	0	0	1,18	0,26
RS	0	0	0	1,18	0,26
Set	0	0	0	1,18	0,26
IPS	0	0	0	1,18	0,26
IRPS	0	0	0	1,18	0,26
ISPK	0	0	0	1,18	0,26

TRm\* taxa média de resistência 1995-1998

## 6 DISCUSSÃO

O Centro de Epidemiologia do Paraná registrou em 1995, 2291 casos novos de tuberculose no estado. Em 1996 ocorreram 2519 casos e em 1997 2251. A tuberculose se afirma como um sério problema na população do estado, com números constantes de casos novos a cada ano, vindo acrescer aos casos em tratamento e retratamento existentes.

Confirma-se através dos dados da Secretaria Estadual da Saúde do Paraná o dito de vários autores, como MURRAY (1990), que afirmou ser a quimioterapia efetiva apenas para a mortalidade e não para diminuição da morbidade por ela causada. Pensando-se noutra afirmação do autor, de que cada caso de paciente tuberculoso com escarro positivo não diagnosticado e não tratado, infecta dez a quatorze pessoas ao ano, faz-se necessário o diagnóstico precoce seguido de tratamento adequado para diminuir tanto os casos novos de tuberculose quanto os possíveis casos resistentes.

A alta prevalência da tuberculose numa região, a deterioração dos serviços de saúde, o tratamento inadequado, abandono do tratamento, pobreza e a existência do HIV, são alguns dos fatores destacados por vários autores como PABLOS-MENDEZ *et al.* (1990), DEPALO *et al.* (1991), FRIEDEN *et al.* (1993), BRUDNEY e DOBKIN (1991) e JACOBS (1994), como favorecedores ao desenvolvimento da resistência às drogas antituberculosas. Estes fatores certamente podem ser identificados como presentes em segmentos da

sociedade paranaense e, portanto, desempenhando uma influência negativa no controle da moléstia.

A análise final da amostra coletada no quadriênio 1995-1998 pelo LACEN, identificou 386 culturas positivas, sendo destas 270 (69,9%) cultivos sensíveis e 116 (30,1%) resistentes. Em números absolutos verificou-se diferenças ano a ano com o aumento de culturas resistentes de 22,2% para 40% sugerindo uma mudança no perfil de sensibilidade. Entretanto, não ocorreu variação significativa no número de cultivos tanto sensíveis quanto resistentes ano a ano, demonstrando estabilidade neste perfil.

A TBMR ocorre predominantemente em homens, com idade média de  $43 \pm 11$  anos, em diversos estudos da literatura (SALOMON *et al.*, 1995 e OZORNIO *et al.*, 1995). A avaliação da idade média e do sexo dos componentes desta amostra revelou uma média de idade para a amostra sensível de 36,3 anos e 40,1 anos para os resistentes e aproximadamente 60% do sexo masculino. Apesar do aparente predomínio percentual do sexo masculino tanto na amostra sensível quanto resistente, não houve diferença estatística significativa nem ano a ano nem na comparação transversal dos sexos. A faixa etária predominante na amostra resistente foi a adulta, de dezesseis a sessenta anos, sendo a maior incidência entre vinte e um a cinquenta anos. Pode-se inferir com esta observação que a doença tuberculose e a TBMR atingem esta população na fase economicamente ativa, levando conseqüentemente a graves perdas na economia. Ao contrário, na amostra de sensíveis a faixa etária considerada como de infância aparece com uma baixa incidência, permitindo supor que a tuberculose sensível atinge a população de forma ampla, mas podendo ser tratada com o arsenal medicamentoso clássico.

A cultura do bacilo de Koch, acompanhada do teste de sensibilidade, é indicada para os casos suspeitos de tuberculose pulmonar persistentemente negativos ao exame direto, para o diagnóstico de formas extra-pulmonares, como meníngea, renal, pleural, óssea e ganglionar, suspeita de resistência às drogas ou em pacientes soropositivos para HIV (BRASIL. Ministério da Saúde, 1995), caracterizando-se pela paucibacilaridade da amostra. O escarro é o material mais freqüentemente enviado para exame, mas outros são igualmente importantes para o diagnóstico. Em relato de KRAMER *et al.* (1990) o sangue foi a única fonte extra-pulmonar de *M. tuberculosis* em 19% dos casos de pacientes com tuberculose.

Os materiais enviados ao LACEN para a realização da cultura e teste de sensibilidade, além do escarro, foram o lavado gástrico, brônquico, líquor, secreção de linfonodos, urina, fezes e líquido pleural sendo que tanto nas amostras sensíveis quanto nas resistentes, o escarro foi o material mais freqüente. A análise estatística do período não observou variação significativa ano a ano no número de culturas de escarro tanto na amostra sensível quanto na resistente, assim como de outros materiais na amostra sensível. Houve variação significativa no número de culturas de outros materiais na amostra resistente, mas não de forma crescente, como seria o esperado com o aumento do número de pacientes tuberculosos coinfectados com HIV. Poder-se-ia esperar que a resistência do bacilo tuberculoso aparecesse mais nas formas de tuberculose atípica, isto é, miliar, linfática e outras. Entretanto sendo o escarro o material mais freqüentemente enviado ao laboratório para análise, pode-se inferir que a forma pulmonar, além de ser a mais freqüente em nosso meio, também é a que apresenta incidência de multirresistência.

A procedência dos materiais para a cultura e teste de sensibilidade descrita como a mais freqüente é a dos grandes centros urbanos, principalmente das grandes capitais como da cidade de Nova Iorque (CHAWLA *et al.*, 1992, FRIEDMAN *et al.*, 1996 e PARK, 1996). Neste estudo observou-se que 55,5% das amostras resistentes em 1995 foram registradas como provenientes das cidades do interior, enquanto que nos demais anos de 56,4 a 76,5% foram provenientes da região metropolitana de Curitiba. A análise estatística do quadriênio não evidenciou diferença significativa ano a ano, nem transversalmente no mesmo ano, quanto à procedência. Não se pode afirmar se a procedência da amostra é igual ao local onde reside o cliente, sendo que o domicílio muitas vezes não corresponde ao local onde foi coletado o material para o exame, assim os resultados não são reais quanto à procedência do cliente.

*Mycobacterium*, um gênero bacteriano simples, que inclui o *M. leprae* o *M. tuberculosis* e outros como *M. bovis*, *M. ulcerans* e *M. africanum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* representam um impacto global enorme sobre a saúde humana. *M. tuberculosis* é o patógeno mais comum causador de doença infecciosa na espécie humana, com uma estimativa alarmante de óbitos a cada ano, havendo a necessidade da obtenção rápida de uma amostra clínica, para a identificação e determinação da sensibilidade medicamentosa e conseqüente terapêutica precoce (MARKS,1993). Na amostra do LACEN as culturas e os testes de sensibilidade demonstraram, além da *M. tuberculosis*, outras espécies de micobactérias como *M. avium*, *M.szuglai*, *M. smegmatis* e *M. fortuitum*, sendo elas também responsáveis por doenças em nosso meio. Na avaliação estatística do quadriênio quanto à micobactéria isolada, nos cultivos resistentes, não houve variação significativa. O encontro de outras espécies de micobactérias,

que não a tuberculosa, demonstra a importância da investigação e identificação laboratorial dos casos suspeitos, através da solicitação de cultura e do teste de sensibilidade, para a correta orientação terapêutica.

Com o aparecimento do vírus HIV na década de 1990, a tuberculose ressurgiu, sendo freqüentemente a primeira manifestação dessa infecção. A informação sobre a co-infecção HIV e micobactérias (incluindo tuberculose e outras como MAC) em 1995, assinalou quatro casos, em 1996, dezesseis, em 1997, doze e em 1998 também doze co-infectados. No período de 1995 a 1998 percebe-se, em números absolutos, uma curva ascendente de zero a quatro casos de coinfeção *M. tuberculosis* resistente e HIV, entretanto, sem significância estatística certamente em virtude do pequeno número de casos. Apesar da amostra ser reduzida em número, observou-se que entre os co-infectados, a minoria era portadora de tuberculose resistente. Resultados similares foram mostrados no estudo realizado por KRITSKY *et al.*, (1996), não demonstrando relação entre a sensibilidade do *M. tuberculosis* e a infecção pelo HIV.

Taxas de resistência ascendentes tem sido registradas em inúmeros países, tanto desenvolvidos como EUA e subdesenvolvidos, como os africanos. A variação destas taxas no Brasil foi publicada no I Consenso Brasileiro 97.

A resistência às drogas anti-tuberculosas classifica-se como natural, secundária ou adquirida (RA) e primária (RP). A resistência natural é aquela geneticamente determinada, isto é, por exemplo em uma população de um bilhão ( $10^9$ ) de bacilos haverá cerca de dez mil ( $10^4$ ) naturalmente resistentes à isoniazida; a adquirida é aquela que advém do uso incorreto das drogas e a primária é aquela que ocorre quando um paciente portador de germes resistentes

infecta um indivíduo sadio e este adocece, sendo sua lesão colonizada por bacilos resistentes às drogas que esse segundo cliente ainda não utilizou (BRASIL. Ministério da Saúde, 1992).

O Consenso Brasileiro 97, apresenta um valor de referência de resistência primária (RP) e de resistência adquirida (RA) para a isoniazida (RP de 3,8% e RA de 4,2%). Sendo que o valor médio da TR para a isoniazida na amostra de 5,44, observado no quadriênio, supera o da taxa nacional. Ressalta-se que a amostra utilizada foi muito pequena, além de viciada.

Sabe-se que após a introdução da I, do PAS e da S evidenciou-se a resistência de ocorrência natural, a pelo menos um desses medicamentos em 1 a 2% (ISEMAN, 1989). Na amostra colhida pelo LACEN, desde 1995 as taxas de resistência já eram superiores a 2%, principalmente à I e S isoladamente.

Assim, talvez esta não seja uma resistência natural, mas induzida por drogas, podendo ser adquirida ou primária. No presente trabalho não se pode afirmar se a resistência às drogas antituberculosas foi primária ou adquirida pois não houve correlação clínico-laboratorial, bem como não contemplou cepas de crianças (RP).

Na amostra estudada verificou-se que as taxas de resistência variaram em números absolutos, mas sem variação estatística durante o quadriênio avaliado. A TR à isoniazida oscilou entre 8,64% a 2,35%, com uma taxa média de resistência no quadriênio de 5,44. Apesar da variação numérica significativa nos quatro anos o teste estatístico aponta para a inexistência de diferença na TR à isoniazida.

Um alerta quanto ao aumento da resistência das micobactérias tuberculosas à rifampicina é verificado logo após a sua introdução em 1971 (STOTTMEIER, 1976 e ELLNER, 1995), tornando as chances de cura

significativamente menores. As taxas de resistência à rifampicina no quadriênio foram de 3,7%, 1,05%, 2,36%, 4,70%, com uma taxa média no quadriênio de 2,85 (valor de referência para RP de 0,9% e de RA de 5,9%- Consenso 97), mas sem diferença estatística significativa ano a ano.

Para a estreptomicina em 1995 não houve resistência, em 1996 a TR foi de 3,16%, em 1997 de 2,36% e em 1998 de 3,53 (Valor de referência da TR de RP de 3,0% e de RA de 3,8%) e uma TR média no quadriênio de 2,33%, mostrando uma concordância com a literatura.

Sabe-se que a resistência combinada IR, leva a dificuldades no tratamento dos casos ativos bem como a profilaxia dos comunicantes (CDC, 1993). A taxa de resistência à associação IR encontrada no quadriênio estudado foi de 4,4%. Assim a verificação das resistências ano a ano torna-se importante, pois não podendo utilizar a isoniazida e a rifampicina, eleva-se muito o custo do tratamento e diminui a probabilidade de cura.

Em 1997 verificou-se que houve uma tendência à redução do número de micobactérias tuberculosas resistentes à isoniazida (TR de 8,64% para 4,72%) e à rifampicina (TR de 3,70% para 2,6%) isoladamente. Mas surgiram resistências à estreptomicina (TR de 2,36%), pirazinamida (TR de 1,57%) e a outras drogas associadas, como: isoniazida, pirazinamida e kanamicina (TR de 0,79%), isoniazida e pirazinamida (TR de 3,15%), isoniazida, rifampicina e pirazinamida (TR de 1,57%) e isoniazida associada ao etambutol (TR de 0,79%). Esta observação sugere uma mudança do perfil que pode ser avaliada com a continuidade do estudo.

Entre os indivíduos portadores de tuberculose nos EUA, no período de 1982 a 1986, a resistência para a isoniazida foi de 5,3%, sem terapia prévia e

19,5% com terapia prévia. À estreptomicina foi de 4,9% e 10,4% e para a rifampicina foi de 0,6% e 3,3% respectivamente (CAUTHEN *et al.*, 1988). Na Índia, de 1983 a 1986, encontrou-se RP à I, S e R de 13,9%, 7,4% e 0% respectivamente (TRIVED e DESAI, 1989). Em Nova Delhi a RP à I e R foi de 18,5% e 0,6% respectivamente, e a adquirida, com regimes não contendo rifampicina, de 40% à I, sendo que nos contendo R uma resistência à I de 50,75% e à R de 33,3% (JAIN *et al.*, 1992). Como é possível observar, muito elevadas quando comparadas aos resultados obtidos na amostra.

Um estudo de BLOCH *et al.* (1994) revelou uma taxa elevada de RP das micobactérias a um ou mais medicamentos de 13,4% e RP à I e à R de 3,2%, sendo esta mais baixa que a da amostra (TR média no quadriênio para a I de 5,44% e para R de 2,85%), mas muito inferior à taxa global que foi de 24,61% a todas as drogas.

Na análise do quadriênio, as resistências isoladas a um único medicamento ou a múltiplas drogas foi verificada ano a ano. Observou-se que em 1995 as micobactérias tuberculosas eram resistentes à isoniazida, rifampicina isoladamente, e às associações IR, IS, IRS. Em 1996, além das já citadas, observamos resistência tripla à isoniazida, rifampicina e estreptomicina (IRS) e em 1998, multirresistência a quatro drogas à isoniazida, rifampicina, estreptomicina e pirazinamida (IRPS).

A TR à pirazinamida de 1,57 em 1997 para 3,53 em 1998 e a resistência a quatro drogas, pela primeira vez sendo detectada neste estudo, à associação IRPS (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e estreptomicina) e ISPK em 1,18%, denotando a ocorrência da multirresistência podendo-se assim demonstrar o início de um período catastrófico pelo aumento do custo de tratamento e

consequentemente de mortalidade por ausência de resposta ao esquema RIP convencional.

O inquérito nacional (brasileiro) realizado a partir de 5000 espécimes originados de pacientes da rede pública (Consenso 97), cita como resultados de RP (resistência primária) à I de 3,8% à R de 0,2%, à IR de 0,9%, e à S de 3,0%, com uma média de 8,6% a todas as drogas. Quanto à RA (resistência adquirida) à R de 0,6%, à I de 4,2%, a IR de 5,9% e à S de 3,8% e uma média da resistência adquirida a todas as drogas de 14,4%.

A taxa de resistência da amostra em 1995 à IR foi de 3,7%, em 1996 7,37%, em 1997 3,15%, em 1998 3,53% e uma taxa de resistência média no quadriênio de 4,40%. A TR a 3 drogas encontradas em 1995 (IRS) foi de 2,47%, em 1996 de 3,15%, em 1997 de 2,36% e em 1998 de 2,35%, com uma média no quadriênio de 2,59% para IRS e de 1,29% para a associação IRP, não havendo diferença estatisticamente significativa ano a ano. O encontro destas resistências já revelava a existência do problema em nosso meio, apesar das taxas serem menores que as citadas pela literatura nacional. Analisando as taxas de resistência ano a ano das associações IR, IS, IRS e IRP, segundo o teste de significância, verificou-se que não existiram diferenças significativas no quadriênio, apesar de que em números absolutos observamos uma variação.

A multirresistência à isoniazida associada a rifampicina, etambutol e estreptomicina, descrita nos estudos de FRIEDMAN *et al.*, (1996), não foi evidenciada no presente estudo.

GIRARDE *et al.* (1996), realizaram um estudo em pacientes tuberculosos em Roma de 1990-1992, tomando a população total de tuberculosos, na qual analisaram o perfil de resistência em 321 casos novos e 86 recorrentes de

tuberculose, obtendo as seguintes taxas de resistência a cada uma das drogas (I-R-S-E-K-PAS) de 2,2 a 14,3% nos casos novos e 5,8 a 30,2 nos recorrentes.

Comparando com os resultados obtidos na amostra estudada, estes variaram de 2,33% a 5,44% na TR média quadrienal para IR e S, pois não houve resistência isolada ao etambutol, à kanamicina e o PAS não foi testado.

Apenas em 1997 houve o aparecimento de resistência da micobactéria tuberculosa à kanamicina, associada à isoniazida e à pirazinamida (IPK) em 0,79%.

Em 1998 surgiu a resistência a 4 drogas IRPS (1,18%) ISPK (1,18%) e a duas drogas SEt (1.18%) que nos 3 anos anteriores não havia sido detectada.

A taxa de resistência para TBMR (resistência às associações IRS, IRP, IRPS) no quadriênio foi de 4,38%, semelhante à citada pela literatura nacional. Pela definição internacional de TBMR (resistência a rifampicina e isoniazida- IR), a taxa de multirresistência se eleva para 9,04% (IR, IRS, IRP, IRPS) pois inclui a associação IR isolada.

O perfil da resistência varia de região para região, de continente para continente dependendo do número de componentes da amostra e da representatividade populacional. Na Revisão Mundial de TBMR (COHN *et al.*, 1997), consta que no Zaire, de 1983 a 1986 foram realizados 102 testes de sensibilidade, com uma taxa de resistência a uma única droga, por exemplo à isoniazida de 3,9, à estreptomicina 23,5%, à IR de 0 e a duas drogas de 7,8, sem haver representatividade populacional. No Nepal, de 1986 a 1991, em 160 testes, observou-se resistência a I de 4,4; R de 0; S de 4,4; E de 0; a duas drogas 1,2 e a IR de 2,5%, sem representatividade populacional. Na Espanha, de 1980 a 1992, de 4709 testes de sensibilidade para *M. tuberculosis* obteve-se para a I uma TR

de 1,7; R de 0,2; S de 1,3; E de 0,2; a duas drogas de 1,3%, a IR de 1,9%, também sem população representativa.

Na Suíça de 1991 a 1992 (dois anos), 1731 testes, com TR para I de 3,8; R de 0,3; a duas drogas 4,3; a IR de 2,3 com população representativa.

Pelos estudos de DOSTER *et al.* (1976), KOPANOFF *et al.* (1978) e SNIDER *et al.* (1991), observamos as diferentes taxas de RP às diversas drogas antituberculosas, variando de 3,5% a 23%, mostrando uma regionalização do problema da resistência.

A análise dos dados deve ser cautelosa, como foi enfatizado por vários autores. O método das proporções padronizado para teste de sensibilidade, muitas vezes não foi usado em todos os estudos, bem como o controle de qualidade entre os diferentes laboratórios também variou, além de que a população muitas vezes não foi representativa. Observou-se na literatura que quanto maior a amostra, menores foram as taxas de resistência encontradas e conseqüentemente de TBMR.

Assim, nos quatro anos que foram avaliados, encontrou-se uma resistência média em 386 testes (sensíveis e resistentes) para duas drogas ( IR, IS, IP, IE, RP,RS, SEt), variando de 0,78 a 4,40% e para três drogas (IRS, IRP, IPK e IPS) de 0,26 a 2,59%. Comparando com a literatura, principalmente com este trabalho de revisão mundial (COHN *et al.*, 1997), se o número de participantes da amostra fosse maior, talvez as taxas de resistência encontradas fossem menores, ressalvando que não foram tão elevadas quanto as da literatura, levando-se em conta o tamanho da amostra bem como sua seleção. Observando-se os dados de resistência apenas à associação IR, a média de 1995 a 1998, foi de 4,44%, aproximando-se dos valores encontrados em Manila feito com 130 testes (5,4%),

em Nova Iorque realizado com 11680 testes (5,7%) e no Chile, com 691 testes (7,1%). Na Europa, tanto com amostras pequenas (269) quanto com as grandes (9319), não ultrapassou de 3,7% a estas duas drogas associadas.

Muitos investigadores relacionam a TBMR a um fenômeno iatrogênico, que tem emergido como um dos maiores problemas de doença infecciosa nos Estados Unidos e no mundo. Os fatores que contribuem para este aumento são: a deterioração da infra estrutura do serviço de saúde pública, treinamento inadequado dos trabalhadores da saúde quanto à epidemiologia, tratamento e controle da doença, interrupção do tratamento pelo paciente, aumento da incidência de tuberculose na população com dificuldade de acesso às medicações antituberculosas e epidemia de HIV incluindo AIDS (JACOBS, 1994; CAUTHEN *et al.*, 1988).

Diante do fato relatado por vários autores, o conhecimento da existência de resistência às drogas antituberculosas em nosso meio, leva a pensar na reestruturação dos serviços de saúde, para que com maior rapidez, sejam realizados os testes de sensibilidade para a introdução precoce da terapêutica mais indicada.

BARNES (1993) afirma ser possível evitar a resistência utilizando combinações medicamentosas adequadas, para prevenir a TBMR e os casos de resistência, através de uma vigilância intensa pelos profissionais da saúde, combinada a recursos suficientes para um bom controle da tuberculose. Esta coalizão de esforços certamente teria bons resultados no Brasil.

A transmissão da TBMR não é diferente daquela da doença causada pelo bacilo sensível, ao se estudarem os surtos ocorridos em ambientes familiares, escolares e hospitalares, surtos estes descritos pelo CDC em 1985, 1987 e 1990

e por SCHIFFMAN *et al.* (1977), leva a refletir sobre a necessidade do diagnóstico precoce da TBMR para a sua prevenção em nosso meio.

O CDC (1991) relata que outros casos de TBMR podem ser esperados no futuro à medida que mais pessoas infectadas desenvolvam a doença. A conversão do teste tuberculínico foi observada em 37% de cinquenta e um profissionais de saúde expostos à TBMR, e a completa extensão da infecção em outras pessoas expostas, continua indeterminada. Os pacientes infectados pelo HIV e co-infectados pelo *M. tuberculosis* multirresistente, que não desenvolveram tuberculose primária progressiva, desenvolverão a doença de reativação em uma taxa de 10% por ano comparado ao risco de 10% por toda a vida de uma pessoa imunocompetente.

A necessidade do programa de terapêutica supervisionada, segundo FUGIWARA (1997), é talvez a melhor maneira de controlar a disseminação da tuberculose e conseqüentemente a emergência da TBMR. Nos seus estudos houve uma diminuição de casos de TB e da RP de 22% para 13% e da TBMR de 19% para 13%. O surgimento de resistências, detectadas na amostra estudada, que evidenciaram resistências que não existiam, por exemplo à associação isoniazida, rifampicina, pirazinamida e estreptomicina, pode-se inferir que houve piora do quadro de multirresistência em quatro anos, havendo a necessidade de melhorias na vigilância epidemiológica e nos programas de terapêutica supervisionada.

GOBLE (1993) pontua a necessidade de se iniciar terapia para a tuberculose precocemente segundo os padrões de sensibilidade na comunidade. Assim, os dados obtidos já apontam uma tendência de resistência, por exemplo à rifampicina, isoladamente (4,70%) e à pirazinamida isolada (3,53%), havendo a

necessidade de definir os padrões de resistência para um maior índice de cura entre a população.

A transmissão ocupacional da TBMR torna-se também um sério problema. O relato de oito profissionais da saúde infectados com quatro óbitos, foi um alerta feito pelo CDC (1991). Pacientes coinfectedos HIV e TBMR que não desenvolveram tuberculose primária progressiva, desenvolverão a doença de reativação em uma taxa de 10% ao ano, enquanto que os imunocompetentes infectados, teriam 10% de chance de desenvolver a doença, por toda a vida (COHN *et al.*, 1997).

Os profissionais de saúde, os que trabalham em consultórios médico e dentário e pessoas comunicantes de tuberculose em viagens aéreas de longa duração, são reconhecidos como população de risco de se infectarem pelo *M. tuberculosis*. Os comunicantes do *M. tuberculosis* multirresistente não são diferentes e tem um risco de adoecimento de 1,6 caso/ 1000 pessoas/ mês.

Nos pacientes com AIDS o risco de adoecimento é de 37% nos primeiros cinco meses após a primo-infecção e de 8% a cada ano ao longo da vida.

Assim, além do paciente observa-se a importância do profissional da saúde que entra em contato com a TBMR. Programas de biossegurança para o controle da tuberculose hospitalar fazem-se necessários para prevenir este risco ocupacional. Os profissionais de saúde devem usar dispositivos de proteção respiratória adequados (máscaras especiais, tipo respiradores N95-NIOSH) durante o período em que estiverem nos quartos de isolamento, durante o ato cirúrgico em casos suspeitos ou confirmados de tuberculose e na realização de autópsias. Enfatiza-se que o paciente com tuberculose pulmonar não diagnosticada, seja por apresentação clínico-radiológica atípica ou por

despreparo técnico para o diagnóstico, apresenta maior risco de contágio intra-hospitalar do que o paciente com tuberculose pulmonar bacilífera já sob isolamento (COOKSON, 1997; KRITSKI *et al.*, 1999).

KRITSKI *et al.* (1996), realizou estudo sobre a transmissão da tuberculose entre contatos próximos de pacientes com tuberculose multirresistente. Os resultados mostraram que é um problema prévio à epidemia da AIDS no Rio de Janeiro (Brasil), onde a incidência anual de tuberculose foi de 114/100000 habitantes em 1991.

Entre 1988 e 1992, dezessete casos de tuberculose foram identificados entre 218 indivíduos que tiveram contato com 10604 pessoas ao mês, com sessenta e quatro casos índices de TBMR. Este estudo suporta a observação de SNIDER e outros, que o bacilo multirresistente causa quase a mesma taxa de doença entre os contatos, do que o bacilo sensível a drogas. Os casos que apareceram com padrões diferentes de sensibilidade do caso índice, provavelmente podem ter adquirido a infecção de outro caso índice. Assim, estes dados nos mostram que no manejo da tuberculose dos contatos de TBMR, não se pode prever com certeza o padrão de sensibilidade da micobactéria do contato, a partir do caso índice.

Avaliando-se os resultados dos testes de sensibilidade, deve-se lembrar da possibilidade do erro diagnóstico de TBMR, em decorrência de erro laboratorial e as respostas diferentes *in vitro* e *in vivo* às drogas antituberculosas. Não se deve esquecer da correta correlação clínico-laboratorial (NITTA *et al.*, 1996). Os dados desta amostra não se prestam a conclusões finais, pois apenas o laboratório, isto é, o teste de sensibilidade, foi avaliado.

Na análise dos dados realizada ano a ano, verificou-se que alguns clientes em 1995 apresentaram amostras resistentes, permanecendo assim até 1998.

Algumas hipóteses podem ser levantadas, dentre elas: erro laboratorial com resposta *in vivo* diferente da *in vitro*, doença paucibacilar com equilíbrio agente x hospedeiro, ou abandono do tratamento com reaparecimento da doença.

O abandono do tratamento avaliado em vários estudos, como os realizados por DEHEINZELIN *et al.* (1996) e SEISCENTO *et al.* (1997), foi o fator preditor para a TBMR mais freqüentemente observado. A aplicação do tratamento supervisionado e ambulatorial, além da administração completa e contínua dos medicamentos, bem como a descentralização do diagnóstico e tratamento a centros de saúde periféricos, para facilitar a assistência aos pacientes, poderiam contribuir para o aumento da cura da tuberculose e o corte na cadeia de transmissão (KANTOR *et al.*, 1998).

O ressurgimento de doenças como a tuberculose, que outrora dizimou muitas vidas, associando-se à multirresistência, um fator de piora do prognóstico, aumentam a preocupação com o diagnóstico preciso e a terapêutica precoce e adequada, não somente a nível governamental, mas de toda a sociedade.

## 7 CONCLUSÕES

1. Confirmou-se a existência de TBMR no Estado do Paraná já em 1995, com taxa média de resistência no quadriênio para as associações IRS,IRP e IRPS de 4,38% (conceito bacteriológico).
2. As micobactérias resistentes apresentaram resistência às drogas dos esquemas I e II de tratamento.
3. De 1995 a 1998 houve uma tendência a aumento no número de culturas resistentes.
4. Dos cultivos resistentes (116) no quadriênio (1995 a 1998), 81,9% identificaram *M. tuberculosis*, 11,2% *M. avium*, 0,86% *M. szuglai*, 5,2% *M. smegmatis* e 0,86% *M. fortuitum*.
5. A resistência à isoniazida isoladamente tendeu a decrescer nestes 4 anos. A resistência à rifampicina ou à pirazinamida isoladamente tendeu a ascender. A resistência à associação IRP ( Esquema I) foi detectada em 1996, mantendo-se até 1998.

## 8 COMENTÁRIOS

Fazem-se necessários trabalhos similares para acompanhar este perfil de resistência da *M. tuberculosis* no Paraná nos próximos anos.

Sugere-se que em pacientes internados com AIDS, portadores de pneumopatia, a solicitação da cultura e do teste de sensibilidade para micobactérias sejam obrigatórios, para maior eficácia e precisão no atendimento, bem como um benefício maior à comunidade, considerando que a TBMR também é transmitida comunitariamente.

Verificou-se a precariedade do LACEN em número de técnicos responsáveis e habilitados para a realização deste teste e em equipamentos que poderiam agilizar os resultados. Sugere-se também a melhoria do formulário de solicitação do material onde conste de forma pormenorizada a identificação, procedência, resumo da história clínica do paciente, tratamentos anteriores, soropositividade para HIV, dentre outros. Para tanto, acreditamos que a Secretaria Estadual da Saúde do Paraná, juntamente com o Ministério da Saúde deveriam disponibilizar recursos para esta área, que hoje compreendemos é de fundamental importância para a saúde pública paranaense.

Quanto à biossegurança, nos locais onde são atendidos pacientes portadores de tuberculose ou do vírus HIV, devam ocorrer programas de treinamento continuados, objetivando a prevenção de contágio aos trabalhadores.

## **ANEXOS**

QUADRO 1 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS CONSOLIDADOS EM 1995

	Nome	Sexo	Idade	Procedencia	Material	Data Cult.	Data Leit.	Sensibil.	Bact.Isol.	HIV
1	AO	M		Londrina	escarro	30 10 95	30 11 95	I	m t	
2	AS	F	38	Londrina	escarro	11 07 95	11 08 95	sensível	m t	
3	AAP	M	27	Londrina	escarro	11 10 95	13 11 95	sensível	m t	
4	AS	F		Paranaguá	escarro	01 11 95	01 12 95	sensível	m t	
5	ALL	M		HGP	sec.linfon	14 06 95	14 07 95	sensível	m t	
6	BZF	M	34	Londrina	escarro	21 02 95	22 03 95	sensível	m t	
7	CAF	M	24	SS	escarro	14 11 95	14 12 95	sensível	m t	
8	CSD	M	27	SS	escarro	26 07 95	26 08 95	sensível	m t	
9	CR	F		Lapa	escarro	28 12 95	30 01 96	IRS	m t	
10	CRD	F	20	SS	escarro	11 01 95	10 02 95	sensível	m t	
11	CD	M	31	HC	escarro	11 08 95	12 09 95	sensível	m t	
12	CM	M		Paranaguá	escarro	01 11 95	01 12 95	sensível	m t	
13	CRR	M	21	Londrina	escarro	10 10 95	10 11 95	sensível	m t	
14	CCS	F		HC	escarro	20 04 95	22 05 95	sensível	m t	
15	DSB	F		HC	secreção	05 05 95	05 06 95	sensível	m t	
16	DRR	F		SS	escarro	01 12 95	02 01 96	sensível	m t	
17	ER	M	30	SS	escarro	12 01 95	15 02 95	sensível	m t	
18	EMF	M	37	Londrina	escarro	05 05 95	05 06 95	sensível	m t	
19	EBS	M	55	HC	Lav. Bronq	11 10 95	13 11 95	sensível	m t	
20	EG	M		núcleo	escarro	22 09 95	23 10 95	sensível	m t	
21	EJS	M	31	SS	escarro	12 01 95	15 02 95	sensível	m t	
22	EM	M	29	HOC	escarro	23 08 95	29 09 95	sensível	m t	
23	ESM	M	48	Londrina	escarro	22 09 95	23 10 95	sensível	m t	HIV
24	FIM	M	27	Londrina	escarro	11 10 95	13 11 95	sensível	m t	
25	FM	M		Paranaguá	escarro	07 06 95	07 07 95	sensível	m t	
26	GAS	M		HC	escarro	16 11 95	18 12 95	sensível	m t	
27	HPA	M	40	Núcleo	escarro	30 10 95	30 11 95	sensível	m t	
28	HPM	M	33	HC	escarro	11 08 95	12 09 95	ISE	mac	HIV

29	IPC	F	50	7ª R. da Saúde	escarro	28 12 95	30 01 96	I	m t	
30	ICS	M	37	Londrina	escarro	11 07 95	11 08 95	sensível	m t	
31	ICF	M		HC	escarro	20 04 95	22 05 95	IS	m t	
32	JML	M		Paranaguá	escarro	07 06 95	07 07 95	I	m t	
33	JF	M	19	SS	escarro	11 01 95	10 02 95	IR	m t	
34	JSS	M		Maringá	urina	11 07 95	11 08 95	sensível	m t	
35	JE	M	38	SS	escarro	14 06 95	14 07 95	sensível	m t	
36	JPM	F		Ponta Grossa	escarro	27 12 95	29 01 96	sensível	m t	
37	JBB	M		Bocaiúva do Sul	escarro	05 05 95	05 06 95	sensível	m t	
38	LC	M	34	HC	liquor	29 08 95	29 09 95	sensível	m t	HIV
39	LRH	M	33	HC	Lav.bronq	10 10 95	10 11 95	sensível	m t	
40	LS	M	30	Londrina	escarro	22 09 95	23 10 95	sensível	m t	
41	LGF	F		HC	escarro	17 10 95	17 11 95	I	m t	
42	LCL	M	40	SS	escarro	11 04 95	11 05 95	R	m t	
43	LCI	M	30	HC	escarro	11 08 95	12 09 95	sensível	m t	
44	LFL	M	40	Maringá	escarro	29 05 95	29 06 95	IPK	ma	HIV
45	LH	M		Londrina	escarro	20 04 95	22 05 95	I	m t	
46	MAX	M	25	Londrina	escarro	30 05 95	30 06 95	sensível	m t	
47	MRB	M	32	SS	escarro	14 11 95	14 12 95	sensível	m t	
48	MHP	F	45	Ponta Grossa	escarro	01 12 95	02 01 96	sensível	m t	
49	MRP	F	RN	HC	Lav. gást	17 10 95	17 11 95	sensível	m t	
50	MSO	M	54	SS	escarro	30 05 95	30 06 95	sensível	m t	
51	MSA	F	28	Londrina	escarro	14 06 95	14 07 95	R	m t	
52	MB	M	43	Londrina	escarro	26 07 95	26 08 95	sensível	m t	
53	MAG	M	52	Londrina	escarro	10 10 95	10 11 95	I	m t	
54	NS	F	46	Ponta Grossa	escarro	30 10 95	30 11 95	sensível	m t	
55	NRS	F	37	Maringá	escarro	29 08 95	29 09 95	sensível	m t	
56	NR	F		Paranaguá	escarro	07 06 95	07 07 95	sensível	m t	
57	NGA	M		S. José	escarro	29 05 95	29 06 95	sensível	m t	
58	NFA	F		P. Grossa	escarro	16 08 95	16 09 95	R	m t	
59	NFG	F		SS	escarro	17 08 95	18 09 95	sensível	m t	
60	NFG	F		SS	escarro	17 10 95	19 11 95	sensível	m t	
61	OFB	M		HC	escarro	16 11 95	18 12 95	sensível	m t	

62	OB	M	27	SS	escarro	11 04 95	11 05 95	sensível	m t	
63	OES	M	37	SS	escarro	27 12 95	29 01 96	sensível	m t	
64	OJ	M	33	SS	escarro	12 01 95	15 02 95	sensível	m t	
65	OMM	M	32	Londrina	escarro	20 01 95	20 02 95	sensível	m t	
66	PB	M	41	SS	escarro	27 12 95	29 01 96	IRS	m t	
67	PLC	M	35	Paranaguá	escarro	11 08 95	12 09 95	sensível	m t	
68	PRP	M	44	SS	escarro	11 04 95	11 05 95	IR	m t	
69	RBM	F		Paranaguá	escarro	14 11 95	14 12 95	sensível	m t	
70	RP	F		núcleo	escarro	08 02 95	10 03 95	sensível	m t	
71	SS	M	52	SS	escarro	12 01 95	15 02 95	sensível	m t	
72	SRC	M	24	SS	escarro	29 08 95	29 09 95	sensível	m t	
73	SGC	M	40	SS	escarro	28 12 95	30 01 96	sensível	m t	
74	SAB	F	28	SS	escarro	11 01 95	10 02 95	I	m t	
75	TPP	F		Paranaguá	escarro	16 08 95	16 09 95	sensível	m t	
76	TJC	F	55	SS	escarro	20 04 95	22 05 95	sensível	m t	
77	VB	F		HC	Lav.bronq	17 10 95	17 11 95	sensível	m t	
78	VPM	M		Londrina	escarro	30 10 95	30 11 95	IR	m t	
79	VHB	F		Paranaguá	escarro	16 08 95	16 09 95	sensível	m t	
80	VHB	F		Paranaguá	escarro	01 11 95	01 12 95	sensível	m t	
81	VLS	F		HC	secreção	05 05 95	05 06 95	sensível	m t	
82	VLf	M	36	Foz do Iguaçu	escarro	01 12 95	02 01 96	sensível	m t	
83	WLG	M	16	Londrina	escarro	20 01 95	20 02 95	sensível	m t	
84	ZML	M	32	SS	escarro	29 05 95	29 06 95	sensível	m t	

HGP= Hospital Geral do Portão  
 HC= Hospital de Clínicas  
 SS= Saúde Pública da Barão  
 Núcleo= Núcleo Profilático  
 HOC= Hospital Osvaldo Cruz  
 DS= Distrito Sanitário

mt=*M. tuberculosis*  
 ma = *M. azulai*  
 mac= *M. avium*  
 ms= *M. smegmatis*  
 mf= *M. fortuitum*  
 m. terrae=m. tr

QUADRO 2 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS CONSOLIDADOS DE 1996

	Nome	Sexo	Idade	Procedencia	Material	Data Cult.	Data Leit.	Sensibil.	Bact.Isol.	HIV
1	A O V	M	26	HC	escarro	19 09 96	21 10 96	S	mt	HIV
2	A O V	M	26	HC	escarro	01 10 96	04 11 96	S	mt	HIV
3	A S	M		Paranaguá	escarro	16 07 96	19 08 96	sensível	mt	
4	A S P	F		SS	escarro	17 07 96	20 08 96	sensível	mt	
5	A N	F		HC	escarro	12 09 96	14 10 96	I R	mt	
6	A N	F	17	SS	escarro	12 09 96	14 10 96	I R	mt	
7	A S	M		H. São Vicente		29 10 96	29 11 96	I R E P	ms	HIV
8	A A M	M		Lacen	escarro	08 04 96	08 05 96	I P	mac	
9	A A M	M		Lacen		17 05 96	17 06 96	I P	mac	
10	A C S	F		Paranaguá	escarro	19 01 96	16 02 96	sensível	mt.	
11	A R	F		Paranaguá	escarro	11 06 96	11 07 96	sensível	mt	
12	A V S	F		Paranaguá	escarro	11 06 96	11 07 96	sensível	mt	
13	A B S	F		SS	escarro	16 10 96	25 11 96	sensível	mt	
14	A R M	M	35	HC	fezes	03 09 96	04 10 96	sensível	mt	HIV
15	A P S	M	38	Londrina	escarro	13 11 96	13 12 96	sensível	mt	
16	A C Z	M	34	SS	escarro	05 12 96	08 01 97	sensível	mt	
17	A C T	F	34	SS	escarro	26 06 96	26 07 96	sensível	mt	
18	A L S	M	49	HGP	escarro	04 12 96	07 01 97	sensível	mt	
19	A L S	M	30	SS	escarro	07 05 96	07 06 96	sensível	mt	
20	A T	M		Paranaguá	escarro	16 07 96	19 08 96	sensível	mt	
21	B I F	M		Londrina	escarro	06 12 95	06 01 96	sensível	mt	
22	C L	M	51	Londrina	escarro	19 09 96	21 10 96	I R	mt	
23	C G C	M	40	SS	escarro	08 04 96	08 05 96	sensível	mt	
24	C M P	F	45	SS	escarro	16 10 96	25 11 96	I R	mt	
25	C M P	F	46	SS	escarro	27 12 96	27 01 97	I R	mt	
26	C F B	M	54	SS	escarro	09 02 96	14 03 96	sensível	mt	
27	C M S	F	39	SS	escarro	12 12 96	13 01 97	sensível	mt	
28	D O L	M	69	SS	escarro	27 12 96	27 01 97	I	mt	

29	DLB	M	37	HGP	escarro	04 12 96	07 01 97	sensível	mt	HIV
30	EM	F	27	HC	escarro	10 07 96	12 07 96	sensível	mt	HIV
31	EM	F	27	HC	lav. gást.	12 11 96	12 12 96	sensível	mt	
32	ES	M	46	HC	escarro	12 11 96	12 12 96	sensível	mt	
33	EM	M		4ªRS	escarro	07 06 96	08 07 96	I S	mt	
34	FD	M	25	HC	escarro	17 05 96	17 06 96	sensível	mt	HIV
35	GS	M	36	SS	escarro	23 04 96	23 05 96	sensível	mt	HIV
36	GAS	F	30	SS	escarro	02 02 96	14 03 96	sensível	mt	
37	GA	M		HGP	escarro	27 12 96	27 01 97	sensível	mt	
38	GGC	M	35	HC	secreção	04 09 96	07 10 96	I R	mt	
39	GPR	F	21	HC	escarro	01 10 96	04 11 96	sensível	mt	
40	HMS	F	23	HC	fezes	12 11 96	12 12 96	sensível	mt	
41	ING	M	35	Londrina	escarro	07 05 96	07 06 96	resist.todas	mac	HIV
42	IS	F	58	Mato Grosso	escarro	28 06 96	29 07 96	sensível	mt	
43	IPC	F	50	Pato Branco	escarro	04 12 96	07 01 97	I	mt	
44	IF	F	37	HC	escarro	04 09 96	07 10 96	S	mt	
45	IRR	F	35	SS	escarro	13 11 96	13 12 96	sensível	mt	
46	JMG	M		Paranaguá	escarro	24 01 96	26 02 96	sensível	mt	
47	JAR	M		HC	sec.absc.	07 05 96	07 06 96	sensível	mt	
48	JAR	M	32	P. Grossa	escarro	07 05 96	07 06 96	sensível	mt	
49	JCS	M		18ª Mariana	escarro	23 04 96	23 05 96	I S E P	mf	
50	JV	M	53	P. Grossa	escarro	20 03 96	22 04 96	sensível	mt	
51	JLF	M	20	SS	escarro	20 03 96	22 04 96	I P R	mt	
52	JMS	M	67	Mato Grosso	escarro	11 07 96	13 08 96	sensível	mt	
53	JMS	M	67	Mato Grosso	escarro	31 07 96	03 09 96	sensível	mt	
54	JLS	M	50	HC	escarro	10 07 96	12 08 96	I S P	ms	
55	JL	M	48	HC	escarro	10 04 96	10 05 96	sensível	mt	
56	JFF	F	33	SS	escarro	12 10 96	04 11 96	sensível	mt	
57	JCS	M	34	Penitenciária	escarro	08 04 96	08 05 96	sensível	mt	
58	JDA	F		Mato Grosso	escarro	31 07 96	03 09 96	I R	mt	
59	JRF	F	37	HC	Liquor	12 09 96	14 10 96	sensível	mt	HIV
60	JRF	F	37	HC	Liquor	19 09 96	21 10 96	sensível	mt	
61	JRF	F	37	HC	secreção	01 10 96	04 11 96	sensível	mt	HIV

62	LFO	F		HC	escarro	06 12 95	06 01 96	sensível	m. tr	
63	LFO	F		HC	escarro	24 01 96	26 02 96	sensível	mt	
64	LJS	M	55	HGP	escarro	13 11 96	13 1'2 96	I S R	mac	
65	LRS	M	18	HC	escarro	17 05 96	17 06 96	sensível	mt	HIV
66	LMC	F		H. São Vicente		29 10 96	29 11 96	sensível	mt	
67	LAK	M	3m	HC	lav. gást.	09 02 96	14 03 96	sensível	mt	
68	LMR	F	27	HGP	escarro	16 10 96	25 11 96	sensível	mt	
69	LVG	M	33	HOC	escarro	26 07 96	30 08 96	sensível	mt	
70	LVG	M	33	HOC	escarro	03 09 96	04 10 96	sensível	mt	HIV
71	MW	M	27	SS	escarro	09 02 96	14 03 96	sensível	mt	
72	MRR	M	24	Londrina	escarro	13 11 96	13 12 96	sensível	mt	
73	MAS	F	30	Mato Grosso	escarro	29 10 96	29 11 96	I S R P	ms	
74	MAF	F	52	Matriz Orjão	Liquor	05 12 96	08 01 97	sensível	mt	
75	MS	F	71	HC	lav. gást.	10 04 96	10 05 96	I	mt	
76	MLR	F	34	Cajuru	Liquor	25 10 96	25 11 96	sensível	mt	HIV
77	MLR	F	41	Irati	escarro	26 06 96	26 07 96	sensível	mt	
78	MLF	F	55	SS	escarro	03 09 96	04 10 96	sensível	mt	
79	MMD	F	28	HGP	escarro	19 01 96	16 02 96	sensível	mt	
80	MRS	F	55	Maringá	escarro		12 01 96	I R S	mt	
81	MLD	F		HGP	escarro	19 09 96	21 10 96	sensível	mt	
82	MB	F	34	H São Vicente	escarro	01 10 96	04 11 96	sensível	mt	HIV
83	MAA	F	31	HC	Liquor	19 09 96	21 10 96	sensível	mt	HIV
84	MRJ	F		Paranaguá	escarro	16 07 96	19 08 96	sensível	mt	
85	MGO	M	56	4ª RS	escarro	08 04 96	08 05 96	I	mt	
86	MAP	M	18	HC	escarro	17 05 96	17 06 96	sensível	mt	
87	MTP	M		HC	Lav.bronq.	06 12 95	06 01 96	I R S P	mac	HIV
88	NS	F	41	São Seb. Da Lapa	escarro	19 01 96	16 02 96	I r	mt	
89	NS	F	41	P. Grossa	escarro	20 03 96	20 04 96	I	mt	
90	NC	M		18ªRS	escarro	12 09 96	14 10 96	R	mt	
91	OC	M		Paranaguá	escarro	24 01 96	26 02 96	sensível	mt	
92	OP	M	65	SS	escarro	12 12 96	13 01 97	sensível	mt	
93	OFM	F	29	SS	escarro	11 07 96	13 08 96	I R P	mt	

94	OR	M		Paranaguá	escarro	11 06 96	11 07 96	sensível	mt	
95	PJS	F	50	SS	escarro	07 06 96	07 07 96	IRS	mt	
96	PJS	F	48	SS	escarro	26 07 96	30 08 96	ISR	mt	
97	PB	M	41	SS	escarro	07 06 96	08 07 96	ISR	mt	
98	PB	M		SS	escarro	26 06 96	26 07 96	ISR	mt	
99	RCR	F	21	HC	escarro	07 06 96	08 07 96	sensível	mt	HIV
100	RCM	F		HC	Liquor		06 01 96	sensível	mt	
101	ROW	M	49	HC	liquor	04 09 96	07 10 96	sensível	mt	
102	RRM	F		Paranaguá	escarro	11 06 96	11 07 96	sensível	mt	
103	RA	F		Paranaguá	escarro	23 04 96	23 05 96	sensível	mt	
104	RPS	F	59	Mato Grosso	liquor	27 12 96	27 01 97	S	mt	
105	SES	M	53	HGP	lav. bronq	16 10 96	18 11 96	sensível	mt	
106	SES	M	53	HGP	lav. bronq	16 10 96	18 11 96	IRP	mac	
107	SAB	F	30	HGP	escarro	26 06 96	26 07 96	I	mt	
108	TT	M	44	HC	escarro	12 11 96	12 12 96	sensível	mt	
109	VCS	M	30	HC	secreção	10 04 96	10 05 96	IR	mt	
110	VVR	M	28	Mato Grosso	escarro	28 06 96	29 07 96	IR	mt	
111	VHA	M	32	SS	escarro	27 12 96	27 01 97	sensível	mt	

QUADRO 3 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS CONSOLIDADOS DE 1997

	Nome	Sexo	Idade	Procedencia	Material	Data Cult.	Data Leit.	Sensível.	Bact.Isol.	HIV
1	INV	M	35	HGP	escarro	04 07 97	06 08 97	sensível	mt	
2	AS	M		HOC	escarro	24 07 97	25 08 97	sensível	mt	
3	AS	M		HOC	escarro	19 08 97	22 09 97	sensível	mt	
4	AJS	M	32	HC	escarro	25 04 97	26 05 97	sensível	mt	
5	AL	M		HGP	escarro	17 07 97	18 08 97	sensível	mt	HIV
6	AL	M		HGP	escarro	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	HIV
7	AR	F		HC	asp. bronq.	14 02 97	14 03 97	sensível	mt	
8	AA	F	43	HC	liq.cavit.	22 01 97	22 02 97	S	mt	
9	ACS	F	68	Antonina	escarro	21 01 97	21 02 97	sensível	mt	
10	AMA	F	33	SS	escarro	06 11 97	08 12 97	IP	mt	
11	AMA	F	33	SS	escarro	09 12 97	09 01 98	I	mt	
12	AJ	M	26	HC	biopsia linf.	14 02 97	14 03 97	sensível	mt	
13	ACB	M	40	HGP	escarro	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	HIV
14	ACB	M	40	HGP	escarro	09 12 97	09 01 98	sensível	mt	
15	AFG	M	49	HC	liq. Pleural	12 12 97	12 01 98	sensível	mt	
16	AMN	M	26	HC	liquor	14 10 97	12 11 97	sensível	mt	HIV
17	AS	M	38	HC	escarro	28 02 97	28 03 97	sensível	mt	
18	AS	M	70	Paranaguá	escarro	20 03 97	22 04 97	sensível	mt	
19	AB	M	52	SS	escarro	21 05 97	23 06 97	IE	mt	
20	CSO	F	25	HC	escarro	07 03 97	07 04 97	P	mt	
21	CAF	M	35	HC	escarro	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	
22	COR	M	24	Lapa	escarro	12 11 97	12 12 97	sensível	mt	
23	CLC	M	44	Paranaguá	escarro	18 09 97	17 10 97	sensível	mt	
24	CM	M	27	Paranaguá	escarro	04 07 97	06 05 97	sensível	mt	
25	CT	M	20	SS	escarro	27 02 97	27 03 97	sensível	mt	
26	CM	F	20	HGP	escarro	11 12 97	12 01 98	IRP	mt	
27	CJS	M	37	HC	liq. Pleural	07 05 97	09 06 97	sensível	mt	
28	COD	F	41	Londrina	escarro	14 10 97	12 11 97	I	mt	
29	DOL	M	70	SS	escarro	08 04 97	08 05 97	I	mt	
30	DOL	M	69	SS	escarro	19 06 97	21 07 97	I	mt	
31	DOL	M	70	SS	escarro	13 12 97	13 01 98	IP	mt	

32	DAC	M	49	SS	escarro	25 04 97	26 05 97	sensível	mt	
33	DR	M	34	Toledo	escarro	17 07 97	18 08 97	I R	mt	
34	ERS	M	23	SS	escarro	08 04 97	08 05 97	sensível	mt	
35	EAA	F	31	HC	liquor	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	HIV
36	EVD	M	38	SS	escarro	16 09 97	16 10 97	sensível	mt	
37	EP	M	24	HGP	escarro	12 11 97	12 12 97	sensível	mt	
38	EKC	M		HGP	escarro	09 05 97	10 06 97	sensível	mt	
39	ERN	M	48	Núcleo	escarro	28 02 97	28 03 97	sensível	mt	
40	ES	M	55	Londrina	escarro	27 02 97	27 03 97	I P	mt	
41	FO	F	8	HGP	escarro	28 02 97	28 03 97	sensível	mt	
42	FGS	M	40	SS	escarro	08 10 97	07 11 97	sensível	mt	
43	FMN	M	45	HC	liq. Pleural	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	HIV
44	GRS	M		Núcleo	escarro	04 07 97	06 08 97	sensível	mt	
45	GFO	M	24	Paranaguá	escarro	20 03 97	22 04 97	S	mt	
46	GVR	M	48	Paranaguá	escarro	20 03 97	22 04 97	IPK	mt	
47	IBS	F	31	Londrina	escarro	06 11 97	08 12 97	R	mt	
48	IMS	M	50	SS	escarro	19 06 97	21 07 97	I R	mt	
49	ISL	M	26	HC	escarro	09 05 97	10 06 97	sensível	mt	
50	JHA	M	28	Paranaguá	escarro	21 05 97	23 06 97	sensível	mt	
51	JL	M		HGP	escarro	25 04 97	24 05 97	sensível	mt	
52	JCN	M	30	HGP	escarro	19 06 97	21 07 97	sensível	mt	HIV
53	JCN	M	29	HGP	escarro	19 08 97	22 09 97	sensível	mt	
54	JFA	M	46	SS	escarro	08 10 97	07 11 97	sensível	mt	
55	JMG	M	26	HGP	escarro	27 02 97	27 03 97	sensível	mt	
56	JAL	M	22	HGP	escarro	09 05 97	10 06 97	sensível	mt	
57	JLS	M	44	SS	escarro	13 12 97	13 01 98	sensível	mt	
58	JAA	M	38	HC	lav. gást.	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	HIV
59	JCA	M		HGP	escarro	07 03 97	07 04 97	sensível	mt	
60	JCO	M	30	HC	escarro	09 12 97	09 01 98	sensível	mt	
61	JDS	M		Guarapuava	escarro	18 09 97	17 10 97	sensível	mt	
62	JFS	M	47	Londrina	escarro	12 11 97	12 12 97	P	mt	
63	JL	M	49	SS	escarro	06 02 97	06 03 97	R	mt	
64	JPM	M	38	DS	escarro	19 08 97	22 09 97	sensível	mt	

65	JRS	M	55	Londrina	escarro	08 04 97	08 05 97	R	mt	
66	JRS	F	48	SS	escarro	08 04 97	08 05 97	sensível	mt	
67	JC	F	19	Paranaguá	escarro	21 05 97	23 06 97	sensível	mt	
68	JBS	F	21	SS	escarro	09 05 97	10 06 97	sensível	mt	
69	LEP	M	48	Paranaguá	escarro	03 10 97	03 11 97	resist.todas	ms	
70	LJV	M	43	SS	escarro	16 09 97	16 10 97	sensível	mt	
71	LW	M	34	HC	sec. pulm.	05 06 97	07 07 97	sensível	mt	
72	LE	F	33	HC	biopsia linf.	07 05 97	09 06 97	sensível	mt	
73	LLP	F	28	HC	lav. bronq.	14 10 97	12 11 97	sensível	mt	
74	LSS	M	20	SS	escarro	21 01 97	21 02 97	I	mt	
75	LSS	M	20	SS	escarro	19 06 97	21 07 97	I	mt	
76	LCM	M	36	HGP	escarro	28 02 97	28 03 97	sensível	mt	
77	LSS	M	62	HC	lav. bronq.	14 10 97	12 11 97	sensível	mt	
78	MAK	M	28	HC	liquor	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	HIV
79	MAP	M	20	Londrina	escarro	07 05 97	09 06 97	I R	mt	
80	MAP	M		HGP	escarro	02 10 97	03 11 97	I R K	mac	
81	MAS	F	22	SS	escarro	02 10 97	03 11 97	sensível	mt	
82	MCC	F		SS	escarro	14 02 97	14 03 97	sensível	mt	
83	MHO	F	28	Paranaguá	escarro	03 10 97	03 11 97	sensível	mt	
84	MRM	F	44	Paranaguá	escarro	21 05 97	23 06 97	sensível	mt	
85	MZN	F	39	SS	escarro	04 07 97	06 05 97	sensível	mt	
86	MGC	F	15	SS	escarro	19 08 97	22 09 97	sensível	mt	
87	MS	F	19	SS	escarro	06 02 97	06 03 97	sensível	mt	
88	MS	M	36	SS	escarro	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	
89	MQJ	M	47	SS	escarro	22 01 97	22 02 97	sensível	mt	
90	NKR	F	34	SS	escarro	13 12 97	13 01 98	sensível	mt	
91	OL	F	49	Mato Grosso	lav. bronq.	07 05 97	09 06 97	sensível	mt	
92	OFM	F	30	SS	escarro	06 02 97	06 03 97	I R S	mt	
93	OFM	F	29	SS	escarro	21 05 97	23 06 97	I R	mt	
94	OA	M	21	SS	escarro	19 09 97	22 09 97	sensível	mt	
95	OR	M	97	HC	lav. gást.	14 02 97	14 03 97	sensível	mt	
96	OS	F	25	HGP	escarro	13 12 97	13 01 98	I R S	mt	HIV
97	PJS	F	49	SS	escarro	27 02 97	27 03 97	I S R	mt	

98	PJS	F	50	SS	escarro	19 08 97	22 09 97	IRS	mt	
99	PS	M	26	HOC	escarro	02 10 97	03 11 97	S	mt	
100	PRS	M	21	SS	escarro	12 03 97	15 04 97	sensível	mt	
101	RG	F	30	SS	escarro	17 07 97	18 08 97	sensível	mt	
102	RG	F	30	SS	escarro	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	
103	RPM	M		HGP	escarro	12 03 97	15 04 97	sensível	mt	
104	RMG	M	23	HC	abscesso	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	
105	RG	F	42	HC	escarro	20 03 97	22 04 97	IP	mt	
106	RSF	M	32	HOC	escarro	12 03 97	15 04 97	IRP	mt	HIV
107	RBA	M	16	SS	escarro	11 12 97	12 01 98	sensível	mt	
108	RSR	M	25	HC	escarro	09 12 98	09 01 98	sensível	mt	
109	RMD	M	17	SS	escarro	19 08 97	22 09 97	sensível	mt	
110	RMD	M	17	SS	escarro	18 09 97	17 10 97	sensível	mt	
111	RRC	M	47	Londrina	escarro	14 02 97	14 03 97	sensível	mt	
112	RD	M	25	HC	liquor	25 04 97	26 05 97	I	mt	
113	RCS	F		HGP	escarro	09 12 97	09 01 98	sensível	mt	
114	RO	M	71	HGP	escarro	14 02 97	14 03 97	IPE	mac	
115	RO	M		Núcleo	escarro	12 11 97	12 12 97	sensível	mt	
116	SGC	M	42	SS	escarro	08 04 97	08 05 97	sensível	mt	
117	SRJ	M	36	HC	liquor	22 01 97	22 02 97	sensível	mt	
118	SAL	M	42	U S Boa Vista	escarro	24 07 97	25 08 97	sensível	mt	
119	SM	M		HGP	escarro	06 11 97	08 12 97	sensível	mt	
120	SHA	M	22	SS	escarro	27 02 97	27 03 97	sensível	mt	
121	SR	M		Penitenciária	escarro	19 06 97	21 07 97	sensível	mt	
122	SFS	M	57	Londrina	escarro	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	
123	SRC	M	30	SS	sec gang.	13 12 97	13 01 98	sensível	mt	
124	SAB	F	30	SS	escarro	07 03 97	07 04 97	I	mt	
125	SJN	M	37	HC	escarro	21 01 97	21 02 97	sensível	mt	
126	SFS	F	39	HC	escarro	12 08 97	12 09 97	sensível	mt	HIV
127	SMS	F	24	SS	escarro	13 12 97	13 01 98	sensível	mt	
128	UDL	M	21	HC	lav. gást.	07 03 97	07 04 97	sensível	mt	
129	UPL	M	31	HGP	escarro	19 06 97	21 07 97	sensível	mt	
130	VR	M	42	HGP	escarro	13 12 97	13 01 98	sensível	mt	

131	VBS	M		SS	escarro	18 09 97	17 10 97	sensível	mt	
132	VFG	M	36	HC	secreção	08 04 97	08 05 97	sensível	mt	HIV
133	WNG	F	33	SS	escarro	05 06 97	07 07 97	sensível	mt	
134	ZMB	M	46	SS	escarro	16 09 97	16 10 97	sensível	mt	
135	ZC	M		Guarapuava	escarro	02 10 97	03 11 97	sensível	mt	

QUADRO 4 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS CONSOLIDADOS DE 1998

	Nome	Sexo	Idade	Procedencia	Material	Data Cult.	Data Leit.	Sensibil.	Bact. Isol.	HIV
1	AMC	M	57	SS	escarro	08 01 98	02 02 98	sensível	mt	
2	AC	M	44	HGP	escarro	30 04 98	05 06 98	P	mt	
3	AC	M	44	HGP	escarro	24 06 98	24 07 98	sensível	mt	
4	ASV	F	19	SS	escarro	25 03 98	27 04 98	sensível	mt	
5	AS	M	53	Lapa	escarro	25 06 98	27 07 98	IS	mt	
6	AMS	F	36	HGP	escarro	07 08 98	09 09 98	sensível	mt	
7	AMA	F	34	SS	escarro	07 10 98	04 11 98	IP	mt	
8	AJN	M	32	HGP	escarro	28 07 98	28 08 98	sensível	mt	
9	AF	M	35	Corn. Procópio	escarro	04 09 98	13 10 98	IR	mt	HIV
10	AVC	M	45	HC	escarro	25 06 98	27 07 98	EK	mac	HIV
11	AVC	M	45	HOC	escarro	25 06 98	27 07 98	EK	mac	HIV
12	CFS	F	61	Ibaiti	escarro	06 05 98	16 05 98	SR	mt	
13	CAS	F	26	HOC	escarro	06 11 98	07 12 98	sensível	mt	
14	CPP	M	36	SS	escarro	07 10 98	04 11 98	sensível	mt	
15	CLA	M	34	HC	escarro	04 09 98	13 10 98	SEt	mt	HIV
16	CRS	F	26	Londrina	escarro	20 08 98	21 09 98	R	mt	
17	CPP	M	35	SS	escarro	15 04 98	15 05 98	P	mt	
18	CVB	F	19	SS	escarro	06 11 98	07 12 98	sensível	mt	
19	DP	M	71	SS	escarro	19 06 98	20 07 98	ISR	mt	
20	DOL	M	70	SS	escarro	10 03 98	13 04 98	IP	mt	
21	DOL	M	70	SS	escarro	15 04 98	15 05 98	IP	mt	
22	DM	M		HC	escarro	08 01 98	09 02 98	sensível	mt	HIV
23	EFS	M	27	SS	escarro	09 01 98	10 02 98	sensível	mt	
24	EMP	F		HGP	escarro	19 02 98	19 03 98	sensível	mt	
25	GBS	M	1	HC	secreção	22 07 98	22 08 98	sensível	mt	
26	GFF	M	68	SS	escarro	08 01 98	09 02 98	sensível	mt	
27	GFF	M	68	SS	escarro	16 06 98	16 07 98	sensível	mt	
28	GA	M	24	Foz do Iguaçu	escarro	19 10 98	19 11 98	sensível	mt	
29	JSB	M		HGP	escarro	07 08 98	09 09 98	sensível	mt	
30	JC	M	57	SS	escarro	30 04 98	05 06 98	IPS	mt	

31	J S F	M	45	Londrina	escarro	25 03 98	27 04 98	sensível	mt	
32	J M F	M	66	SS	escarro	07 08 98	09 09 98	sensível	mt	
33	J S D	M		HGP	escarro	16 06 98	16 07 98	sensível	mt	
34	J S S	M	30	SS	escarro	04 09 98	13 10 98	S	mt	
35	J G O	M	32	SS	escarro	30 06 98	30 07 98	sensível	mt	
36	J B T	M		Londrina	escarro	20 08 98	21 09 98	sensível	mt	
37	J C	M	47	Londrina	escarro	06 11 98	07 12 98	sensível	mt	
38	J M V F	M	36	HOC	escarro	07 08 98	09 09 98	I S R P Et	mac	HIV
39	J R F	M	42	HC	escarro	04 09 98	13 10 98	sensível	mt	HIV
40	J V	M	36	HGP	escarro	24 06 98	24 07 98	sensível	mt	
41	J B B	F	22	SS	escarro	30 06 98	30 07 98	S	mt	
42	J B B	M	21	SS	escarro	10 02 98	10 03 98	sensível	mt	
43	J C P	M	32	HGP	escarro	10 03 98	13 04 98	sensível	mt	
44	L J S	M		HGP	escarro	10 03 98	13 04 98	I S P K	mac	
45	L S	M		Londrina	escarro	24 06 98	24 07 98	sensível	mt	
46	L F S	F	25	SS	escarro	07 10 98	04 11 98	sensível	mt	
47	L A O	M	44	SS	escarro	19 02 98	19 03 98	sensível	mt	
48	L C C	M		Londrina	escarro	30 06 98	30 07 98	R	mt	
49	M M	M		HGP	escarro	20 08 98	21 09 98	sensível	mt	
50	M C S	M	26	SS	escarro	04 03 98	06 04 98	R	mt	
51	M C S	M	26	HC	escarro	24 06 98	24 07 98	R	mt	HIV
52	M H	M	32	HGP	escarro	06 05 98	16 06 98	I R E Et	ms	
53	M S P	M	22	Londrina	escarro	28 07 98	28 08 98	I R	mt	
54	M R B	M		Londrina	escarro	25 03 98	27 04 98	sensível	mt	
55	M A S	F	23	SS	escarro	19 10 98	19 11 98	sensível	mt	
56	M D N	F	38	SS	escarro	09 01 98	10 02 98	P	mt	
57	M C O	F	57	Apucarana	escarro	21 09 98	21 10 98	resist.todas	ms	
58	M H R	F		Cornélio Procópio	escarro	10 02 98	10 03 98	I R S	mt	
59	M J M	M	37	SS	escarro	04 03 98	06 04 98	I R	mt	
60	M B N	F	30	HC	biops. lifon.	07 07 98	07 08 98	sensível	mt	HIV
61	N S M	M	39	SS	escarro	24 06 98	24 07 98	sensível	mt	
62	N H T	M	45	SS	escarro	25 03 98	27 04 98	sensível	mt	

63	NHT	M	45	SS	escarro	06 11 98	07 12 98	sensível	mt	
64	NSO	F		Foz do Iguaçu	escarro	21 09 98	21 10 98	sensível	mt	
65	OJF	M		HGP	escarro	06 11 98	07 12 98	sensível	mt	
66	OFD	M	35	Londrina	escarro	19 06 98	20 07 98	sensível	mt	
67	OB	M	59	Londrina	escarro	19 07 98	20 07 98	sensível	mt	
68	OFM	F		SS	escarro	09 01 98	10 02 98	IRP	mt	
69	ORN	M	27	SS	escarro	30 04 98	05 06 98	ISP K	mt	
70	PJS	F	50	SS	escarro	22 07 98	22 08 98	IRPS	mt	
71	PBP	M	27	SS	escarro	16 06 98	16 07 98	sensível	mt	
72	PAO	M	39	SS	escarro	07 10 98	04 11 98	sensível	mt	
73	PIR	M	43	SS	escarro	25 03 98	27 04 98	I	mt	
74	PJS	M	47	HGP	escarro	16 06 98	16 07 98	sensível	mt	
75	PS	F	23	HC	escarro	25 06 98	27 07 98	ISP	mac	HIV
76	RLT	M	18	SS	escarro	09 01 98	10 02 98	I	mt	
77	RO	M	71	Núcleo	escarro	28 07 98	28 08 98	IP Et	mac	
78	SA	M	43	SS	escarro	07 08 98	09 09 98	sensível	mt	
79	SL	M	43	SS	escarro	04 03 98	06 04 98	sensível	mt	
80	SL	M	74	HC	liquor	07 07 98	07 08 98	sensível	mt	HIV
81	SFS	M	52	Londrina	escarro	19 06 98	20 07 98	sensível	mt	
82	SAV	F	23	Apucarana	escarro	30 04 98	05 06 98	sensível	mt	
83	SAB	F	32	SS	escarro	19 10 98	19 11 98	sensível	mt	
84	SGR	F	29	HC	liquor	07 07 98	07 08 98	S	mt	HIV
85	VM	M	35	HC	escarro	06 05 98	16 05 98	sensível	mt	
86	VAS	M	35	HGP	escarro	07 10 98	04 11 98	sensível	mt	
87	VPM	M	37	SS	escarro	30 04 98	05 06 98	RP	mt	
88	VPM	M	37	SS	escarro	21 09 98	21 10 98	R	mt	
89	VLW	F	41	HC	escarro	08 01 98	09 02 98	sensível	mt	HIV
90	WRS	M	25	SS	escarro	19 10 98	19 11 98	sensível	mt	

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. **Am. Rev. Resp. Dis.**, New York, v. 149, p.1359-1374, 1994.
- ARNO, P.S.; MURRAY, C.J.L.; BONUCK, K. *et al.* The economic impact of tuberculosis in hospitals in New York City: a preliminary analysis. **J. Law Med. Ethics**, v. 21, p. 317-23,1993.
- BARNES, P. F.; QUOC, H.L.; DAVIDSON, P.T. Tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV. **Clin. Med. Am. Norte**, Rio de Janeiro, n. 6, p. 1459, 1993.
- BARNES, P.F.; BLOCH, A.B.; DAVIDSON, P.T. *et al.* Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 324, p.1645-1650, 1991.
- BARRETO, A.M.W.; MARTINS, F.M. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. **Bol. PNCT**, Brasília, v. 2, 1988.
- BATES, J.H.; STEAD, W.W. A história da tuberculose como uma epidemia global. **Clin. Med. Am. Norte**, Rio de Janeiro, ,v. 6, p. 1287-1299, 1993.
- BEN-DOV, I.; MASON, G.R. Drug-resistant tuberculosis in a southern California hospital: Trends from 1969 to 1984. **Am. Rev. Resp. Dis.**, New York, v.135, p. 1307, 1987.
- BERMUDEZ, R.A; BLANCO, A.P. *et al.* Population-based survey for Drug-resistance of tuberculosis- México, 1997. **JAMA**, Chicago, v. 280, n.1, p. 14-15, 1988.
- BLOCH, A.B.; CAUTHEN, G.M. *et al.* Nation wide survey of drug - resistant tuberculosis in the United States. **JAMA**, Chicago, v. 271, p.665-671, 1994.
- BLOOM, B.R.; MURRAY, C.J.L. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. **Science**, Washington, v. 257, p. 1055-1064, 1992.
- BOILEAU, P. *et al.* Tuberculosis in children in Madagascar. **Arch. Inst. Pasteur Madagascar** , v. 62, p. 31-36, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Pneumologia Sanitária. **Manual de Normas para o controle da tuberculose**. Brasília, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle da Tuberculose**. Uma proposta de integração ensino-serviço/ CNCT/NUTES. 3.ed.rev. Rio de Janeiro, 1992. p. 29-30.

\_\_\_\_\_. **Manual de bacteriologia da tuberculose**. 2. ed. Rio de Janeiro, 1994.

BROBOWITZ, I.D. Ethambutol - isoniazid vs streptomycin - ethambutol - isoniazid in original treatment of cavitory tuberculosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v.109, p. 548-553, 1974.

BRUDNEY, K.; DOBKIN, J. Resurgent tuberculosis in New York city. **Am. Rev. Resp. Dis.**, New York, v.144, p. 745, 1991.

CAUTHEN, G.M.; KILBURN, O. *et al.* Resistance to antituberculous drugs in patients with and without prior treatment: Survey of 31 states and large city laboratories, 1982-1986 (Abstract). **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v.137, supl., p. 260, 1988.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendation of the Advisory Council for the Elimination of tuberculosis. **MMWR**, Atlanta, v. 42, n. RR-7, p. 1-8, 1993.

\_\_\_\_\_. Nosocomial transmission of multidrug resistant tuberculosis among HIV - infected person - Florida and New York, 1988-1991. **MMWR**, Atlanta, v.40, p. 585-591, 1991.

\_\_\_\_\_. Outbreak of multidrug - resistant tuberculosis - Texas, California, and Pennsylvania. **MMWR**, Atlanta, v.39, p. 369-372, 1990.

\_\_\_\_\_. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system – New York, 1991. **MMWR**, Atlanta, v.41, n.28, p. 507, 1992.

CHAWLA, P.K.; KLAPPER, P.J.; KAMHOLZ, S.L. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in an urban population including patients at risk for human immunodeficiency virus infection. **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v.146, p. 280, 1992.

CHUM, H.J.; O' BRIEN, R.J. *et al.* Epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania. 1991-1993. **AIDS**, Philadelphia, v.10, p. 299-309, 1996.

COHN, D.L.; BUSTREO, F.; RAVIGLIONE, M.C. Drug-resistant tuberculosis: Review of the worldwide situation and the WHO / IUATLD Global Surveillance Project: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v.24, supl. 1, p.121-30, 1997.

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1., 1997. **J. Pneumol.**, v. 23, n. 6, nov. /dez. 1997.

- COOKSON, S.T.; JARVIS, W.R. Prevention of nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. **Inf. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 385-409, June 1997.
- DALEY, C.L.; SMALL, P.M.; SCHECTER, G.F. *et al.* An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment Length polymorphisms. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 326, p. 231-235, 1992.
- DANNENBERG, A.M.J. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. **Rev. Infect. Dis.**, v.11, supl 369-supl378, 1989.
- DAVID, H.L. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. **Appl. Microbiol.**, v. 20, p. 810- 814, 1970.
- DEHEINZELIN, D. *et al.* Fatores preditivos de abandono de tratamento por pacientes com tuberculose. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo**, São Paulo, v. 51, n.4, p. 131-135, jul./ago. 1996.
- DEPALO, V.A.; SALOMON, N.; KOLOKATHIS, A. *et al.* A rise in drug-resistant mycobacterium tuberculosis in patients with HIV infection, substance abuse, and homelessness. In: **INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS** (Jun.: 1991: Florence). *Abstract*.
- DI PERRI, G.; CRUCIANI, M.; DANZI, M.C. *et al.* Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV – infected patients. **Lancet** , London, v. 2, p.1502, 1989.
- DIAMOND, J.M. The arrow of disease. **Discover**, v. 13, p. 64, Oct. 1992.
- DOSTER, B.; CARAS, G.J.; SNIDER, D.E. A continuing survey of primary drug resistance in tuberculosis, 1961 to 1968: A U.S. Public health service cooperative study. **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v. 113, p. 419-425, 1976.
- EDWARDS, D.; KIRKPATRICH, C.H. The immunology of mycobacterial diseases. **Am. Rev.Respir. Dis.**, New York, v 134, p.1062-1071, 1986.
- ELLNER, J.J. Multidrug- resistant tuberculosis. **Adv. Intern. Med.**, Chicago, v. 40, p. 155-197, 1995.
- FANDINHO, F.C.O. *et al.* Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from HIV infected and no infected in Rio de Janeiro (Brazil). **Tuberc. Lung Dis.**, Edinburgh, v. 76, supl. 2, p.94, 1994.
- FISCHL, M.A. *et al.* Clinical prevention and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.117, p. 184-190, 1992.

- FIUZA DE MELO, F.A.; IDE NETO, J. *et al.* Tuberculose multirresistente. **J. Pneumol.**, São Paulo, v.19, n.2, p.73-81, jun. 1993.
- FLESCH, I.E.A.; KAUFMANN, S.H.E. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma interferon- activated bone marrow macrophages. **Infect. Immunol.**, v.56, p.1464-1469, 1988.
- FRIEDEN, T.R.; STERLING, T. *et al.* Multiple drug-resistant tuberculosis in New York City. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 328, p. 521, 1993.
- FRIEDMAN, T.R. *et al.* A Multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis- epidemiology and clinical outcomes. **JAMA**, Chicago, v. 276, n. 15, p. 1229-1235, 16 Oct. 1996.
- FUJIWARA, P.I. *et al.* A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. **Arch. Intern. Med.** , Chicago, v.157, p. 531-536, 1997.
- GARIN, B. *et al.* Drug resistant *M. tuberculosis* strain in tuberculosis in Bangui. Central African Republic. **AIDS** , Philadelphia, v. 9, p.213-214, 1995.
- GIRARDI, E. *et al.* Drug resistance patterns among tuberculosis patients in Rome, 1990-1992. **Scand. J. Infect. Dis.**, Stockholm, v.28, p. 487-491, 1996.
- GOBLE, M. *et al.* Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazida and rifampin. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 328, p. 527-532, 1993.
- GOYAL, M. *et al.* Rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis. **Eur. Respir. J.**, Copenhagen, v.10, p. 1120-1124, 1997.
- GRZYBOWSKI, S. Tuberculosis in the third world. **Thorax**, London, v.46, p. 689, 1991.
- HEIFETS, L.B. Rapid automated methods (Bactec system) in clinical mycobacteriology. **Semin. Respir. Infect.**, Philadelphia, v. 1, p. 242-249, 1986.
- HOFFNER, S.E. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*; some data from Sweden, Estonia and Ethiopia. **Scand. J. Infect. Dis.**, Stockholm, v. 98, p. 17-18, 1995.
- HONORE, N.; COLE, S.T. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 37, p. 414-418, 1993.
- HORSBURGH, C.R. Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 324, p. 1332-1338, 1991.
- IKEDA, R.M. *et al.* Nosocomial tuberculosis: An outbreak of a strain resistant to seven drugs. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, Thorofare, v.16, p. 152-159, 1995.

ISEMAN, M.; MADSEN, L.A. Drug -resistant tuberculosis. **Clin. Chest. Med.**, v. 10, p. 341, 1989.

\_\_\_\_\_. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 329, p. 784-791, 1993.

JACOBS, R.F. Multiple-drug resistance tuberculosis. **Clin. Inf. Dis**, Chicago, v.19, p. 1-10, June 1994.

JAIN, N.K.; CHOPRA, K.K.; PRASAD, G. Initial and acquired isoniazid, and rifampin resistance to *M. tuberculosis* and its implications for treatment. **Indian. J. Tuberc.**, v.39, p. 121-123, 1992.

JEREB, J.A. *et al.* Tuberculosis in health care workers at a hospital with an outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.155, p. 854-859, 1995.

JUK, B.V.; FERNANDES, L. **A física através dos tempos no Paraná**. Curitiba : Casa da Memória de Saúde Pública do Paraná, 1992

KANTOR, I.N.; LATINI, O.; BARRERA, L. La resistencia y multiresistencia a los medicamentos antituberculosos en la Argentina y en otros países de América Latina. **Medicina**, Buenos Aires, v. 58, n. 2, p. 202-8, 1998.

KENNEDY, N. *et al.* Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 22, p. 827-833, 1996.

KIMERLING, M.E. *et al.* Childhood tuberculosis in Alabama: epidemiology of disease and indicators of program effectiveness, 1983 to 1993. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 14, p. 678-684, 1995.

KOCHI, A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the world Health Organization. **Tubercle** , v.72, p. 1, 1991.

KOHNO, S. *et al.* Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. **Chest** , Northbrook, v.102, p. 1815-1818, 1992.

KOPANOFF, D.E. *et al.* A continuing survey of tuberculosis primary drug resistance in the United States: March 1975 to november 1977: A United States Public Health service cooperative study. **Am. Rev. Respi.r Dis.**, New York, v. 118, p. 835-842, 1978.

KRAMER, F. *et al.* Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Med.**, New York, v.89, p. 451-456, 1990.

- KRITSKI, A.L. *et al.* Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with Multidrug-resistant tuberculosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v.153, p. 331-335, 1996.
- KRITSKI, A.L. *et al.* Reação em cadeia da polimerase (RCP/PCR) aplicada ao diagnóstico da tuberculose. **J. Pneumol.**, Brasília, v. 23, p. 33-42, 1997.
- KRITSKI, A.L., CONDE, M.B., SOUZA, G.R.M. **Tuberculose** : do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu, 1999.
- LAURENTI, R. *et al.* **Estatística de saúde**. São Paulo: EPU, 1985.
- LYASHCHENKO, K.; COLANGELI, R.; HOUDE, M.; ALJAHDALI, H.; MENZIES, D.; GENNARO, M.L. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. **Infect. Immun.** V. 66, p. 3936-40, 1998.
- KRITSKI, A.L.; LAPA E SILVA, J.R.; CONDE, M.B. Tuberculosis and HIV: renewed challenge. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.93(3), p. 417-421, 1998.
- MARKS, G. L. Genética da tuberculose. **Clin. Med. Am. Norte**, Rio de Janeiro, n. 6, p. 1301-1303, 1993.
- MURRAY, C.J.L.; STYBLO, K.; ROVILLON, A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. **Tuberc. Lung Dis.**, Edinburgh, v. 65, p. 6-24., 1990.
- MUSSER, J.M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. **Clin. Microb. Rev.**, Washington, v. 8, p. 496-514, 1995.
- NAKATAMI, SM. **Tuberculose e um perfil de resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas antituberculosas**. Curitiba, 1994. Monografia (Título de especialista no curso de Pós-Graduação em Bacteriologia) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- NARAIN, J.P.; RAVIGLION, V.C.; KOCHI, A. HIV : associated tuberculosis in developing countries: Epidemiology and strategies for prevention. **WHO / TB / 92**, v.164, p. 1 - 23, 1992.
- NITTA, A.T. *et al.* Misdiagnosis of multidrug-resistant tuberculosis possibly due to laboratory related errors. **JAMA**, Chicago, v. 276, n.24, p. 1980-3, 25 Dec. 1996.
- OSORNIO, S. *et al.* Resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes mexicanos. Características clínicas y factores de riesgo. **Rev. Invest. Clin.**, Mexico, v. 47, n.4, p. 273-81, jul/ago. 1995.
- PALACI, M. *et al.* Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of M. tuberculosis isolated from respiratory specimens. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 34, p. 762-764, 1996.

- PABLOS-MENDEZ, A. *et al.* Drug resistant tuberculosis among the homeless in New York City. **New York State J. Med.**, New York, v. 90, p. 351, 1990.
- PARK, M.M. *et al.* Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993 - prolonged survival with appropriate therapy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v.153, p. 317-324, 1996.
- PAPE, J. W. *et al.* Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. **Lancet**, London, v. 342, p. 268-272, 1993.
- RAFFALLI, J. *et al.* Community - based outbreaks of tuberculosis. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 156, p.1053-1060, 1996.
- RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, D.E.; KOCHI, A. A global Epidemiology of tuberculosis : Morbidity and Mortality of a worldwide Epidemiol. **JAMA**, Chicago, v. 273, p. 220-226, 1995.
- REIDER, H.L. *et al.* Tuberculosis in the United States. **JAMA**, v. 262, p. 385-389, 1989.
- REIS, J. **Das principais endemias e epidemias de Curitiba**. Rio de Janeiro, 1898. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina e Farmácia do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- ROSEMBERG, J. Repercussões da biologia molecular na tuberculose. **J. Pneumol.**, Brasília, v. 19, p. 25-36,1993.
- SACEANU, C.A.; PFEIFFER, N.C.; MC LEAN, T. Evaluation of sputum smears concentrated by cyto centrifugation for detection of acid-fast bacilli. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 93, p. 2371-2374,1993.
- SALOMON, N. *et al.* Predictors and outcome of multidrug- resistant tuberculosis. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 21, p.1245-1252, 1995.
- SAMANICH, K.M.; BELISLE, J.T.; SONNENBERG, M.G.; KEEN, M.A.; ZOLLA-PAZNER, S.; LAAL, S. Delineation of human antibody responses to culture filtrate antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 178, p. 1534-8, 1998.
- SCHIFFMAN, P.L. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in a large southern California hospital. **Am. Rev. Resp. Dis.**, New York, v. 116, p. 821, 1977.
- SEISCENTO, M. *et al.* Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínicos-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. **J. Pneumol.**, Brasília, v. 23, n.5, p. 237-44, set/out. 1997.
- SNIDER, D.E. *et al.* Drug-resistant tuberculosis (letter). **Am. Rev. Respir. Dis.**, New York, v.144, p. 732, 1991.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. Novo relatório confirma disseminação global de tuberculose multidroga resistente. [http:// www.nib.unicamp.br/sbpt/newreltb.html](http://www.nib.unicamp.br/sbpt/newreltb.html). Capturado em 01/ 12/ 98.

STOTTMEIER, K.D. Emergence of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Massachusetts. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 133, p. 88, 1976.

STYBLO, K. **Epidemiology of tuberculosis**. The Hague, 1991.

STREETON, J.A; DESEM, N.; JONES, S.L. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v.2, p. 443-50, 1998.

SWAI, B.O. *et al.* Controlled Clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazida resistant pulmonary tuberculosis. **Tubercle**, v. 69, p. 5-14, 1988.

TELLIS, C.J.; PUTMAN, J.S. Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas. **Clin. Med. Am. Norte**, Rio de Janeiro, p.434-435, maio 1980.

TRIVED, S.S.; DESAI, S.G. Primary antituberculosis drug resistance and acquired rifampicin resistance in Guajarat, India. **Tubercle**, v. 70, p. 45-51, 1989.

VALENZUELLA, P.H.; PIFFARDI, S.F. Resistência secundária a drogas antituberculosas. **Rev. Child Enferm. Respir.**, Chile, v.11, n.2, p. 73-8, abr./jun. 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Programme. TB / HIV. **A clinical manual**. Geneve, 1996.

ZHANG, Y. *et al.* The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. **Nature**, London, v. 358, p. 591-593, 1992.