

Bruno Horta Andrade

RESULTADOS DO RETRATAMENTO DE PACIENTES
COM TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS, NO
PERÍODO DE 2004 A 2007

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

Bruno Horta Andrade

RESULTADOS DO RETRATAMENTO DE PACIENTES
COM TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS, NO
PERÍODO DE 2004 A 2007

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa

Co-orientador: Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**REITOR**

Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA

Prof^a Dra. Heloísa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

FACULDADE DE MEDICINA**DIRETOR**

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador)

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr. (subcoordenador)

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Dr. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Dr. José Roberto Lambertucci

Fátima Lúcia Guedes Silva (Rep. Discente)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à toda minha **FAMÍLIA:**

À minha amada Priscilla, pela dedicação, pela perseverança e por ter dividido
comigo esse sonho;

À minha filha Marina, pelo incentivo e pela razão de viver;

Aos meus queridos pais Marino e Judith, pela estrutura que me deram, por
seus valores e pelo exemplo;

Aos irmãos Flávio e Érika, por sempre me incentivarem;

Ao pequeno Gabriel, pela força da superação;

À Roberto, Neide, sobrinho(a)s e cunhado(a)s, agradeço a cada um pelo apoio
constante, pela confiança, pela compreensão e pela crença neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pela presença viva, pelo resgate à saúde e pelo vigor para esse trabalho;

Aos meus orientadores Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa e Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco, eternos incentivadores, apoiadores e modelos de minha formação;

À minha madrinha Dra. Valéria Maria Augusto, pelo incentivo sincero e incondicional;

Aos colaboradores diretos desta pesquisa: Dra. Maria Tereza Costa Oliveira, pelo apoio incondicional de todas as horas e à acadêmica Natália Priscila Lacerda;

A Dra. Ângela Maria Ribeiro, à Dra. Maria Goretti M. G. Penido e a todos os professores da Pós-Graduação pelo incentivo à Ciência;

Ao Dr. Edílson Correa de Moura e ao Rômulo, da Secretaria de Estado da Saúde, à Dra. Maria das Graças Oliveira, Secretária Municipal de Saúde de Belo Horizonte;

À Dra Helena Rachel Weinreich e ao Dr. Guilherme Garcia Freire;

Aos diretores do Hospital Júlia Kubitschek, Dr. Henrique Timo Luz e Dr. Frederico Thadeu F. Campos, ao corpo clínico do Serviço de Pneumologia, e aos funcionários do SAME, em especial às funcionárias Mislene e Kátia;

À toda equipe de pneumologia do Hospital das Clínicas;

Aos funcionários do Hospital Eduardo de Menezes, Maria Luiza e Priscila.

MUITO OBRIGADO!

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Gráficos	xvii
Lista de Abreviaturas e Siglas	xix
Resumo.	xxiv
Abstract	xxvii
1 Introdução.	1
2 Revisão bibliográfica.	4
2.1 Histórico do tratamento	5
2.2 O problema da resistência.	8
2.2.1 Métodos diagnósticos..	13
2.2.1.1 Cultura.	13
2.2.1.2 Teste de sensibilidade	15
2.2.2 Tuberculose multirresistente	19
2.2.3 Tuberculose super-resistente.	23
2.3 Retratamento de casos	24
2.4 Panorama atual da tuberculose.	36
2.4.1 Tuberculose no mundo.	36
2.4.1.1 Esforços mundiais.	38
2.4.2 Tuberculose no Brasil	41
2.4.2.1 I Inquérito Epidemiológico de Resistência às drogas usadas no	

tratamento da Tuberculose	48
2.4.2.2 Dados preliminares do II Inquérito Epidemiológico de Resistência aos fármacos antituberculose.	49
2.4.3 Tuberculose em Minas Gerais e em Belo Horizonte.	50
3 Justificativa	55
4 Objetivos	58
4.1 Objetivo principal.	59
4.2 Objetivos secundários.	59
5 Pacientes e métodos	60
5.1 Delineamento do estudo.	61
5.2 Pacientes.	61
5.2.1 Critérios de Inclusão.	61
5.2.2 Critérios de exclusão.	62
5.3 Hipóteses	63
5.4 Métodos.	63
5.4.1 Local de coleta dos dados.	63
5.4.2 Fontes dos dados	64
5.4.2.1 Arquivo de prontuários	64
5.4.2.2 Sistema de Informação de Agravos de Notificação.	65
5.4.2.3 Sistema de Informação sobre mortalidade.	65
5.4.3 Avaliação de completude e concordância dos dados.	66
5.4.4 Variáveis estudadas.	67
5.5 Período de seguimento.	72
5.6 Procedimentos estatísticos.	72
5.7 Considerações éticas.	73

5.8	Considerações diversas.	74
5.8.1	Mecanismos de busca na literatura.	74
5.8.2	Forma de citação bibliográfica.	74
5.8.3	Apresentação de resultados e discussão – ir á página.	74
6	Artigo: Desfechos do retratamento de pacientes com tuberculose pulmonar segundo o perfil de sensibilidade do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	75
7	Referências bibliográficas.	94
8	Anexos.	106
	Anexo I: Protocolo de coleta de dados.	107
	Anexo II: Parecer de aprovação do Conselho de Ética da UFMG.	109
	Anexo III: Parecer de aprovação do COEP FHEMIG.	110

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Meio de cultura em Löwenstein-Jensen exibindo colônias de *Mycobacterium tuberculosis* de aspecto tipicamente rugoso e não pigmentado 14

FIGURA 2 - Teste de sensibilidade em meio de cultura Löwenstein-Jensen. 17

FIGURA 3 – As cinco dimensões da adesão terapêutica 27

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - Genética da resistência medicamentosa do *Mycobacterium tuberculosis*. 10
- TABELA 2** - Concentração crítica das drogas utilizadas no teste de sensibilidade do *M. tuberculosis* e proporção crítica de mutantes resistentes17
- TABELA 3** - Distribuição total de casos de tuberculose, formas pulmonares e extrapulmonares e coeficiente de incidência por 100 mil habitantes no Brasil, por região - dados referentes ao ano de 200642
- TABELA 4** - Resultados de um coorte prospectiva de pacientes em tratamento hospitalar no Rio de Janeiro no período de 1986 a 1990 46
- TABELA 5** - Distribuição de todos os casos atendidos em Belo Horizonte para retratamento (abandono e recidiva), segundo o ano de diagnóstico e de encerramento, no período de 2004 a 2007..52

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Distribuição dos casos de TBMR por resultado de tratamento de 2004 a 2007, Brasil.	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AIH	- Autorização para Internação Hospitalar
ATS	- <i>American Thoracic Society</i>
BA	- Bahia
BH	- Belo Horizonte
BK	- Bacilo de Kock
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID	- Classificação Internacional de Doenças
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
DF	- Distrito Federal
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DOTS	- Estratégia de tratamento supervisionado (<i>Directly Observed Therapy</i>)
dp	- Desvio-padrão
DST	- <i>Drug susceptibility test</i>
E	- Etambutol
EMB	- Etambutol
ENR	- Enoil-ACP redutase
ETH	- Etionamida
EUA	- Estados Unidos da América

FDC	- Fármacos em dose fixa combinada
FHEMIG	- Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FIG	- Figura
Funed	- Fundação Ezequiel Dias
GRAF	- Gráfico
H	- Isoniazida
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HJK	- Hospital Júlia Kubitschek
IC	- Intervalo de confiança
IDSA	- <i>Infectious Diseases Society of America</i>
INH	- Isoniazida
INHR-TB	- Tuberculose monorresistente à isoniazida
IUATLD	- <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
LACEN	- Laboratório Central de Saúde Pública
LJ	- <i>Löwenstein-Jensen</i>
MDM	- Metas de Desenvolvimento do Milênio
MG	- Minas Gerais
MGIT	-Tubo indicador de crescimento de micobactéria
MIC	- Concentração inibitória mínima
mL	- Mililitro
MRC	- Conselho de Pesquisa Médica Britânico (<i>Medical Research Council</i>)
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ONU	- Organização das Nações Unidas

OR	- Razão de chances (<i>Odds Ratio</i>)
PAS	- Ácido para-aminosalicílico
PCR	- Reação da cadeia da polimerase
PNCT	- Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PRM	- Prevalência de resistência média
PZA	- Pirazinamida
R	- Rifampicina
RA	- Retratamento após abandono
RC	- Retratamento após cura
RFLP	- Polimorfismo de fragmentos de restrição
RH	- Rifampicina e Isoniazida
RHZ	- Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida
RHZE	- Rifampicina, Isoniazida (Hidrazida), Pirazinamida e Etambutol
RIF	- Rifampicina
RIFr-TB	- Tuberculose monorresistente à rifampicina
RJ	- Rio de Janeiro
RMBH	-Região Metropolitana de Belo Horizonte, composta pelos seguintes 34 municípios: Baldim, Belo Horizonte, Betim, Brumadinho, Caeté, Capim Branco, Confins, Contagem, Esmeraldas, Florestal, Ibirité, Igarapé, Itaguara, Itatiaiuçu, Jaboticatubas, Juatuba, Lagoa Santa, Mário Campos, Mateus Leme, Matozinhos, Nova Lima, Nova União, Pedro Leopoldo, Raposos, Ribeirão das Neves, Rio Acima, Rio Manso, Sabará, Santa Luzia, São Joaquim de Bicas, São José da Lapa, Sarzedo, Taquaraçu de Minas e Vespasiano.
RNA	- Ácido ribonucléico
RS	- Rio Grande do Sul

SAME	-Setor de Arquivo Médico
SC	- Santa Catarina
SES/MG	- Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais
SIDA	- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SIH	- Sistema de Informação Hospitalar
SIM	- Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SM	- Estreptomicina
SP	-São Paulo
SUS	- Sistema Único de Saúde
TAB	- Tabela
TB	- Tuberculose
TB-MDR	-Tuberculose multidrogarresistente; conceito utilizado em publicações internacionais que se refere à de resistência do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> á rifampicina e isoniazida
TBDR	-Tuberculose multidrogarresistente; conceito utilizado em publicações nacionais que se refere à de resistência do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> á rifampicina e isoniazida e mais um ou mais dos medicamentos componentes dos esquemas I, IR e III ou falência operacional ao esquema III.
TS	- Teste de sensibilidade
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
XDR-TB	- <i>Extensively drug-resistant</i> (TB super resistente)
Z	-Pirazinamida

RESUMO

RESUMO

RESULTADOS DO RETRATAMENTO DE PACIENTES COM TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS, NO PERÍODO DE 2004 A 2007

Objetivo: analisar a eficácia do retratamento de pacientes portadores de tuberculose com esquema padronizado e sua relação com o perfil de sensibilidade micobacteriana.

Delineamento do estudo: **Coorte retrospectiva** de pacientes atendidos em um hospital de referência no Estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2004 e 2007.

Pacientes e Métodos: Foram selecionados 144 pacientes com indicação de retratamento com esquema de curta duração (2RHZE/4RHE; rifampicina [R], isoniazida [H], pirazinamida [Z] e etambutol [E] diariamente por dois meses seguido por quatro meses de manutenção com R,H,E). Foram analisados os desfechos dos tratamentos, definidos como sucesso (cura) ou insucesso (óbito, falência ou abandono) e sua relação com a resistência micobacteriana segundo os resultados do teste de sensibilidade (TS). Foram pesquisadas variáveis possivelmente associadas ao insucesso terapêutico. Para esta análise foram utilizados modelos de regressão logística binária univariada e múltipla para estimar a razão das chances e o respectivo intervalo de 95% de confiança. Para os testes de associação independente adotou-se um valor de $p < 0,05$.

Resultados: Observou-se que a disponibilidade dos resultados do TS foi baixa e tardia, no decurso do tratamento. Quanto aos desfechos terapêuticos, não foram encontradas diferenças significativas em relação às variáveis demográficas. A prevalência de resistência adquirida encontrada foi de 53,7%, a qual foi semelhante entre os pacientes com sucesso e insucesso terapêutico. A taxa de cura observada foi de 58,3%, em relação ao total da amostra, e de 76,4%, excluindo-se os casos de abandono de tratamento, tendo sido ambas independentes do perfil de resistência. O uso de álcool, o histórico de mais de cinco tratamentos prévios e reingresso de tratamento após abandono ou insucesso associaram-se ao insucesso terapêutico na análise univariada. Além destas, a variável *período de internação inferior a dois meses* e a *resistência à rifampicina*, também preencheram critérios para entrada no modelo da análise multivariada. Apenas o achado de resistência à RMP (OR 4,4, IC 95% 1,12-17,37; $p=0,034$) e o reingresso após insucesso de tratamento (OR 3,51, IC95% 1,17-11,06; $p=0,003$), na ausência do TS, mostraram-se preditores independentes de insucesso terapêutico

Conclusões: A proporção de sucesso terapêutico dos casos de tuberculose em retratamento com o esquema IR mostrou-se eficiente e comparável ao descrito na literatura. Não houve associação entre desfechos do retratamento e o perfil de sensibilidade micobacteriana. Foi constatada disponibilidade baixa e tardia dos resultados do TS. O seu uso no manejo destes pacientes e nas opções de conduta frente aos diversos perfis de sensibilidade necessita, ainda, de melhor definição.

Descritores: tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; retratamento; teste de sensibilidade; desfecho.

ABSTRACT

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of Brazilian standard regimen for tuberculosis (TB) retreatment and the association between outcomes and drug resistance.

Patients and Methods: This was a retrospective cohort study of 144 patients referred to a single reference center for TB in Minas Gerais state, Brazil, between January 2004 and December 2007, for short course retreatment with 2RHZE/4RHE (rifampicin [R], isoniazid [H], pyrazinamide [Z] and ethambutol [E] daily for two months followed by four months of R,H,E). The outcomes of the therapy were defined as success (cure) and unsuccess (relapse, failure and death) and were compared to drug susceptibility test (DST). We looked for possible variables related to unsuccess. Multivariate analysis using the logistic regression method was used to adjust any potential confounders and to estimate odds ratio and its 95% confidence intervals. For independent association the statistical significance was established as $p < 0.05$.

Results: DST availability was poor and late in the course of therapy. No association among demographic variables and outcomes were found. Prevalence of acquired resistance (53,7%) was similar between success and unsuccess groups. Cure was achieved in 58,3%, for the whole sample, and 76,4% when the cases of abandonment were excluded. There were no association between outcomes and DST availability. Alcohol abuse, history of more than five previous treatments and history of abandoning treatment were

significantly associated with unsuccess in univariate analysis. In the multivariate logistic regression analysis, resistance to rifampicin (OR: 4.4 CI 95%: 1,12-17,37; $p=0,034$) and retreatment due to previous abandonment in the absence of the DST (OR 3,51 CI 95% 1,17-11,06; $p=0,003$) were significantly associated with unsuccess.

Conclusions: The efficacy of the Brazilian standard regimen for tuberculosis (TB) retreatment in this series was found to be similar to that reported in the literature. An association between treatment outcome and DST availability was not found. DST had no impact on the predefined outcomes. A proper and clear definition for the practical use of DST need to be established in order to provide more valuable contribution to patients care.

Keywords: tuberculosis; TB retreatment, resistance; drug susceptibility test; treatment outcome.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose ainda figura entre as doenças infecciosas mais graves, antigas e prevalentes do ser humano. O desenvolvimento de terapia específica, entretanto, ocorreu apenas no século XX, a partir dos anos 50, e foi marcado pela capacidade potencial de indução de resistência. Contrapondo-se a esse reconhecimento surgiram estratégias específicas de tratamento tais como a utilização de poliquimioterapia. Historicamente, a tuberculose é favorecida pela pobreza, exclusão social e o baixo nível de desenvolvimento econômico de grande parte da população humana. Essa perspectiva social contribuiu, em parte, para que a indústria farmacêutica não considerasse economicamente viável a pesquisa no campo do tratamento da tuberculose.^{1, 2} Como resultado, convive-se hoje com importantes limitações nesta área, como o arsenal reduzido de drogas e o crescente desenvolvimento de resistência às drogas atualmente disponíveis.³

No Brasil, o tratamento da tuberculose é gratuito e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a toda população com necessidade identificada, valendo-se de esquemas padronizados que começaram a ser utilizados de forma rotineira a partir da década de 1960.⁴ Em 1979, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) introduziu um novo esquema de tratamento da doença de curta duração.⁵ As drogas desse esquema permanecem ainda como as principais e as mais efetivas para o tratamento da tuberculose. Entretanto, até o momento, o país não dispõe de mecanismos de vigilância e de controle epidemiológico adequados para a maioria dos esquemas de tratamento. Visando avaliar essa situação, o Ministério da Saúde

(MS) concluiu em 2008 o II Inquérito Nacional de Resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil, cujos resultados, embora preliminares, sugerem o esperado aumento da resistência aos fármacos de primeira linha. Esses resultados reforçam a necessidade de amplas discussões a respeito das alternativas terapêuticas e perspectivas da doença em todo o país. Diante de todas essas considerações e, à semelhança do que hoje já é feito em muitos países, alguns autores preconizam a adoção de um esquema de tratamento inicial que utilize quatro drogas de primeira linha no Brasil.

No cenário internacional, estratégias globais para diminuição da tuberculose no mundo vêm sendo incentivadas e adotadas num esforço conjunto para o controle da doença.

Assim, este estudo propõe revisar os resultados das repetições de tratamentos de tuberculose com esquema padrão de retratamento preconizado pelo MS a partir de um grupo de pacientes atendido em um centro de referência de doenças respiratórias e tuberculose do Estado de Minas Gerais, Brasil, entre os anos de 2004 a 2007.

A revisão bibliográfica sobre este tema, apresentada a seguir, contempla aspectos atuais da tuberculose no mundo, no Brasil, em Minas Gerais e em Belo Horizonte. Destaca-se a dimensão do problema da resistência às drogas antituberculose com enfoque no desenvolvimento de resistência e no retratamento indicado por abandono ou por recidiva após cura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico do tratamento

A tuberculose (TB) vale-se de sinonímia ampla e variada, com termos como “consumpção” ou “tísica”. A história evolutiva do seu agente condiz com a teoria do evolucionismo proposta por Charles Darwin, utilizando-se de sua adaptação às mudanças e às condições adversas para seleção e sobrevivência da espécie. O gênero *Mycobacterium* possui atualmente 71 espécies reconhecidas, das quais a maioria é saprófita de vida livre.¹ Estima-se, por estudos genéticos, que a espécie *Mycobacterium tuberculosis* exista há cerca de 15.300 a 20.400 anos. Acredita-se que tenha infectado o ser humano a partir do *Mycobacterium bovis*, quando do período de domesticação dos animais bovinos. Nos últimos 100 a 150 anos, entretanto, a tuberculose floresceu nas áreas mais vulneráveis do planeta. Mais recentemente, a TB marca o início desse novo milênio como uma doença de expressiva mortalidade, com taxas de incidência tão elevadas quanto a malária e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e agravada pelo aumento progressivo da frequência de cepas progressivamente mais resistentes.^{2,3}

O tratamento da tuberculose desenvolveu-se basicamente em dois períodos: 1) Era pré-farmacoterapia. Período longo da história, que perdurou praticamente até os anos 50 do último século. Essa era foi marcada pela existência de poucos recursos de tratamento na qual a terapêutica farmacológica limitava-se ao alívio dos sintomas provocados pela doença. Nesse período o tratamento baseava-se nos cuidados dietéticos, na atenção ao

clima, banhos de sol e nas alternativas cirúrgicas como a terapia por colapso, como o pneumotórax artificial e a toracoplastia. Até então, nenhuma droga havia se mostrado capaz de modificar o curso da tuberculose humana.^{2, 4} 2) Era pós desenvolvimento medicamentoso. O advento da quimioterapia surgiu na década de 1940, e se desenvolveu ao longo dos anos 50, quando, então, a cura da tuberculose tornou-se possível.^{2, 3} Os primeiros medicamentos antituberculose desenvolvidos foram: a estreptomicina (SM), em 1944; o ácido para-aminosalicílico (PAS), em 1946 e a isoniazida (INH), em 1952.⁵ Com a terapia farmacológica, a resistência às drogas antituberculose foi logo reconhecida. Os primeiros relatos vieram da descrição de resistência à estreptomicina feita por Pyle em 1947.^{6, 7} No ano seguinte, o Conselho de Pesquisa Médica Britânico (*Medical Research Council*) publicou um importante estudo, que se tornou clássico, que descrevia a taxa de mortalidade semelhante, ao final de três anos, entre os pacientes tratados com estreptomicina e os tratados apenas com repouso. Entre os pacientes tratados com estreptomicina, entretanto, a maioria dos que faleceram tinha histórico de ter abandonado tratamentos anteriores e, desta forma, o agente infeccioso havia se tornado resistente à esta droga. O reconhecimento desse fenômeno levou ao princípio da poliquimioterapia antituberculosa, que se mostrou efetiva em levantamentos posteriores, realizados pelo próprio Conselho Britânico (MRC).^{3, 5, 6} Em 1952, Selman Waksman, ao receber o prêmio Nobel pela descoberta laboratorial da estreptomicina acreditou que a eliminação da “grande praga branca” estava próxima.³ O que ele não previra era que o desenvolvimento dessa terapia traria consigo não a eliminação da doença, mas o reconhecimento de particularidades do tratamento, sobretudo das

características do microorganismo que dificultam a ação das drogas. Esta descoberta levou ao reconhecimento da necessidade de administração de mais de uma droga para o êxito terapêutico.

O surgimento do HIV (vírus da imunodeficiência humana)/SIDA, no início dos anos 80, foi outro fato que provocou grave mudança no perfil clínico e epidemiológico da doença. Estas mudanças têm favorecido a permanência e o destaque da tuberculose entre as doenças infecciosas mais prevalentes na atualidade.⁸

Numa perspectiva realista, desde a descoberta da terapia farmacológica, a comunidade científica vem tentando combater a tuberculose com esse recurso, ao passo que a bactéria reage, por sua capacidade de adaptação e de desenvolvimento de resistência.² No entanto, ao contrário do que se acreditava no passado, a tuberculose permanece como uma doença curável e prevenível.⁹ As formas mais resistentes exibem maior complexidade de tratamento, requerendo a utilização de drogas de custo elevado, de maior toxicidade e de menor eficácia.¹⁰ Dessa maneira, a prevenção da resistência medicamentosa mantém-se como importante premissa para o sucesso do tratamento da tuberculose.²

2.2 O Problema da resistência

A introdução dos medicamentos antituberculose e a pressão seletiva sobre estas drogas permitiram que enorme população de microorganismos resistentes, constituída por bactérias que apresentaram mutação gênica, se mantivesse resistente às drogas previamente utilizadas.² Este mecanismo é mantido à medida que novas drogas não são desenvolvidas.

A genética da resistência ao *Mycobacterium tuberculosis* tem sido extensivamente revista nos últimos anos com o intuito de se compreender os mecanismos do seu desenvolvimento.¹⁰ Basicamente o bacilo adquire resistência através de dois mecanismos: **alterações genômicas** e mutações, sendo essas mais frequentemente expressadas fenotipicamente por resistência à INH.² Cepas de resistência elevada à maioria das drogas antituberculose, entretanto, podem ser resultado da combinação de múltiplos mecanismos, muitos dos quais não foram ainda completamente elucidados.¹⁰

A resistência à INH está bem caracterizada e tem sido exemplo para a complexidade da resistência genética. Os genes mais comumente associados a essa resistência são *katG* e *InhA*.¹⁰ O gene *KatG* é responsável por codificar as enzimas catalase e peroxidase que são consideradas fundamentais para a sobrevivência e para a virulência do microorganismo. Dessa forma, o desenvolvimento dessa mutação leva à menor capacidade de síntese e, conseqüentemente, menor virulência do agente.^{2, 10} Entretanto, as mutações ou deleções desse gene (*KatG*), representam apenas cerca de 40% a 50% de toda a resistência à INH. As demais mutações que ocorrem em outros genes parecem não modificar a virulência, a infectividade e a patogenicidade originais do bacilo.⁶ Outro gene reconhecido e relacionado à resistência à INH é o gene *oxyR-ahpC*. Esse tem seu efeito direto ainda pouco compreendido. Os demais

genes *InhA* e *kasA* atuam na síntese de enzimas biossintéticas micólicas da parede celular, coincidentemente o mesmo caminho inibido pela INH. Juntos, esses quatro genes respondem por pouco menos de 100% dos isolados resistentes. Uma elevada resistência à INH pode ser resultado de combinações de mutações de locus genéticos simultâneos.^{2, 6, 10, 11}

O alvo mais acessível ao diagnóstico genético de resistência é a rifampicina (RIF). Mais de 90% dos isolados que são identificados carregam pontos de mutação e pequenas deleções ou inserções na região da base 81 do gene *rpoB* para a subunidade DNA-RNA polimerase dependente.^{2, 6, 10, 11}

De forma resumida, as bases moleculares da resistência a estas e às outras drogas antituberculose variam entre elas, conforme descrito na TAB. 1:

TABELA 1 - Genética da resistência medicamentosa do *Mycobacterium tuberculosis*

DROGA	Gene implicado na resistência
Rifampicina	<i>rpoB</i> : β-subunidade da RNA polimerase
Isoniazida	<i>katG</i> : enzima catalase-peroxidase <i>oxyRahpC</i> : alquil-hidroxilase redutase <i>InhA</i> : enoil- ACP redutase (ENR) <i>kasA</i> : proteína carregadora β-cetoacil acil sintetase
Pirazinamida	<i>pncA</i> : pirazinamidase
Etambutol	<i>embCAB</i> : Arabinosil transferase
Estreptomicina	<i>rpsL</i> : proteína ribossomal S12 envolvida em rrs: 16S RNA
Etionamida	<i>InhA</i> : enoil- ACP redutase (ENR)
Fluoroquinolonas	<i>gyrA</i> : DNA girase

NOTA - Adaptado de NACHEGA, 2003 e HEIFETS, 1999

A apresentação da resistência do bacilo aos medicamentos antituberculose pode se desenvolver por diversos mecanismos, os quais permitem caracterizá-la epidemiologicamente como ^{2, 12, 13}:

- a) Resistência natural: é a resistência que aparece em espécimes selvagens como produto de mutações espontâneas e não relacionadas com exposição prévia a fármacos. A resistência natural, no entanto, não constitui **uma população significativa** e é diretamente proporcional ao número de bacilos. Considera-se que para isoniazida uma mutação natural espontânea ocorra na ordem de um bacilo para cada população de 10^5 a 10^7 micobactérias e, para a rifampicina, em torno de um bacilo para cada 10^7 a 10^9 micobactérias. Para a pirazinamida (PZA) essa taxa

é menor, podendo ocorrer em torno de uma bactéria mutante para uma população de 10^2 a 10^4 bactérias. Sendo assim, a taxa de desenvolvimento de resistência natural varia para cada droga antituberculose, e a probabilidade de resistência a duas ou mais drogas é o produto da probabilidade de cada uma delas.

- b) Resistência inicial: é a resistência observada a partir de organismos resistentes a uma ou mais drogas, para os quais não se conhece informações de tratamentos anteriores. Esta forma inclui tanto pacientes com resistência primária quanto secundária.
- c) Resistência primária: é a forma de resistência observada em paciente que nunca foi tratado ou recebeu tratamento por menos de um mês. Esta forma de resistência ocorre quando um indivíduo adquire a infecção por microorganismo já resistente.
- d) Resistência adquirida (secundária ou pós-primária): ocorre quando a resistência é induzida pela exposição ao agente antituberculose, após expressão fenotípica. Esta resistência surge da exposição repetida a tratamentos prévios em que não houve sucesso terapêutico. A exposição aos medicamentos deve ter ocorrido durante um ou mais meses antes do desenvolvimento dessa resistência, o que se observa nas situações de recidiva após abandono (RA), baixa adesão, falência ou prescrição incorreta. Em suma, a resistência primária evidencia a transmissão de germes resistentes na comunidade, habitualmente

atribuída às medidas de precárias de isolamento enquanto a resistência adquirida pode ser compreendida como consequência direta de prática terapêutica deficiente e inadequada.²

- e) Resistência cruzada: Ocorre quando há resistência cruzada entre os grupos farmacológicos. Constitui um dos grandes problemas no controle atual da tuberculose, sobretudo no manejo do retratamento.¹³ Um exemplo dessa resistência é o que ocorre entre os derivados ansamicínicos: um bacilo resistente à RIF tem probabilidade superior a 80% de sê-lo também à rifabutina. Fenômeno semelhante é esperado com a rifapentina, outro derivado da ansamicina, recentemente testado para casos sensíveis de TB, que apresentou resultados promissores quanto à possibilidade de uso intermitente em regimes de tratamento.¹³
- ¹⁴ A resistência cruzada também pode ocorrer entre os aminoglicosídeos, obedecendo a seguinte sequência: estreptomicina, canamicina, amicacina e a capreomicina; entre as fluoroquinolonas; entre a INH e etionamida (ETH), pode haver mutação do gene *InhA*, que é comum a ambas; bem como entre a tioacetazona e INH e entre a ETH e o PAS.^{13, 14}

O impacto provocado pela resistência medicamentosa no resultado do tratamento da tuberculose varia com cada droga ou com a combinação entre elas. Nessa condição as drogas atualmente disponíveis podem promover desde a cura até o insucesso do tratamento com favorecimento de desenvolvimento de formas mais resistentes (resistência secundária).¹⁵ Assim,

a utilização de esquemas terapêuticos padronizados diante de pacientes com monorresistência à INH ou à RIF pode contribuir para o desenvolvimento de formas multirresistentes da tuberculose (TBMDR).¹⁰ Situações como essa são frequentes no tratamento empírico com esquema I, composto por RIF, INH e PZA, por exemplo. Nessa condição, a fase de manutenção, incluiria por quatro meses, monoterapia da outra droga em caso de resistência não detectada para um desses agentes, favorecendo ao desenvolvimento de resistência à droga previamente sensível.¹⁰

2.2.1 Métodos diagnósticos

2.2.1.1 *Cultura*

A cultura é o exame que permite o diagnóstico etiológico da TB de maneira mais sensível, sendo considerado o exame padrão áureo para o diagnóstico da tuberculose. A cultura é também útil para o controle do tratamento, assegurando o controle da infecção e a cura definitiva.

Esse exame pode ser realizado basicamente por três tipos de meios de cultura: a) meio sólido, que inclui meios à base de ovo e batata (*Löwenstein-Jensen*), b) meios à base de ágar (Middlebrook 7H10 e 7H11) e c) meio líquido (Middlebrook 7H12). O meio de cultura Löwenstein-Jensen (LJ) é o mais utilizado, sobretudo nos países em desenvolvimento.¹⁰ O *M. tuberculosis* pode ser identificado em meio sólido pelo aspecto rugoso e não pigmentado de suas colônias em ágar (FIG.1). As cepas resistentes, entretanto, quando ocorrem, podem apresentar crescimento escasso na cultura. Reconhece-se que o cultivo do bacilo é mais sensível que a sua microscopia direta, podendo-se detectar até 10 organismos por mililitro (mL) de escarro digerido e centrifugado. Por

essa razão, não é incomum o paciente apresentar microscopia negativa e cultura positiva. Em estudos sobre a prevalência e significância do esfregaço na tuberculose, 25% dos pacientes com doença cavitária podem ter exame direto negativo e assim beneficiar-se do exame de cultura.¹⁶ Culturas falso-positivas, quando ocorrem, podem ser explicadas pelo isolamento de micobactéria não tuberculosa ou por equívoco de identificação.¹⁶ Em meio LJ, o resultado do cultivo pode apresentar-se negativo em situações em que não há crescimento bacteriano; ou positivo, quando então deve ser feita quantificação conforme o número de colônias identificadas.

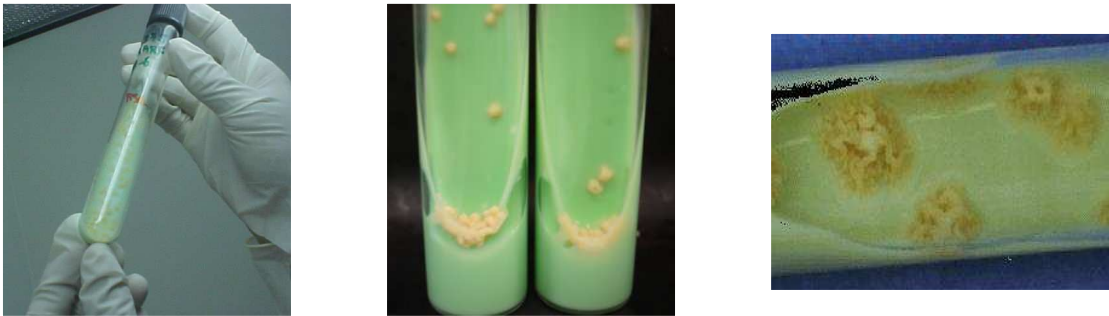


FIGURA 1 - Meio de cultura em Löwenstein-Jensen exibindo colônias de *Mycobacterium tuberculosis* de aspecto tipicamente rugoso e não pigmentado

FONTE - Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (<http://www.ann-clinmicrob.com/content/4/1/18/figure/F5?highres=y>) acesso em 01/12/2008

Existem técnicas moleculares para a identificação do bacilo: a hibridização de DNA, a reação da cadeia de polimerase (PCR), e o *fingerprinting* (RFLP - polimorfismo de fragmentos de restrição). Estas técnicas oferecem resultados rápidos, específicos e sensíveis para o diagnóstico da TB.^{16, 17}

Entretanto, por se tratarem de exames de maior custo e de maior demanda técnica, não estão disponíveis na rotina do SUS.

2.2.1.2 *Teste de sensibilidade*

A sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas pode ser testada em situações de persistência bacilar, intratabilidade clínica, retratamento por abandono de tratamentos anteriores, falência, relato de contactante de um caso de tuberculose resistente e vigilância epidemiológica.^{2, 10, 18, 19} São várias as técnicas que permitem testar a sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis*. Os métodos clássicos ou convencionais utilizam o meio sólido de cultura de LJ e avaliam a sensibilidade do bacilo por técnicas diversas como o método das concentrações absolutas, o método da relação de resistência ou o método das proporções.^{18, 20} Esses são métodos desenvolvidos manualmente, cuja leitura é realizada a olho nu e os resultados podem ser disponibilizados em até 8 (oito) semanas.¹⁰

Desenvolvido em 1963, por Georges Canetti, o método das proporções permanece o mais amplamente utilizado.²⁰⁻²² Este método consiste em se detectar a proporção de bacilos resistentes na amostra, comparando a concentração da droga capaz de inibir o desenvolvimento de bacilos sensíveis, mas não de bacilos resistentes. Essa diferença de concentração é definida como a concentração crítica e pode ser encontrada comparando-se a cepa de maior concentração inibitória mínima (MIC) encontrada a partir de uma cepa selvagem sem qualquer exposição a drogas e o menor MIC de uma cepa considerada resistente. Para algumas drogas como, por exemplo, RIF e INH, os intervalos entre estas MIC é bastante largo. Entretanto, para outras drogas

como, por exemplo, o etambutol (EMB), esse intervalo é estreito, o que aumenta a probabilidade de resultados falsos-sensíveis ou falsos-resistentes.^{13,}

²⁰ Dessa forma, para cada droga foi definida uma proporção de mutantes resistentes em uma população bacilar, em valor igual ou superior à amostra considerada resistente. Esta proporção foi definida como a proporção crítica. (TAB. 2).²⁰

Assim, comparando-se o número de colônias que crescem no meio com o fármaco com o crescimento no meio controle e expresso em valores percentuais, o método das proporções permite que a resistência ou a sensibilidade a uma droga possa ser estimada. Considera-se resistente quando essa porcentagem for igual ou superior à proporção crítica definida convencionalmente e apresentada na TAB. 2.^{2, 18, 22, 23} De uma maneira geral, o tempo necessário até a disponibilização do teste de sensibilidade realizado por essa técnica é longo. O período médio para o isolamento do cultivo primário em meio sólido é estimado em 21 a 42 dias. Para realização do teste de sensibilidade, dependem-se outros 42 dias. Em geral, espera-se que os resultados do teste de sensibilidade estejam disponíveis em períodos de até dois ou três meses.¹⁰

TABELA 2 - Concentração crítica das drogas utilizadas no teste de sensibilidade do *M. tuberculosis* e proporção crítica de mutantes resistentes.

Drogas	Concentração Crítica	Proporção Crítica (%)
--------	----------------------	-----------------------

	($\mu\text{g/mL}$)	
Isoniazida (INH)	0,2	1
Rifampicina (RIF)	40	1
Pirazinamida (PZA)	100	10
Estreptomicina (SM)	4	10
Etambutol (EMB)	2	1
Etionamida (ETH)	20	1

FONTE - adaptado de Ministério da Saúde, 1994.



FIGURA 2 - Teste de sensibilidade em meio de cultura Löwenstein-Jensen

FONTE - *Culture on Lowenstein-Jensen medium revealed typical dry, heaped-up yellow to buff-colored colonies of Mycobacterium tuberculosis*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (<http://www.ann-clinmicrob.com/content/4/1/18/figure/F5?highres=y>) acesso em 01/12/2008

A fim de se alcançarem resultados mais ágeis do TS e mais convenientes ao manejo clínico, surgiram as técnicas por sistemas comerciais. Entre essas, as mais comumente utilizadas são o método da detecção da produção do CO_2 , tal como o BACTEC e o MB/BacT e do consumo de

oxigênio, tal como o MGIT (tubo indicador de crescimento de micobactéria).²⁰ Esses métodos utilizam-se de meios líquidos e estufas especiais, com leitura visual, colorimétrica ou fluorimétrica, podendo fornecer resultados em períodos que variam de 10 a 21 dias, em média, a depender da técnica utilizada.¹⁰ Técnicas moleculares, ainda em desenvolvimento, poderão ser capazes de detectar mutações gênicas, através da hibridização de segmentos gênicos amplificados ou por outros métodos baseados em PCR, além de poderem fornecer informações sobre a resistência do bacilo.¹⁰

Apesar dos avanços técnicos e do considerável esforço dispendido em pesquisas, as técnicas comerciais permanecem insatisfatórias quanto ao manejo dos casos de TB. O maior desafio recai sobre o equilíbrio entre custo e complexidade, limitando sua implantação em muitos países em desenvolvimento.^{9, 10, 20}

A importância do TS, por outro lado, requer um exame reprodutível e de aplicabilidade clínica. Com esse propósito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu estudos de vigilância entre os laboratórios com proficiência internacional entre os anos de 1994 e 2002.²⁴ Nestes estudos, a sensibilidade média das drogas encontradas nos exames realizados por esses laboratórios foi de 98,7%, para a isoniazida, 97,2% para rifampicina, 90,8% para estreptomicina e 89,3% para o etambutol. Entre os casos previamente tratados os valores preditivos foram ainda mais baixos: 91,6% para INH com prevalência de resistência média (PRM) de 14,4%; 74,6% para RIF com PRM de 8,4%; 65,8% para SM com PRM de 11,4%; e 34,8% para EMB com PRM de 3,5%. Esses achados são similares aos obtidos quando se utilizaram técnicas de crescimento rápido. Estas análises demonstram de forma definitiva que os

padrões de resistência são diferentes para cada droga, sendo menos reprodutíveis para o EMB e para a SM do que para a RIF e INH. A constatação de resistência à PZA é incomum, sobretudo a sua ocorrência isolada, e é limitada em muitos laboratórios por dificuldades técnicas.^{24, 25}

Vários são os fatores que podem influenciar a reprodutibilidade do TS *in vitro* podendo-se citar: o ambiente físico-químico do teste, capaz de promover variações na concentração da droga incorporada ao meio; a inativação pelo calor, a perda de quantidade da droga durante o processo de esterilização filtrada e; o cálculo e a diluição imprecisos ou incorretos. Assim, torna-se imprescindível a padronização cuidadosa e o controle desses fatores para que se obtenham resultados reprodutíveis.

O acesso ao teste de sensibilidade é útil aos programas de tratamento de tuberculose, sobretudo quando são utilizados regimes padronizados de tratamento. Na prática clínica, atrasos na tomada de decisões, pela demora da disponibilização deste exame aumentam tanto a morbidade quanto a mortalidade pela doença.¹⁴

2.2.2 Tuberculose multirresistente

A multirresistência constitui um fenômeno biológico consequente a tratamentos inadequados quer por uso irregular de medicamentos quer por utilização de esquemas de baixa potência.^{7, 15}

Define-se a tuberculose multirresistente (TB-MDR) aquela em que o *Mycobacterium tuberculosis* é resistente a pelo menos à INH e à RIF.^{2, 7, 13, 26, 27}

No Brasil, adotou-se um conceito diverso dos demais países, pois consideram-se MDR os casos confirmados de resistência à INH, à RIF e a pelo

menos um terceiro medicamento do esquema I ou do esquema III. Assim, esse conceito independe do esquema em uso ou da comprovação de falência bacteriológica ao longo do tratamento com o esquema III.⁷

O aumento da ocorrência de formas resistentes, verificado entre os anos de 1982 e 1986, contribuiu, de certa forma, para destacar o problema de saúde pública da TB. Nos anos 90, surtos de TB-MDR de transmissão nosocomial em portadores de AIDS foram relatados nos hospitais de Nova York. Esses casos foram caracterizados por diagnóstico tardio, pelo uso de esquemas terapêuticos inadequados, por alta mortalidade e por taxa de transmissão elevada. Experiências semelhantes já haviam sido relatadas por outros autores em pacientes portadores de AIDS em estágio avançado de imunodepressão, resultando em taxas de mortalidade de até 60% em períodos curtos como 16 semanas.^{2, 13}

Neste cenário, o significado clínico da TB-MDR mereceu destaque. Pacientes infectados por essas cepas foram reconhecidos como mais propensos à falha terapêutica, à progressão para formas crônicas da doença e ao óbito, tornando-se fundamental o diagnóstico e a identificação precoce de pacientes em risco para TB-MDR.²⁷

A identificação desta forma de resistência, entretanto, requer a realização do exame de cultura e do teste de sensibilidade, a fim de nortear a escolha de terapia efetiva. Entretanto, em muitas regiões do mundo o exame microbiológico não está disponível. Apesar destas limitações, a preocupação com a TB-MDR tem crescido nos últimos anos, sobretudo pela sua disseminação e pela falha de resposta aos esquemas padronizados.

Na revisão sistemática de Faustini e cols.²⁷ sobre a multidroga-resistência na Europa foram identificados fatores de risco específicos para a TB-MDR.²⁷ O fator de risco de maior destaque foi a história de tratamento prévio, que resultou num aumento de mais de 10 vezes neste risco. Outros fatores de risco que mereceram destaque foram: idade maior que 65 anos, sexo masculino e coexistência de infecção por HIV. O reconhecimento desses fatores reforça a importância da história e da avaliação clínica na identificação precoce de pacientes em risco de TB-MDR. Esta estratégia poderia auxiliar na escolha da terapia inicial e na otimização da confirmação microbiológica da sensibilidade e na instituição de medidas de intervenção pública adequadas.²⁷

Publicações atuais apontam ocorrência de TB-MDR em 114 países e em duas regiões administrativas da China, e relatos de prevalência de até 35% entre as amostras de alguns países da antiga União Soviética. Nesses países, pelo menos a metade dos casos de tuberculose apresentam resistência a pelo menos uma droga, e um em cada cinco casos de tuberculose são formas MDR.²⁸

Em termos globais, um alto índice de TB-MDR pode se definido como prevalência de resistência maior que 3%. Essa prevalência é atualmente encontrada em 14 países no mundo, inclusive no Brasil. Estas regiões são reconhecidas como “*hot spots*”, onde ocorrem pelo menos 500 novos casos de TB-MDR por ano. Os maiores índices são relatados nos países mais populosos do mundo, como a China e a Índia, que juntas, respondem por 40% de todos os casos de TB no mundo.⁶

A maioria dos autores concorda que a terapia para a TB-MDR deva ser realizada com a utilização de pelo menos quatro medicamentos que

apresentem sensibilidade *in vitro*, dentre os quais pelo menos dois não tenham sido utilizados em tratamentos prévios, sendo um injetável e, o outro, uma quinolona de uso oral. Este tratamento deve ter duração de 18 a 24 meses.⁷ Isto torna, o tratamento da tuberculose multirresistente mais oneroso, menos efetivo e de duração mais prolongada.^{7, 15, 29} Além disso, torna-se necessária a avaliação e o acompanhamento por profissionais especializados em centros de referência com experiência nesse tipo de tratamento.

Estudos sobre a TB-MDR apontam taxas de cura e de adesão terapêutica reduzidas, com elevadas taxas de mortalidade e de falência.²⁹ As justificativas para menor sucesso terapêutico desses pacientes incluem a utilização de grande número de drogas, a ineficácia por resistência a muitas drogas, a menor disponibilidade de drogas a que o indivíduo não foi exposto, e o sexo masculino.¹⁵ Nos EUA 30% dos pacientes MDR abandonaram o tratamento devido aos efeitos colaterais destes medicamentos.¹⁵ Em Hong Kong este índice foi de 19%.¹⁵ No Brasil, segundo dados do sistema de vigilância **TBMR** referentes ao ano de 2007, 10,8% dos pacientes MDR abandonaram o tratamento.¹⁵ Também foi observado, que pacientes com TB-MDR sem história de tratamento prévio apresentam melhor resposta ao tratamento que pacientes com história de tratamento prévio.³⁰⁻³²

Levantamento dos dados brasileiros do sistema de vigilância TBMR, para o período de 2004 a 2007, apresentou taxa de cura de 45,7%. (GRAF. 1):

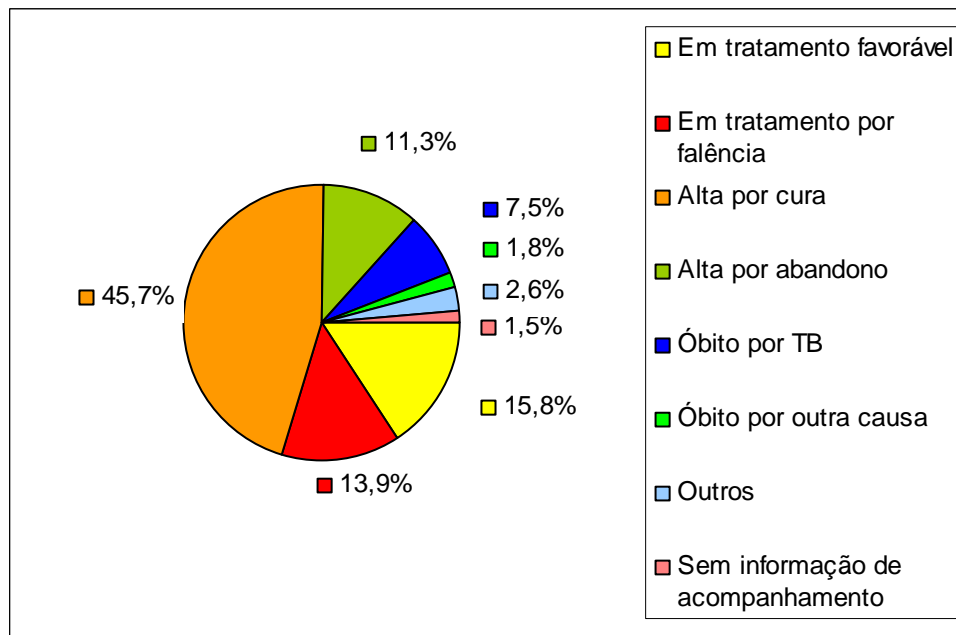


GRÁFICO 1 - Distribuição dos casos de TBDR por resultado de tratamento de 2004 a 2007, Brasil

FONTE - Sistema de Vigilância TBMR, 2009.

2.2.3 Tuberculose super-resistente

Em 2006 foram publicados os primeiros trabalhos que descreveram a tuberculose super-resistente (TB-XDR) a partir de uma epidemia observada em um hospital rural de Tugela Ferry, na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul. Foram descritos 53 casos, com letalidade de 98% entre os infectados e sobrevivência média de 16 dias após o diagnóstico. As cepas predominantes mostraram-se resistentes à RIF, INH, PZA, EMB, aminoglicosídeos e a todas as quinolonas testadas. O surgimento destas cepas supermultirresistentes foi associado à má qualidade dos programas de controle da tuberculose naquela região. Entre esses casos, 26% não haviam sido submetidos a tratamentos anteriores, mas havia história de internação recente naquele hospital para

propedêutica. Dessa forma, os achados desse estudo serviram como grande alerta dos riscos de infecção nosocomial.^{3, 7, 33, 34}

Em março de 2005, o termo TB super-resistente (TB XDR) foi definido pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*).³ Originalmente, esse termo foi utilizado para descrever pacientes com tuberculose cujos isolados se mostravam resistentes à RIF, INH e a pelo menos três entre seis drogas de segunda linha, sendo estes: aminoglicosídeos, polipeptídios, fluoroquinolonas, tioamidas, cicloserina, e ácido para-aminossalicílico (PAS).^{33, 35, 36} Mais recentemente este termo vem sendo utilizado para descrever pacientes cujos isolados apresentam resistência à INH, RIF, dentre as drogas de primeira linha, e mais resistência a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos uma entre três drogas injetáveis de segunda linha: capreomicina, kanamicina e amicacina.^{3, 37} A TB-XDR tem pior prognóstico que a TB-MDR.^{15, 35} A escala global e a epidemiologia molecular da TB-XDR ainda permanecem desconhecidas.³⁵ Trinta e cinco países e duas regiões administrativas da China já relataram casos de TB-XDR.²⁸ Até o presente, foram descritos 4.012 casos. Em números absolutos, ainda são poucos os casos divulgados na Europa Central, no oeste europeu, e nos países americanos e asiáticos. O problema tem-se destacado, sobretudo, no leste europeu, nos países da antiga União Soviética.²⁸

2.3 Retratamento de casos

Entende-se por retratamento a instauração de um regime de tratamento para o paciente previamente tratado por 30 dias ou mais, que venha a necessitar de novo tratamento diante de falência, recidiva ou abandono.^{27, 38} Na maioria destes casos, os pacientes tiveram inicialmente a oportunidade de um

tratamento efetivo para a doença, mas, por erros na implantação ou administração dos medicamentos, não obtiveram sucesso.^{26, 38}

A falência caracteriza-se pela persistência de baciloscopia positiva no escarro ao final do tratamento ou quando há negatificação seguida por nova positivação da baciloscopia, a partir do quarto mês de tratamento, contanto que se considere que esse tratamento tenha transcorrido de maneira regular.^{38, 39}

Nos casos de falência, ocorre o desenvolvimento de população bacilífera metabolicamente ativa que se prolifera durante o tratamento, criando, assim, condição favorável para a seleção natural de bacilos mutantes resistentes.^{26, 38}

Dessa forma, entende-se que a falência favoreça o desenvolvimento de resistência a qualquer droga utilizada. Nessa condição, torna-se imprescindível a leitura do teste de sensibilidade às drogas de primeira linha.

A recidiva ou retorno após cura ocorre em situações de recaída bacteriológica. Pode ser definida como a recorrência de atividade bacteriana em pacientes que seguiram tratamento correto e completo, tendo sido considerado curado da tuberculose. Essa situação ocorre pela recrudescência de uma população bacteriana quiescente que não proliferou durante o tratamento inicial e, por esse motivo, não alcançou as condições necessárias para a seleção de populações bacilares mutantes e espontaneamente resistentes. Por essa razão, a teoria universalmente aceita é a de que essa população exiba o mesmo perfil de resistência do tratamento antituberculose utilizado inicialmente. Quando a recaída ocorre tardiamente, muitos anos após o tratamento inicial há maior probabilidade de ocorrência de nova infecção do que recrudescência.^{38, 40, 41}

Uma terceira situação indicativa de retratamento corresponde a dos pacientes com história de abandono de tratamento prévio.³⁸ Este grupo é constituído por pacientes que deixaram de comparecer à unidade de tratamento por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos de tratamento supervisionado, 30 dias a partir da última tomada da medicação.^{39, 42} Este grupo pode ser subdividido entre aqueles que interromperam o uso de todas as drogas do tratamento e os que interromperam apenas uma delas. A interrupção de todas as drogas habitualmente não exerce pressão de seleção para resistência, uma vez que as drogas tomadas em conjunto são normalmente efetivas, não havendo, portanto, condições favoráveis para a seleção de mutantes resistentes. Quando da interrupção do tratamento, a população bacilar volta a crescer, assim como no início do tratamento. Esta situação é diversa de quando ocorre má adesão e há interrupção de apenas uma das drogas durante o tratamento.^{26, 38}

Para racionalizar essa condição, um das propostas atuais para o tratamento da tuberculose, preconizada pela OMS, é a instituição de tratamentos utilizando fármacos em dose fixa combinada (FDC). Esta estratégia utiliza a combinação de medicamentos em um mesmo comprimido, contendo as drogas do esquema de tratamento proposto. Esta estratégia impediria a interrupção isolada de drogas. O ajuste das dosagens pode ser feito pelo número de comprimidos de acordo com a faixa de peso do indivíduo. São exemplos de composição sugeridos pela OMS:

- a) Comprimidos de dose fixa: RIF (150 mg), INH (75mg), PZA (400mg) e EMB (275mg).

b) Comprimidos de dose fixa: RIF (150 mg) e INH (150 mg).

Por fim, outra condição é a baixa adesão terapêutica. Nesse caso, os pacientes iniciam o tratamento de forma regular, mas, ao longo do tratamento, interrompem a ingestão dos medicamentos. Este comportamento ocorre geralmente nos meses finais do tratamento.³⁸ A repetição dessa condição por períodos semanais ou mensais, pode permitir a seleção de bacilos mutantes.^{26,}
³⁸ Habitualmente há favorecimento inicial de mutações espontâneas à INH e posteriormente de mutações naturais à RIF. Isto se explica pelo fato do efeito pós-antibiótico da INH ser significativamente mais longo do que o da RIF.³⁸ A adesão constitui fenômeno multidimensional determinado pela interface de cinco fatores ou dimensões descritos a seguir e ilustrados na FIG 3:^{43, 44}



FIGURA 3 - As cinco dimensões da adesão terapêutica

FONTE - OMS, 2003

Reconhece-se os seguintes fatores relacionados à adesão:

- a) Socioeconômicos: atribuídos a circunstâncias de vida instável, a falta de suporte social, a aspectos culturais, à descrença na doença e no tratamento, ao estigma da doença, à idade, ao gênero, ao custo e acesso a meios de transporte, além de envolvimento criminal ou com drogas ilícitas.
- b) Relacionados à terapia: fatores particularmente relevantes no tratamento da TB como regime terapêutico que inclui a necessidade de tomada de vários medicamentos, com diversos efeitos adversos e toxicidade promovida pela combinação desses medicamentos.
- c) Relacionados ao paciente: esquecimento, drogadição, depressão, estresse psicossocial, isolamento pelo estigma. Motivação e crença na eficiência terapêutica.
- d) Relacionados à condição clínica: paciente assintomático, drogadição, alteração do estado mental por abuso de drogas, depressão, estresse psicossocial. Desinformação quanto à doença e a importância do seu tratamento.
- e) Relacionados ao sistema de saúde: estrutura precária dos serviços de saúde, relação inadequada com o paciente, sobrecarga de atendimentos, supervisão inadequada ou inexistente, dificuldade para

predizer o risco de má adesão. Inflexibilidade dos horários de atendimento.

Um desfecho do tratamento, que obviamente dispensa o retratamento, é a cura. A cura pode ser definida quando, ao término do tratamento, o paciente apresentar melhora clínica e duas baciloscopias negativas.^{38, 42} Em situação de não obtenção de cura com o tratamento da tuberculose, há, entretanto, a recomendação de que este seja novamente instituído.

No Brasil, o tratamento de tuberculose sofreu importantes modificações com os avanços obtidos, sobretudo quanto à eficácia das drogas disponíveis e com a redução da duração do tratamento. Na década de 60 iniciou-se a utilização efetiva dos esquemas terapêuticos. Em 1964, o esquema padronizado era composto por estreptomicina (SM), INH e o PAS, com duração de 18 meses de tratamento; em 1979, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) introduziu o esquema de tratamento da doença de curta duração, utilizando RIF, INH e EMB, permitindo, assim, que o tratamento fosse reduzido para 12 meses.⁴⁵ Posteriormente, foram instituídos esquemas de seis meses que incluíam RIF, INH e PZA os quais substituíram o esquema anterior de 12 meses de duração.⁴⁶ Isso possibilitou uma melhora da taxa de adesão e, conseqüentemente, o alcance de melhores resultados. Em 1982, os resultados com o tratamento inicial de seis meses foram animadores: 82,1% de cura; 9,6% de abandono e 1,8% de falência.⁴⁷

Até 1995 os casos de retorno com baciloscopia positiva com indicação de retratamento após abandono (RA) ou recidiva após cura (RC) eram tratados com este mesmo esquema de seis meses, esquema I, que utilizava RIF, INH e PZA. A partir de então, o Ministério da Saúde recomendou a introdução do

etambutol a este esquema, o qual foi denominado esquema I reforçado (esquema IR).

O esquema IR inclui quatro drogas, rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E), administradas simultaneamente em uma primeira fase de dois meses (2RHZE) e numa segunda fase sequencial por outros quatro meses (4RHE).^{39, 46} Este esquema é atualmente indicado para pacientes que foram tratados por mais de 30 dias, há menos de cinco anos, e que, por qualquer razão, interromperam o uso dos medicamentos ou, ainda, para aqueles que venham a necessitar de novo tratamento por recidiva após cura da doença.³⁹ Atualmente, RIF e INH são formulados em um único comprimido, com o intuito de impedir a resistência bacteriana adquirida, e os demais medicamentos são formulados em comprimidos distintos.⁴⁶ A utilização deste esquema para retratamento está em consonância com as recomendações atuais (evidência AIII) de se acrescentar EMB ou SM ao esquema inicial quando a incidência de resistência a INH na comunidade for maior que 4%.^{15, 47, 48}

Em 2004 o Ministério da Saúde passou a recomendar a realização do teste de sensibilidade para os casos de retratamento, seja por RA ou RC.⁴⁶ No entanto, apesar da realização do exame de cultura e teste de sensibilidade, as atuais II Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose sugerem a manutenção dos esquemas de tratamento em todas as situações e não contemplam a individualização do tratamento diante do achado de resistência a qualquer uma das drogas.

Esquemas padronizados de tratamento devem ser orientados por dados de vigilância representativos da resistência ou pela história de uso de drogas

no país.⁴⁴ No Brasil, entretanto, reconhece-se que aproximadamente um terço dos municípios apresenta condições precárias de vigilância da tuberculose, mesmo com a utilização ampla desses esquemas desde 1979.³⁹ Dados do I Inquérito Nacional de Resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose, realizado entre os anos de 1996 a 1997, revelaram resistência inicial de 3,5% à INH. O II Inquérito Nacional de Resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose encontra-se em andamento, porém, com dados preliminares que constataram 6,0% de resistência primária à INH e 15,3% entre os casos de retratamento, sugerindo, assim, aumento dessa resistência.

Vários consensos internacionais, dentre eles o Consenso Americano para Tratamento da Tuberculose (ATS/ CDC/IDSA 2003), o Consenso Canadense e as padronizações internacionais para tratamento da Tuberculose (ISTC 2006), recomendam a introdução de esquemas de tratamento inicialmente empírico para o retratamento da tuberculose.^{10, 15, 25, 44} Sugere-se, entretanto, que estes esquemas, sejam orientados pela história individual dos pacientes e pelo risco de formas resistentes até que ocorra a disponibilização do teste de sensibilidade. Tão logo este esteja disponível, a recomendação atual é individualizar o regime terapêutico.^{10, 15, 25, 44} Esta individualização demanda acesso a unidades de saúde mais complexas, mas tem como vantagens a redução do risco de toxicidade e dos gastos com drogas potencialmente ineficazes ao tratamento.⁴⁴ Infelizmente o tempo necessário até a disponibilização do resultado laboratorial por métodos convencionais é prolongado e inviabiliza, em parte, o oportuno direcionamento do esquema terapêutico.^{10, 44} Mesmo diante da suspeita de resistência medicamentosa, há forte recomendação de se manter o tratamento clínico empírico a fim de se

prevenir a deteriorização clínica e a transmissão de formas resistentes da doença.⁴⁴ Em pacientes submetidos a tratamentos prévios, a chance de que haja alguma resistência é pelo menos quatro vezes superior à dos que pacientes virgens de tratamento.⁴⁴ Sendo assim, a maior dificuldade da terapêutica atual da tuberculose continua sendo os casos dos pacientes com doença crônica que receberam múltiplos tratamentos e que se tornam suspeitos de apresentarem formas resistentes a múltiplos medicamentos.³⁸

Na história individual dos pacientes, devem ser considerados preditores de resistência¹⁵: tratamento prévio ou quimioprofilaxia com utilização de medicamentos por pelo menos 30 dias; exposição a indivíduo com tuberculose resistente incluindo-se as situações de risco e exposição não documentada como em abrigos e aglomerações humanas; exposição a indivíduo com tuberculose ativa com história de falência a tratamento prévio ou com recidiva, cujo resultado do teste de sensibilidade for desconhecido.

Em países desenvolvidos, principalmente em grandes centros urbanos, o aumento da resistência adquirida vem causando preocupações. A maior parte dos casos de resistência inicial está relacionada à contaminação em ambientes fechados (hospitais, prisões, albergues) e à coinfeção pelo HIV.⁴⁹ Nos países em desenvolvimento esses dados são escassos. Levando-se em consideração as altas taxas de abandono do tratamento e de atendimento nas unidades hospitalares, acredita-se que os casos de resistência nesses países também estejam em progressão.⁵⁰ Há poucos relatos sobre resistência inicial nestes países, principalmente em locais onde se espera uma taxa maior como hospitais ou prisões. As informações do perfil de resistência às drogas provém

de inquéritos que vêm sendo realizados com o objetivo de caracterizar esse perfil.^{10, 12, 13, 49}

Dados da OMS relativos ao ano de 2005 apontam taxa de sucesso de retratamento de 71% em todo o mundo, variando de 45% na Europa a 87% na região do oeste do Pacífico.¹⁹ No continente americano, o sucesso foi, em média, de 67% e, no Brasil, 47%.¹⁹

Para estimar a prevalência da resistência dos medicamentos antituberculose em retratamentos, Vásquez-Campos e colaboradores⁵¹ fizeram um levantamento, no Peru, de 14.736 isolados bacterianos nos laboratórios de referência em Lima, no período compreendido entre 1994 e 2001.⁵¹ Nesse levantamento, 10.837 (73.5%) isolados, demonstraram resistência a pelo menos uma das cinco drogas testadas (RIF, INH, PZA, EMB e SM), sendo que 8.455 (57,4%) foram definidos como MDR.⁵¹ Os autores concluíram que houve crescimento da monorresistência e da polirresistência no intervalo do estudo.⁵¹

Na África, na cidade de Cotonou, em Benin, entre 2002 e 2004 foram revistas 226 cepas de pacientes em retratamento, 54% dos quais se revelaram resistentes a pelo menos uma das drogas de primeira linha, sendo que 25 (11%) foram classificadas como MDR.⁵² Em outro estudo, também em Cotonou, foram analisados todos os tratamentos para TB entre 1992 e 2001. A taxa de sucesso com o tratamento em mulheres foi superior a dos homens e diferente entre retratamentos e casos novos. Entre os 236 retratamentos analisados, 184 (78%) obtiveram sucesso, 17 (7%) evoluíram para óbito e sete (3%) faliram ao novo tratamento.⁵³

Até o presente, não há consenso sobre qual nível de resistência serviria de alerta para o PNCT modificar sua conduta frente à resistência

medicamentosa.⁵¹ Entretanto, a análise dos dados de tendência de desenvolvimento de resistência pode servir para orientar a elaboração de diretrizes e condutas para os casos de retratamento.⁵¹

Ainda não há ensaios clínicos controlados que avaliem os diversos padrões de resistência.⁵⁴ Assim, são ainda desconhecidos os resultados de retratamentos para situações particulares como a resistência à isoniazida (INHr-TB) ou à rifampicina (RIFr-TB).⁵⁵ Na ausência de evidências científicas claras, essas situações devem ser orientadas por generalizações, aplicações dos princípios do tratamento ou pela opinião de especialistas.^{25, 54}

O Consenso Americano para Tratamento da Tuberculose (ATS/CDC/IDSA 2003) sugere que se mantenha, para o retratamento após cura ou abandono, um esquema que seja composto por quatro drogas na sua fase inicial até a disponibilização do resultado do TS, desde que o paciente esteja em tratamento supervisionado (DOT). No caso de pacientes com história de múltiplos tratamentos prévios ou quando há informação de contato com portadores de formas resistentes, situações sabidamente associadas à maior probabilidade de resistência, deve-se indicar a realização do TS. O achado de resistência isolada à RIF, apesar de apresentar melhor prognóstico que os pacientes MDR, demanda manejo clínico cuidadoso por oferecer elevado risco de falência e de desenvolvimento adicional de resistência.^{25, 54} As recomendações desse consenso foram baseadas, sobretudo, no ensaio clínico do MRC que analisou os regimes de seis meses de tratamento.⁵⁶ Nesse estudo, para os esquemas de tratamento que utilizaram quatro drogas, a resistência isolada à INH não alterou o sucesso do tratamento, relatando-se taxa de cura de 95%. Diante da resistência isolada à RIF o consenso

recomenda a utilização de INH, PZA e EMB, reforçado pela adição de fluoroquinolona por período de nove a 12 meses.

Em um estudo norte-americano recentemente publicado, Cattamanchi e colaboradores⁵⁵ revisaram retrospectivamente os prontuários de 137 pacientes, entre os anos de 1992 e 2005, cujas culturas confirmavam INHr-TB. Dos 119 pacientes que completaram o tratamento, 49 (41%) foram submetidos a seis meses de quimioterapia. Em 53 (45%), o tratamento teve duração de sete a 12 meses e em 17 (14%), o tratamento foi prolongado para mais de um ano. Os resultados dos tratamentos de pacientes INHr-TB foram considerados excelentes, sem diferença em relação aos resultados apresentados para os tratamentos de pacientes sem qualquer resistência.⁵⁵

No Japão, Saito e colaboradores,⁵⁷ realizaram um outro estudo com o objetivo de analisar as alternativas terapêuticas para pacientes portadores de INHr-TB e RIFr-TB. Numa análise retrospectiva, foram revistos 107 pacientes INHr-TB e cinco pacientes RIFr-TB. Este levantamento observou que a taxa recorrência em até três anos em pacientes INHr-TB foi significativamente maior (11,7%) à dos tratamentos de pacientes sem formas resistentes (1,2%). Três desses pacientes evoluíram com falência, sendo que dois se tornaram MDR ao final do tratamento. Em 63% dos pacientes, houve individualização do tratamento, com mudança dos medicamentos diante da constatação de INHr-TB, havendo sucesso ao final do tratamento em todos os casos. Nenhum desses tratamentos teve duração inferior a nove meses. Entre os pacientes RIFr-TB, um abandonou o tratamento e os outros quatro foram submetidos a tratamento de 20 meses de duração. Observou-se cura de todos os pacientes e não houve recorrência nos 60 meses de seguimento. Os autores sugeriram

que, para pacientes INHr-TB, o tratamento seja individualizado devendo-se, entretanto, incluir a rifampicina e adotar um regime constando de três ou quatro drogas susceptíveis, segundo o TS, por um período de, pelo menos, 12 meses de tratamento. Para os pacientes RIFr-TB, os autores sugeriram tratamento com quatro ou mais drogas susceptíveis por, pelo menos, 20 meses após a negatificação da cultura.⁵⁷

Em suma, a literatura carece ainda de estudos que suportem recomendações definitivas para o manejo das formas resistentes à RIF e à INH, até hoje consideradas as drogas mais eficientes para o tratamento da tuberculose e responsáveis pela possibilidade de utilização de regimes de curta duração. Embora escassos, os estudos e as recomendações internacionais sugerem que a INHr-TB tenha boa resposta aos esquemas de tratamento que se utilizam de quatro drogas, mas alertam para uma maior possibilidade de recorrência após cura. Dados sobre a RIFr-TB são ainda mais escassos. Entretanto, reconhece-se que se trata de situação especial, com maior risco de falência bem como de desenvolvimento adicional de resistência quando da utilização de esquema terapêutico insuficiente.

2.4 Panorama atual da tuberculose

2.4.1 Tuberculose no mundo

Estima-se que um terço de toda a população mundial esteja infectada pelo bacilo da tuberculose.¹⁴ A cada dia surgem mais de 25.000 casos de doença ativa e mais de 4.500 pessoas tem morte atribuída à tuberculose. A distribuição geográfica da doença é universal, com destaque para 22 países que concentram 80% dos casos existentes em todo o mundo. Entre esses, 10

países estão situados na Ásia, 10 na África, um na Europa e um na América Latina, o Brasil. A incidência, nestes países, varia amplamente de 50/100.000, que corresponde à taxa brasileira, a 940/100.000 encontrada na África do Sul.¹⁹

Conforme dados divulgados pela OMS, em 2006 houve 9,2 milhões de casos novos e 1,7 milhões de mortes atribuídas a essa endemia, dentre os quais, 700 mil casos e 200 mil mortes estavam associados com a infecção pelo HIV.¹⁹ No ano de 2006, foram notificados 23.353 casos de TB-MDR, sendo pelo menos a metade deles na Europa.¹⁹ Estima-se, entretanto, que existam 500 mil casos de formas multirresistentes em todo o mundo.¹⁹

Por outro lado, os dados também apontam queda gradativa na taxa de incidência global, com redução de 0,6% entre 2005 e 2006. Em 2006, a incidência *per capita* permaneceu praticamente estável na Europa, com leve declínio nas demais regiões do planeta, variando de menos de 0,5%, no sudeste da Ásia, a menos de 3,2% nas Américas. Entretanto, a prevalência e a mortalidade por tuberculose têm reduzido ainda mais rapidamente do que a sua incidência. A prevalência global reduziu 2,8% e a mortalidade 2,6%, nesse mesmo período. Caso se mantenha essa tendência de redução, a expectativa atual é a de se alcançarem índices de prevalência e incidência em 2015 semelhantes aos observados em 1999, pelo menos em algumas regiões do mundo.¹⁹ Contudo, apesar dessa informação, análises de estudos ecológicos sugerem não haver, ainda, controle satisfatório da transmissão da tuberculose pelo mundo.¹⁹ Assim, o novo desafio para o controle da tuberculose passa a ser o seu diagnóstico precoce, com o objetivo de alcançarem maiores taxas de cura, e redução da incidência da doença em escala global.

As Metas de Desenvolvimento do Milênio (MDM), apresentadas pela ONU (Organizações das Nações Unidas) na Declaração do Milênio, no seu sexto objetivo, propõem a redução da prevalência e da mortalidade por TB à metade até 2015. Essa Meta recai sobre o controle da incidência da doença.¹⁹

2.4.1.1 Esforços mundiais

O plano global denominado *Stop TB* constitui uma estratégia política de parceria entre organismos internacionais sob coordenação da OMS. Ele é constituído pela coalizão de entidades que representam a população, governos nacionais, organizações não-governamentais e instituições acadêmicas, que tem por objetivo o controle mundial da tuberculose.^{23, 58}

Esta parceria promoveu, em 2001, o primeiro plano global *Stop TB (The Global Plan to Stop Tuberculosis)*, cujo propósito era a eliminação da tuberculose como problema de saúde pública até 2050. Embora ambicioso, este plano foi responsável por destacar a magnitude e a importância social do problema da tuberculose.⁵⁸ A proposta inicial era a adoção de metas intermediárias no primeiro plano com datas limites para o seu alcance: até 2005, diagnosticar 70% dos casos infecciosos e curar 85% deles; até 2010, reduzir em 50% a prevalência e a mortalidade por tuberculose e, até 2020, evitar 25 milhões de mortes e prevenir 50 milhões de casos.⁵⁸

O plano para o período de 2001 a 2005 alcançou progressos importantes no controle da tuberculose. Seis milhões de pacientes foram tratados, com taxa de cura de 83% em 2003. Alcançou-se, ainda, a aplicação de tratamento supervisionado (DOTS) em 53% dos casos tratados, com

expressiva ascensão em relação ao final de 1999, quando essa aplicação era de apenas 24%.²³

As estratégias DOTS são medidas de controle da tuberculose sugeridas pela OMS e consideradas essenciais para o tratamento da tuberculose em todos os países. Baseiam-se em cinco componentes que, em conjunto, assumem o propósito de permitir acesso efetivo às medidas de diagnóstico e tratamento da doença. Estas estratégias são direcionadas prioritariamente aos países em desenvolvimento, onde se concentram 95% do total de casos.⁵⁸ São componentes dessa estratégia: compromisso dos governos no suporte financeiro às atividades de controle da tuberculose; detecção de casos através da microscopia de secreção de pacientes sintomáticos respiratórios que se apresentem aos serviços de saúde; estabelecimento de regimes de tratamento padronizados de seis a oito meses para todos os casos confirmados, com supervisão da ingestão de medicamentos por profissionais da área de saúde ou membro da família ou da comunidade, devidamente treinado pelo menos nos dois meses iniciais; suprimento regular de todos os medicamentos antituberculose; utilização de sistema padronizado de registro e notificação que permita conclusões seguras sobre o resultado do tratamento para cada paciente e do programa de controle de tuberculose.⁸ O terceiro componente da estratégia global DOTS é atualmente considerado como a estratégia mais efetiva de controle da tuberculose.⁴⁴ Consiste no gerenciamento dos casos por uma intervenção capaz de promover e verificar a adesão ao tratamento. A supervisão estreita e direta permite uma medida mais acurada da adesão e garante maior segurança quanto à ingestão da medicação prescrita. Essa abordagem tem favorecido índices elevados de cura e redução do risco de

desenvolvimento de resistência.⁴⁴ É também razoável considerar que a aplicação apropriada da estratégia DOTS previna o desenvolvimento de resistência adquirida em pacientes que apresentam formas susceptíveis da doença antes do tratamento.¹⁰ Além disso, o contato íntimo entre o paciente e o seu supervisor permite a detecção precoce de reações adversas e outras complicações com a sua identificação precoce e manejo apropriado, favorecendo assim, menor abandono.⁴⁴

Em março de 2004, a estratégia *Stop TB* foi redefinida para o período de 2006 a 2015. A nova estratégia proposta pela OMS contemplava ações que visavam alcançar e sustentar taxas elevadas de detecção e de cura até 2015, promovendo, assim, a redução da morbidade e mortalidade por tuberculose, buscando a sua erradicação. Sendo assim, estabelecem-se novamente como metas a detecção de 70% de todos os casos bacilíferos e a busca de cura de pelo menos 85% dos mesmos, além da redução do abandono do tratamento a menos de 5%.^{8, 59} Essa nova estratégia foi desenvolvida em concordância com as metas *MDM 6* estabelecidas pela ONU.

Sumariamente, este plano inclui as estratégias de cada um de seus grupos de trabalho e contempla a busca de novos métodos de diagnóstico, de novas drogas e de nova vacina, assim definidos.⁵⁸ 1) expansão da estratégia DOTS com desenvolvimento dos cinco elementos que a compõem; 2) adaptação a situações especiais como a TB-MDR e a coinfeção TB-HIV; 3) desenvolvimento de novos métodos diagnósticos rápidos, sensíveis e de baixo custo para a detecção da TB ativa; 4) desenvolvimento de novas drogas, por iniciativas como o Comitê Luz Verde (*Green Light Committee*), que favorece o acesso às drogas de segunda linha a todos os países a fim de se permitir o

tratamento da TB-MDR; 5) desenvolvimento de nova vacina que seja segura, efetiva, de baixo custo e com potencial de disponibilidade para o controle da doença nos próximos anos.^{8, 19, 22}

Recentemente a OMS anunciou a estratégia *DOTS plus*. Trata-se da ampliação de estratégia DOTS inicial, levando-se em consideração as particularidades de condições específicas como a necessidade de utilização de drogas de segunda linha em áreas onde há grande prevalência de TB-MDR.¹⁰

2.4.2 Tuberculose no Brasil

O Brasil é considerado um país de incidência elevada de tuberculose. Segundo as estimativas atuais da OMS, ocorrem no Brasil cerca de 95 mil casos novos por ano, correspondendo a uma taxa de incidência de 50 por 100 mil habitantes. Nessa condição, o país responde pela 15ª maior carga de tuberculose no mundo, situando-se entre os 22 países que concentram 80% dos casos mundiais de tuberculose.^{7, 19, 49, 59} Brasil e Peru detêm, em conjunto, 50% de todos os casos do continente americano.^{7, 19, 59} Em 2006, foram notificados no país 83.977 casos novos, sendo 38.940 na região Sudeste, e 23.900 no Nordeste. Juntas, estas duas regiões são responsáveis por 74,8% dos casos novos nacionais.⁶⁰ O coeficiente de incidência de todas as formas de tuberculose foi de 41,8/100.000 habitantes, sendo o mais alto, 48,2/100.000, na região Norte. O estado de maior coeficiente de incidência nacional, em 2005, foi o Estado do Rio de Janeiro, com 80,5/100.000 habitantes.⁶⁰

Os dados referentes ao ano de 2006 estão resumidos por região na TAB. 3.⁶⁰

TABELA 3 – Distribuição do total de casos de tuberculose, formas pulmonares e extrapulmonares e coeficiente de incidência por 100 mil habitantes no Brasil por região – dados referentes ao ano de 2006.

Região	Total de casos (todas as formas)		Coeficiente de incidência (por 100 mil hab.)
	n	%	
Norte	7.785	9,27	48,24
Nordeste	23.900	28,46	45,54
Sudeste	38.940	46,37	43,09
Sul	8.910	10,61	30,37
Centro-Oeste	3.981	4,74	27,92
Brasil	83.977	100%	41,8

FONTES - Sinanweb, datasus, acesso em 28/09/2008

NOTA - 462 casos (0,5%) sem informação para região

Em 2007, houve 85.137 notificações de casos novos confirmados segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entretanto, a estimativa da OMS era de que ocorreriam, nesse ano, 96.000 novos casos, o que sugere que ainda haja subnotificação.⁵⁹

Segundo dados do sistema de informação de mortalidade (SIM), em 2005, ocorreram 4.735 óbitos no Brasil, cuja causa básica foi a própria tuberculose. Este número representa 13 mortes por esta causa por dia no país. Entretanto, estima-se que este valor seria cerca de 50% maior se fossem considerados os óbitos por tuberculose como causa associada e por sequela de tuberculose como causa básica. Avaliações recentes apontam redução expressiva da mortalidade por tuberculose desde os anos 80: houve redução

da taxa de mortalidade de 5,8, em 1980, para 2,5, por 100 mil habitantes, em 2005.⁶¹

As taxas de incidência de tuberculose também têm apresentado tendência de queda em todas as regiões, conforme verificado para o período de 1990 a 2005. As menores taxas têm sido observadas sistematicamente nas regiões Sul e Centro-Oeste. As maiores quedas, entretanto, ocorreram nas regiões Norte e Centro-Oeste.^{7, 60}

No âmbito nacional, algumas características da tuberculose vêm sendo percebidas nas últimas duas décadas.^{59, 61} 1) a concentração de casos de TB nas capitais, regiões metropolitanas e municípios classificados como prioritários para atuação do PNCT, especialmente nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro; 2) as altas taxas de incidência do Rio de Janeiro e em alguns estados da região Norte; 3) a predominância das formas pulmonares, sobretudo em idades mais avançadas; além da elevada prevalência de doenças associadas como a AIDS, particularmente na região Sudeste.

Dados nacionais recentes descrevem que a distribuição de casos é discrepante e heterogênea entre os municípios. Assim, foram definidos municípios prioritários ao se constatar que 70% dos casos de tuberculose ocorrem em 315 dos 5.570 municípios brasileiros.^{7, 60} Desde o ano 2000, a proporção de municípios brasileiros que não notificaram nenhum caso de tuberculose atingiu cerca de 25%. No entanto, é importante considerar que a não ocorrência na maioria desses municípios se justifica pela pequena população que os compõem.^{7, 60}

A predominância das formas pulmonares de TB foi reafirmada no estudo de Bierrenbach e colaboradores,⁵⁹ para todos os grupos etários. A forma

pulmonar mista, que inclui a forma pulmonar e a extrapulmonar, representou 3% das mesmas. A contribuição das formas ganglionar, pleural, óssea e miliar foi maior em crianças. Quando considerados apenas os casos de tuberculose associadas à infecção pelo HIV, a forma pulmonar continuou representando mais de 50% dos casos em todos os grupos etários. Todavia, quando comparados ao total de casos, aqueles associados ao HIV apresentaram proporção maior de casos extrapulmonares, com mais de 20% em todos os grupos etários.⁵⁹

A tuberculose no Brasil representa o 7ª maior gasto do SUS com doenças infecciosas e é ainda a principal causa de morte entre os pacientes com AIDS.⁷ Entre os casos de tuberculose, 12% têm infecção associada ao HIV.¹⁹

O percentual de cura no país, em 2005, variou de 72% a 77% nos casos novos, conforme aplicação da estratégia DOTS, e 47% nos casos de retratamento.¹⁹

A preocupação nacional com a emergência de resistência é histórica. Entre os anos de 1958 e 1959, 68% dos pacientes em tratamento exibiam resistência a dois ou três fármacos.^{7, 62} Nesse estudo, além da resistência, a taxa de mortalidade chegou a 75%, nos dois primeiros meses de internação. Esse mesmo problema foi observado posteriormente em várias capitais brasileiras, revelando tratar-se de problema generalizado no país.^{7, 62} Entretanto, os dados referentes à resistência aos medicamentos em nosso país permanecem escassos.^{49, 62}

A realidade em hospitais apresenta especificidades que podem aumentar a possibilidade de ocorrência de cepas resistentes. Além do mais, a

presença de doenças associadas, incluindo a infecção por HIV, e casos de difícil diagnóstico e tratamento, podem ser exemplos destes fatores intervenientes.^{49, 63}

No período de março de 1986 a março de 1990, Kritski e colaboradores,⁶⁴ desenvolveram, no Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade do Rio de Janeiro, um estudo do tipo coorte prospectiva de pacientes em tratamento hospitalar, HIV negativos, com histórico de tratamento prévio contra a TB. Foram avaliados 172 pacientes, que foram divididos em três grupos conforme o resultado do tratamento prévio: grupo A) pacientes com abandono de tratamento ou recaída após tratamento completo; grupo B) pacientes que falharam em responder ao esquema de primeira linha; grupo C) pacientes que falharam em responder ao esquema de segunda linha. Este estudo encontrou taxa de cura de 77% entre os pacientes com história de retratamento após abandono ou cura (grupo A), e cura de 33% a 65% nos grupos de falha terapêutica com os esquemas de primeira e segunda linha, respectivamente. Os resultados desse estudo são apresentados de forma resumida na TAB. 4. Em análise multivariada por regressão logística, o insucesso do tratamento, definido como falha, abandono ou óbito associou-se independentemente à infecção por cepas multirresistentes, doença cavitária e má adesão terapêutica.⁶⁴

TABELA 4 - Resultados de um coorte prospectiva de pacientes em tratamento hospitalar no Rio de Janeiro no período de 1986 a 1990.

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)
Cura	24 (77)	40 (54)	24 (36)
Falência	0(0)	1(1)	2(3)
Óbito	0(0)	6(8)	16 (24)
Abandono	7(23)	25 (34)	20 (30)
Transferência	0(0)	2(3)	5(7)
Total	31 (100%)	74(100%)	67(100%)

FONTE - modificado de Kritsky e colaboradores, 1997

Fiúza de Melo e colaboradores,⁶⁵ em um centro de referência no estado de São Paulo, analisaram a resistência adquirida do *Mycobacterium tuberculosis* em 157 pacientes que retornaram para retratamento nesse centro, entre os anos de 1995 e 1997. Nesta casuística, a taxa de resistência encontrada foi consideravelmente maior que a observada no I Inquérito Nacional Resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose, desenvolvido no mesmo período. A resistência adquirida observada foi de 38% para os retratamentos após abandono (RA), 41% para os retratamentos após cura (RC) e 79% para os casos de falência inicial. Em 69% dos pacientes foi observada resistência adquirida a pelo menos uma droga. A resistência encontrada para um único antimicrobiano foi de 15% e a para dois ou mais foi de 54%. Considerando-se somente os RA e os RC, a resistência adquirida foi

de 39% para o total, 29% para um fármaco, 10% para dois ou mais, sendo 6% definidos como MDR (resistência simultânea à RIF e INH).⁶⁵

Em estudo realizado em um centro universitário, no Rio de Janeiro, no ano de 2004, Coimbra Brito e colaboradores,⁴⁹ analisaram cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de 165 pacientes em um grupo composto de pacientes com e sem tratamento prévio. Observaram-se, em todo o grupo, 25% de resistência a pelo menos um dos antimicrobianos, sendo 13% resistentes à INH, 1,8% (3/165) à RIF e 3,6% (6/165) a ambas as drogas. Trinta e um por cento da amostra eram pacientes coinfectados pelo HIV (52/165). Entretanto, quando analisados separadamente, a presença de infecção pelo HIV não apresentou associação significativa com resistência aos fármacos. Um achado relevante desse estudo foi que a resistência geral aos antimicrobianos esteve associada de forma significativa com o fato de o paciente ser profissional de saúde ($p=0,0007$). Neste estudo, a amostra analisada de pacientes com tratamento prévio foi muito pequena, somente três pacientes, sendo que resistência adquirida encontrada foi de 12,5%. Dessa forma, a análise deste subgrupo foi prejudicada pelo número reduzido de casos, apresentando-se discrepante em relação à literatura, quando se esperaria que a resistência adquirida fosse superior à resistência primária.⁴⁹ Entre os pacientes com tratamento antituberculose prévio, apenas a ausência de cavidade no radiograma torácico mostrou-se associada à resistência aos medicamentos de forma significativa (OR: 0,15; IC 95% 0 – 1.66; $p=0,05$). Com estes dados os autores concluíram que há necessidade de que seja dada atenção maior à tuberculose no ambiente hospitalar.⁴⁹

Mais recentemente, um estudo desenvolvido entre 2001 e 2003, analisou um coorte prospectiva de 217 pacientes hospitalizados na cidade de Salvador, na Bahia.⁶⁶ Nesse levantamento, 145 pacientes não haviam sido submetidos a tratamento prévio e 72 eram retratamentos. Quarenta e um pacientes apresentaram-se resistentes a pelo menos uma droga, sendo 7% (10/145) com resistência primária e 43,1% (31/72) com resistência secundária. Na análise multivariada, o abandono de tratamento permaneceu fortemente associado ao desenvolvimento de resistência. (OR: 7,21; IC 95%: 3.27-15.90; $p < 0.001$). À semelhança do estudo de Coimbra e colaboradores, no Rio de Janeiro, este estudo observou elevada prevalência de resistência, principalmente da forma adquirida, em pacientes hospitalizados por TB na Bahia.⁶⁶

2.4.2.1 I Inquérito Epidemiológico de Resistência às Drogas usadas no Tratamento da Tuberculose

O I Inquérito Nacional de Resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil foi conduzido entre os anos de 1995 a 1997, com o objetivo de estimar a prevalência de resistência em pacientes com baciloscopia positiva.^{7, 46, 50} Este levantamento incluiu pacientes com e sem tratamento prévio e avaliou cepas de 5.138 casos ambulatoriais, provenientes de 13 estados nacionais (incluindo o DF), das cinco regiões do país. Foram testadas as resistências a INH, RIF, EMB, SM, PZA e etionamida (ETH). Os resultados demonstraram resistência primária à INH de 4,4% e 1,3% para RIF; e resistência adquirida de 11,3% para INH e 6,6% para RIF.⁷ As taxas de resistência adquirida para todas as drogas foram 28,1% no Sul, 26,0% no

Norte, 21,2% no Sudeste, 19,1% no Nordeste e 18,3% no Centro-Oeste. A taxa global foi 22,1% para todo o país.

Sumariamente, as conclusões deste inquérito foram que: 1) a resistência às drogas antituberculose era ainda baixa; 2) a resistência adquirida foi superior à resistência primária e, 3) a resistência às drogas deveria ser monitorada.

2.4.2.2 Dados preliminares do II Inquérito Epidemiológico Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose

Em 2006, com o objetivo de se manter o monitoramento da resistência, teve início o II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos antituberculose. Este levantamento, entretanto, pretendeu envolver mais estados do país e incluir a avaliação de pacientes com e sem tratamento prévio, tanto ambulatoriais como quanto hospitalizados.¹³

Resultados preliminares desse inquérito incluíram as análises dos seguintes estados: BA, MG, SP, SC, RS, RJ e o Distrito Federal. Esses resultados foram inicialmente apresentados no III Encontro Nacional de Tuberculose, em junho de 2008, e posteriormente, no I Seminário TB-HIV do Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, em novembro de 2008. Por serem preliminares, seus resultados não devem ser ainda, comparados aos do I Inquérito. Esses resultados sugerem o aumento da taxa de resistência nesses últimos anos. Os dados apresentados nesse Seminário referiam-se a 6,0% de resistência para a INH em pacientes sem tratamento prévio (IC 95% 5,2-6,8) e 15,3% (IC 95% 12,6 -18) em pacientes em retratamento. Para a RIF, a resistência primária encontrada foi de 1,5% (IC 95% 1,2 – 2,0) e a secundária

foi de 8,0% (IC 95% 6,1 -10,4). As conclusões desse inquérito reforçam a observação prévia de que o histórico de tratamento prévio constitui fator determinante importante das formas multirresistentes da tuberculose (TBMR) (RR 1,8; IC 1,4-2,2; $p < 0,001$) e constata, também, baixa prevalência dessas formas no estudo.¹³

2.4.3 Tuberculose no Estado de Minas Gerais e em Belo Horizonte

O estado de Minas Gerais apresenta a quarta maior carga de casos de tuberculose, correspondendo, em números absolutos, a 4.810 casos de tuberculose notificados em 2007, dos quais 83,9% apresentaram-se como formas pulmonares da doença. O coeficiente de mortalidade, naquele ano, foi de 25 casos/100 mil habitantes com percentual de cura entre os casos novos de 56% e de 7,2% de abandono. O coeficiente de mortalidade por tuberculose foi de 1,4 /100 mil habitantes, naquele ano. O município de Belo Horizonte é o maior responsável pela notificação do estado sendo que cerca de 54% dos casos novos são diagnosticados em hospitais, serviços de urgência e ambulatórios de referência (Base de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, dados não publicados). Essa distorção no atendimento aos pacientes com tuberculose ocorre à semelhança do que foi verificado em outros estados brasileiros.⁴⁹

Situado em Belo Horizonte, o Hospital Júlia Kubitschek (HJK) é referência no estado de Minas Gerais para o tratamento da tuberculose em níveis secundário e terciário. Nesse hospital, são atendidos pacientes portadores de tuberculose oriundos, em sua maioria, de Belo Horizonte, da região metropolitana (RMBH) e do interior do estado.

Em 2007, considerando-se os casos sob todas as formas de doença, foram notificados 1.457 casos no município de Belo Horizonte, sendo 1.144 casos novos, 135 (9,3%) reingressos após abandono e 79 (5,4%) reingressos após cura. Nesse ano, ocorreram na capital 109 óbitos atribuídos à tuberculose. É importante ressaltar que a capital mineira também recebe casos de tuberculose de moradores de outras cidades, sobretudo da sua região metropolitana (RMBH).

O município de Belo Horizonte possui cerca de 2,4 milhões de habitantes.⁶⁷ Entre moradores de Belo Horizonte foram notificados 996 casos novos, com uma taxa de incidência de 41,5/100 mil e coeficiente de mortalidade de 1,9/100 mil, num total de 46 óbitos atribuídos à tuberculose (Base de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, dados não publicados). A taxa de cura obtida em 2007 foi de 58,5% e a de abandono do tratamento foi de 15,6%. Cerca de 9,8% dos casos permanecem ainda sem informação da sua situação de encerramento.

Entre os retratamentos de residentes em Belo Horizonte o percentual de cura foi de apenas 26,4% (24/91), quando ingressaram após abandono, e de 58,1%(25/43), quando retratados por recidiva após cura. Dentre os reingressos por abandono 42,9% abandonaram o tratamento novamente.

Para o período coincidente com nosso estudo, de 2004 a 2007, foram retratados, em Belo Horizonte, 830 pacientes. As informações referentes a estes retratamentos estão disponíveis na TAB. 5:

TABELA 5 - Distribuição de todos os casos atendidos em Belo Horizonte para retratamento (abandono e recidiva), segundo o ano de diagnóstico e de encerramento, no período de 2004 a 2007.

Ano	2004	2005	2006	2007
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cura	84 (38,2)	94 (43,7)	79 (43,6)	67 (31,3)
Abandono	57 (25,9)	43 (20,0)	38 (21,0)	55 (25,7)
Óbito por tuberculose	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (2,2)	13 (6,1)
Óbito por outras causas	27 (12,3)	29 (13,5)	20 (11,0)	10 (4,7)
Transferência	38 (17,3)	36 (16,7)	30 (16,6)	32 (15,0)
TB MR	4 (1,8)	2 (0,9)	3 (1,7)	7 (3,3)
Sem informação	9 (4,1)	11 (5,1)	7 (3,9)	30 (14,0)
Total	220 (100)	215 (100)	181 (100)	214 (100)

FONTE - SINAN-TB-MS/GEEPI/SMSA-PBH

NOTA - Dados atualizados em 30/10/2008

Levando-se em consideração as especificidades da população atendida em hospitais de referência, Souza e colaboradores,⁶³ publicaram, em 2006, estudo referente ao período de 2000 a 2005 no Hospital Eduardo de Menezes, centro de referência de tratamento de doenças infecto-contagiosas do estado de Minas Gerais. Este estudo analisou retrospectivamente os resultados de 313 culturas, das quais 60 apresentaram-se resistentes à pelo menos uma droga (19,1%). Este estudo envolveu apenas 48 indivíduos, dos quais oito (16,6%) eram HIV positivos, e incluiu conjuntamente as resistências primária e secundária, ao analisar indivíduos com e sem tratamento prévio. Relatou-se média de 0,9 tratamentos prévios e variação de zero a seis tratamentos.⁶³ Um resultado importante desse estudo foi que a presença de um ou mais

tratamentos prévios para tuberculose associou-se significativamente ao desenvolvimento de resistência, com uma chance 19 vezes maior de desenvolver tuberculose resistente.⁶³

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

A justificativa para a realização dessa pesquisa foi o reconhecimento clínico do grupo de pacientes em retratamento por tuberculose como um grupo de casos que requer atenção especial. Este grupo merece ser distinguido dos pacientes virgens de tratamento por suas particularidades, dentre elas a possibilidade de resistência às drogas antituberculose. Com a emergência da resistência adquirida aos fármacos como um problema mundial, a abordagem dos tratamentos repetidos, fonte principal desse desenvolvimento, vem ganhando destaque no cenário atual.

Outra justificativa para essa pesquisa foi a oportunidade de realizar uma análise da situação da resistência em um grande hospital de referência para o tratamento da tuberculose no Estado de Minas Gerais. Publicações recentes, oriundas de países em desenvolvimento, tem alertado sobre as variações de prevalência e diferenças regionais quanto ao fenômeno de resistência às drogas para tuberculose.⁶⁶ Avaliações periódicas da resistência são hoje sugeridas como fonte de informações úteis para a melhora das práticas de controle e *performance* dos programas ao longo do tempo.⁶⁸ Considerando realidades como a do Brasil, em que o recurso de vigilância epidemiológica não está amplamente disponível, avaliações periódicas como essa constituem fonte de informação de grande relevância. Até o presente, nenhum estudo com esse enfoque foi desenvolvido em Minas Gerais.

O retratamento da tuberculose no Brasil segue as atuais Diretrizes Brasileiras para a Tuberculose que recomendam a introdução do etambutol (E) ao esquema inicial, denominado-o esquema IR. Entretanto, esta recomendação

foi adotada baseada em estudos retrospectivos de coorte, não existindo ensaios clínicos que sustentem tal indicação.⁴⁶ As atuais *Diretrizes* sugerem, ainda, a realização de estudo cooperativo nacional para que seja melhor avaliada a conduta para casos de retratamento após abandono e após cura.³⁹

Sendo assim, o presente estudo foi proposto para se verificar a hipótese de que o reforço do esquema I com a adição do EMB constitui medida eficaz para o retratamento da tuberculose, independente do número de vezes em que for utilizado, da disponibilidade do resultado ou do perfil específico de resistência aos medicamentos a partir do teste de sensibilidade demonstrado *in vitro*, à semelhança do que constitui prática clínica corrente.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

O objetivo desse estudo foi analisar a eficácia do retratamento de tuberculose com esquema padronizado (2RHZE/4RHE - esquema IR) que inclui acréscimo do EMB em uma coorte de um hospital de referência de Minas Gerais, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2007.

4.2 Objetivos secundários

Constituíram objetivos secundários:

- a) Analisar a influência de retratamentos anteriores nesta probabilidade de cura;
- b) Avaliar a utilidade prática do teste de sensibilidade;
- c) Conhecer outros fatores intervenientes da resposta ao tratamento.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva, em que foram revistos os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar e histórico de tratamento prévio, que retornaram à unidade de internação ou ao ambulatório do Hospital Júlia Kubitschek (HJK), em Belo Horizonte, para retratamento, no período de 2004 a 2007.

5.2 Pacientes

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram eleitos para participarem do estudo os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- a) Ser portador de tuberculose pulmonar positiva.

Segundo os critérios de definição estabelecidos pelo Ministério da Saúde são portadores de tuberculose pulmonar positiva os pacientes que apresentam uma das seguintes:^{7, 46}

- duas baciloscopias diretas positivas;
- uma baciloscopia direta positiva e cultura positiva;
- uma baciloscopia direta positiva e imagem radiológica sugestiva de tuberculose.

- b) Ter sido atendido no HJK no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2007, sem limite de idade.
- c) Ter história de tratamento prévio de TB pulmonar com indicação para retratamento.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos desta seleção:

- a) Pacientes em retratamento com esquema que não o esquema IR (2RHZE/4RHE);
- b) Pacientes virgens de tratamento;
- c) Portador de tuberculose extrapulmonar exclusiva;
- d) Paciente com baciloscopia negativa;
- e) Paciente em terapia de prova;
- f) Portador de seqüela de tuberculose sem confirmação de doença em atividade;
- g) Ter sido submetido a retratamento com esquemas modificados por hepatotoxicidade ou com esquemas para multidrogarresistência;

- h) Portador de micobacteriose não tuberculosa, identificada e confirmada por teste de sensibilidade.

5.3 Hipóteses

A presente dissertação parte da hipótese de que o retratamento da tuberculose com o esquema IR, que consta do acréscimo do EMB ao esquema I (RIF, INH, PZA), segundo as atuais recomendações do Ministério da Saúde, é suficiente para o sucesso no retratamento de casos.

5.4 Métodos

5.4.1 Local de coleta dos dados

As informações foram colhidas no HJK, unidade hospitalar pertencente à rede da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Este é um hospital público estadual, situado em Belo Horizonte e que constitui um reconhecido centro de referência para tratamento de tuberculose. Esta unidade dispõe de ambulatório especializado e 32 leitos de isolamento respiratório para tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar em risco de transmissão. Este hospital possui ainda unidade de pronto-atendimento e assiste também a pacientes oriundos da Central de Regulação de leitos operada pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais.

Para a coleta de dados, foi desenvolvido um formulário específico que se encontra disponível no anexo I. Os participantes da coleta de dados foram orientados quanto aos procedimentos necessários à realização da coleta e ainda receberam um documento com as principais orientações. Apenas dois pesquisadores participaram do processo de coleta dos dados. Inicialmente foi

realizada uma primeira coleta (estudo piloto) que incluiu a coleta de dados de prontuários de 10 pacientes, permitindo assim, a revisão e adequação deste instrumento.

5.4.2 Fontes dos dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários de pacientes do HJK. Para tal, foram utilizados os seguintes instrumentos de busca de dados:

5.4.2.1 *Arquivo de prontuários*

O setor de arquivo de prontuários do HJK é organizado por nosologia. Assim, os participantes foram inicialmente identificados através do livro de registro de casos deste setor. Nesse livro, são registrados, de forma manual, informações como identificação, o número do prontuário hospitalar, o diagnóstico à alta hospitalar e a classificação pelo Código Internacional de Doenças (CID-10) de cada paciente. Os prontuários listados nesse livro de registros, com atendimentos no período do estudo, foram identificados a partir do CID-10 A15, A16, A17, A18, A19 e seus complementos. Em seguida, foram listados e selecionados para avaliação dos pesquisadores.

A busca de casos por indicação da internação dos pacientes foi ainda revista através das informações das guias de autorização de internação hospitalar (AIH), disponível em meio eletrônico. Esta informação é utilizada de maneira habitual pelo serviço de faturamento do hospital e refere-se ao diagnóstico no momento de sua admissão hospitalar. Esta informação foi recuperada para o período do estudo, permitindo sua utilização no apontamento dos casos.

5.4.2.2 Sistema de informação de agravos de notificação

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) tem por objetivo o registro e o processamento de dados sobre agravos de notificação de diversas doenças, entre elas a tuberculose, para todo o território nacional. Os dados desse sistema foram extraídos em março de 2008 e cedidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES/MG). Esta fonte foi utilizada para identificar prontuários de pacientes em tratamento ambulatorial, sem registro de internação neste hospital, bem como para complementação de informações sobre dados epidemiológicos e resultados do tratamento de pacientes que porventura, não tenham sido adequadamente relatados nos prontuários.

5.4.2.3 Sistema de informação sobre mortalidade

Considerando ainda tratar-se de fontes distintas de informação, os dados dos pacientes que evoluíram para óbito no período do estudo foram ainda revistos através da base de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Uma vez apontados por outros sistemas, esses prontuários e as informações da parte I da declaração de óbito - que se refere à causa básica e os antecedentes associados ao óbito - foram revistos, a fim de se evitar o fator de confusão no estudo de óbito por outras causas que não tuberculose.

Por fim, procedeu-se à verificação e a depuração manual dos pacientes identificados mais de uma vez pelas diferentes fontes de dados descritas.

5.4.3 Avaliação de completude e concordância dos dados

A coleta de dados foi realizada de forma ampla, incluindo os quatro instrumentos de busca de dados a fim de se alcançar a totalidade de casos elegíveis a serem avaliados no estudo.

Este processo ocorreu em duas etapas. Na etapa inicial, foi realizada a seleção dos casos apontados pelo setor de arquivo do hospital utilizando o livro de registros de casos do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do hospital e o diagnóstico de alta hospitalar da referida internação, organizado por nosologia a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID).

A segunda etapa teve três objetivos: busca de casos não identificados na primeira seleção; inclusão de pacientes em acompanhamento ambulatorial, não registrados no SAME; e revisão das causas objetivas dos óbitos ocorridos no período. Neste segundo momento, os prontuários foram selecionados a partir dos relatórios das AIH, do SINAN e do SIM.

O SINAN permitiu, sobretudo, a identificação de pacientes em tratamento ambulatorial, sem registro de internação no hospital.

A busca através do SIM permitiu rever dados de pacientes ainda não selecionados e excluir pacientes anteriormente já registrados como óbito não diretamente relacionados à tuberculose. Dessa forma, minimizou-se a possibilidade de viés de seleção que pudesse ocasionar perda de dados de evolução dos casos.

5.4.4 Variáveis estudadas

- a) Variáveis sócio-demográficas: sexo, idade, cor da pele, local de residência, estado civil, escolaridade, peso e altura.

Foram anotadas as características sócio-demográficas, as doenças associadas, o histórico do tratamento, o resultado da cultura e seu perfil de sensibilidade, e a situação do caso ao final do tratamento.

A avaliação sócio-demográfica incluiu sexo, estado civil, idade, cor da pele, endereço, escolaridade, profissão e dados antropométricos. Por se tratar de um estudo retrospectivo, registrou-se a cor da pele, caracterizada como branco e não branco, segundo o registro do paciente na sua admissão, anotações do médico assistente ou através de registros no SINAN.

As informações relativas à escolaridade dos pacientes foram também obtidas pelas anotações do médico assistente ou pelos registros do SINAN. Todas as demais variáveis analisadas foram obtidas de informações do prontuário.

Para informação de peso e altura foram consideradas as primeiras medidas do paciente anotadas pela equipe médica ou de nutrição.

- b) Doenças associadas: imunodeficiência adquirida, diabete melito, uso de álcool, exposição ao tabaco, uso de drogas ilícitas, silicose, insuficiência renal crônica, hepatopatia prévia.

Foram consideradas doenças associadas ou comorbidades o uso de álcool e de drogas ilícitas, a exposição ao tabaco considerando-se separadamente a carga tabágica, a infecção pelo HIV, o diabete melito, a insuficiência renal crônica, a hepatopatia e a silicose. A existência dessas condições foi verificada a partir do registro em prontuário ou da constatação de resultados de exames que pudessem garantir a existência daquela morbidade.

O teste para o HIV foi considerado positivo diante da evidência laboratorial de dois testes de triagem reagentes seguido por teste confirmatório também reagente e pela confirmação destes resultados por um segundo exame. A informação de diagnóstico prévio de SIDA com ou sem histórico de uso de medicamentos antiretrovirais foi também considerada diagnóstica de infecção pelo HIV.

O diagnóstico de diabetes melito foi considerado quando definido pelo médico assistente ou a partir da constatação de valores de glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL em duas amostras de sangue colhidas em datas diferentes, ou glicemia ocasional, sem jejum, igual ou superior a 200mg/dL. Para esta consideração não houve distinção quanto ao tipo do diabetes. A informação de diagnóstico prévio de diabetes com ou sem histórico de medicamentos hipoglicemiantes também foi aceita para o seu diagnóstico.

O uso de álcool foi definido como o relato no prontuário de uso sistemático de bebida alcoólica.

A exposição ao tabaco foi considerada presente quando, no prontuário, foi relatado consumo de cigarros, mesmo quando não havia referência ao seu consumo atual, forma, duração ou frequência dessa exposição. Quando disponíveis, os dados sobre o detalhamento da carga tabágica foram avaliados.

O uso de droga ilícita foi definido como o relato do paciente, no prontuário, de uso sistemático de drogas, com posterior detalhamento da informação sobre a droga e via de utilização, quando disponível.

O diagnóstico de insuficiência renal crônica foi considerado diante do registro do diagnóstico ou de tratamento dialítico no prontuário.

A insuficiência hepática foi considerada presente quando havia relato no prontuário ou o registro de icterícia, ascite, alteração de enzimas hepáticas ou episódio de encefalopatia hepática com ocorrência anterior ao tratamento da tuberculose.

O diagnóstico de silicose foi considerado exclusivamente pelo relato no prontuário.

c) Histórico do tratamento prévio: foram anotadas a data do primeiro tratamento, do primeiro retratamento e do último tratamento, localizações de envolvimento por tuberculose, justificativa do retratamento atual e os esquemas terapêuticos utilizados.

Quanto ao histórico do tratamento verificou-se o número de tratamentos anteriores e a discriminação dos esquemas utilizados nesses tratamentos. Foram registradas a cronologia, a co-existência de comprometimento extrapulmonar e as justificativas dos retratamentos.

d) Cultura e resultado do teste de sensibilidade: resultados da cultura e perfil de sensibilidade pelo TS, quanto à RIF, INH, PZA, EMB, ETH, SM.

Estas informações foram obtidas através das anotações em prontuário e representam a informação disponível para o médico assistente. Em relação a estes exames foi pesquisado também o período de tempo dispendido até a sua disponibilização para o médico assistente. O exame de cultura de BK e seu teste de sensibilidade passaram a ser realizados rotineiramente no HJK a partir do início de 2004, seguindo as orientações do II Consenso Brasileiro de Tuberculose publicado naquele ano. Estes exames são realizados no

Laboratório Central (LACEN) do Estado de Minas Gerais (Fundação Ezequiel Dias - Funed), referência laboratorial do Estado para esses exames. Os resultados são anexados ao prontuário de cada paciente conforme rotina do Serviço de Tisiologia do HJK. O isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* foi realizado em meio de cultura Löwenstein-Jensen (LJ) e para a análise de sua sensibilidade e resistência utilizou-se o método das proporções descrito por Canetti, Rist & Grosset em 1963.²¹ Neste teste, as colônias de escarro isoladas em meio LJ são adicionadas a tubos individuais para cada droga antituberculose a ser analisada e foram posteriormente incubados a 37°C.^{10, 18} Na leitura do teste calculou-se a porcentagem de bacilos resistentes, considerando-se a concentração crítica de cada droga empregada no TS. Até janeiro de 2007, a leitura do TS era feita em 28 dias na diluição 1:1.000. A partir desta data a leitura passou a ser feita em 42 dias, na diluição 1:100.000. Com essa mudança, o TS assumiu maior sensibilidade quanto à identificação de cepas resistentes de crescimento tardio. No período do estudo, a Funed obteve a certificação de proficiência internacional para o período de 2004 a 2007. Para os anos de 2005 e 2006, os testes foram revistos pelo Laboratório Adolf Lutz em São Paulo, não tendo havido modificação dos resultados.

Para averiguação da disponibilização da cultura e do TS considerou-se o registro do seu recebimento no prontuário, feito pelo profissional médico, ou a sua obtenção por outras formas tais como contato telefônico ou envio através de fax. O período transcorrido até a sua disponibilização pode ser calculado verificando-se a data de sua solicitação e da assinatura de sua liberação no laboratório responsável por sua realização.

e) Desfechos do tratamento: cura, abandono, óbito ou falência.

A definição da situação do caso ao final do tratamento baseou-se nas anotações do médico responsável pelo tratamento ou nos registros do SINAN.

Na avaliação do encerramento do caso ao final do tratamento consideraram-se a situação, a data do encerramento, o local de desenvolvimento do tratamento, a duração da internação e o tempo total de uso da medicação.

O encerramento por cura foi considerado, independente de sua comprovação, e baseou-se na descrição feita pelo médico assistente. Assim, tanto a cura confirmada por duas baciloscopias negativas quanto a cura não comprovada (situação que ocorre quando o paciente não consegue amostras de escarro para realizar as baciloscopias) foram consideradas, sendo, neste caso, obrigatória o registro deste desfecho pelo médico assistente.⁴²

A alta por abandono de tratamento, concedida pelo médico assistente a pacientes que não comparecem à unidade por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno, baseou-se, também, no registro do médico assistente.

A data da alta por óbito é definida por ocasião do conhecimento da morte do paciente, durante o tratamento e independentemente da causa. Neste trabalho, entretanto, foram considerados apenas os óbitos atribuídos à própria tuberculose.

Falência foi definida como a persistência da positividade no exame direto do escarro ao final do tratamento. Neste grupo foram incluídos também pacientes que, no início do tratamento, eram fortemente positivos (++ ou +++) e que mantiveram essa situação até o 4º mês, ou que apresentavam positividade

inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento.^{7, 42}

As situações de transferência foram consideradas quando havia continuidade de tratamento em outras unidades de saúde, sendo seu desfecho, quando possível, conhecido a partir da base de dados do SINAN.

5.5 Período de seguimento

O período inicialmente proposto de 24 meses foi estendido para 60 meses objetivando análise de maior número de dados. Dessa forma o período do seguimento dos pacientes, foi compreendido entre 1º de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2007.

5.6 Procedimentos estatísticos

Os dados foram digitados em base de dados do programa *Epidata for Windows* versão 3.1. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS para Windows versão 13, com dados importados do primeiro programa, através do programa *Stat transfer*. Foram verificadas inconsistências por dupla digitação.

As medidas descritivas são apresentadas em porcentagens e tabelas com média, mínimo (min), máximo (máx) e desvio padrão (d.p.). O valor de **n** refere-se ao tamanho da amostra avaliada.

Os desfechos de cura foram categorizados como sucesso terapêutico e óbito, falência ou abandono como insucesso.

O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando aplicável, foram utilizados para comparação de proporções e foi considerado significativo

uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$). Em todos os testes utilizou-se análise bicaudal. Para a identificação de possíveis variáveis associadas com as situações de desfecho foi realizada análise univariada através de regressão logística binária e múltipla para estimar aquelas com associações independentes com os mesmos e as respectivas razões das chances e intervalos de confiança a 95%. Para a entrada no modelo foram consideradas as variáveis com $p < 0,25$ nos testes de associação.

5.7 Considerações éticas

Esta pesquisa foi realizada de acordo com a Resolução 196/96 do CNS. Todas as medidas necessárias foram estabelecidas para garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados: os pacientes foram identificados pelas iniciais dos seus nomes e as fichas dos questionários foram identificadas por códigos numéricos, independentes do registro do arquivo do hospital e acessíveis exclusivamente aos pesquisadores. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HJK e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), por meio dos pareceres de nº 437 e 334/07, respectivamente (Anexos II e III).

5.8 Considerações diversas

5.8.1 Mecanismos de busca na literatura

Para a revisão bibliográfica foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas *Medline* e *Lilacs* de 1990 a 2009, incluindo-se sequencialmente os termos “*Mycobacterium tuberculosis*”, “retreatment”, “drug resistance”, “Drug susceptibility test” e “outcomes”. Esta busca limitou-se a estudos realizados em seres humanos.

5.8.2 Forma de citação bibliográfica

Empregaram-se as normas de Vancouver para a citação de referências no texto e para a confecção da lista de referências bibliográficas.⁶⁹

5.8.3 Apresentação dos resultados e discussão

Os resultados e a discussão desse trabalho estão apresentados a seguir sob a forma de artigo científico a ser encaminhado para publicação, seguindo recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

6. ARTIGO

6. ARTIGO

DESFECHOS DO RETRATAMENTO DE PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR SEGUNDO O PERFIL DE SENSIBILIDADE DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Autores:

Bruno Horta Andrade¹
Ricardo de Amorim Correa²
Dirceu Bartolomeu Greco³
Maria Tereza da Costa Oliveira⁴
Natalia Priscila Lacerda⁵

- 1- Médico pneumologista do Hospital Júlia Kubitschek e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 2- Doutor e professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina UFMG, Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical.
- 3- Doutor e professor titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina UFMG, Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical.
- 4- Doutora em Ciências da Saúde: Medicina Tropical e Infectologia pela Universidade Federal de Minas Gerais.
- 5- Acadêmica do Curso de Graduação de Medicina da Faculdade de Medicina/ UFMG

Instituições envolvidas:

Faculdade de Medicina/Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - Hospital Júlia Kubitschek (HJK)

Endereço para correspondência: Bruno Horta Andrade. Av. Marquês de Valença, 35 apto 702 Gutierrez, CEP 30430-250, Belo Horizonte, MG, Brasil. e-mail: brunoha@hc.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) destaca-se entre as doenças mais graves, antigas e prevalentes da raça humana mas, a terapia antimicrobiana iniciou-se de maneira específica e efetiva, a partir de 1944, com a descoberta da estreptomicina.^{1,2,3} Logo nos primeiros anos, a resistência antimicrobiana pôde ser reconhecida, bem como o potencial dessa em comprometer a eficácia do tratamento.³⁻⁵ Apesar do pouco avanço no desenvolvimento de novas drogas após a introdução da isoniazida e da rifampicina, a tuberculose permanece como uma doença curável e prevenível.⁶ O manejo de casos resistentes, entretanto, é reconhecido pela complexidade e pelas limitações terapêuticas.

A situação que desperta maior preocupação é a do paciente em retratamento. A essa associam-se condições que contribuem para insucessos futuros, destacando-se, dentre elas, as formas de resistência microbiana adquirida, intimamente relacionadas a tratamentos deficientes e inadequados. O manejo das formas mais resistentes exige a utilização de mais exames complementares e de drogas de custo elevado, maior toxicidade e menor efetividade.^{7, 8} Isso torna a realidade e as possibilidades de tratamento discrepantes entre os países, com desfavorecimento dos países mais pobres.² Nesse sentido, são grandes os esforços mundiais atuais para a redução e o controle da doença. As preocupações recaem, sobretudo, sobre a redução da transmissão da doença, o desenvolvimento de medidas de prevenção tais como vacinas e de cura através de novas drogas, além da disponibilização de medicamentos de segunda linha para países em desenvolvimento.

Entre 1982 e 1986, constatou-se expressivo aumento da ocorrência de formas resistentes, isso contribuiu para destacar a dimensão do problema de

saúde pública da TB. Nos anos 90, surtos de TB multirresistente (MDR) de transmissão nosocomial foram identificados entre portadores de AIDS nos hospitais de Nova York e caracterizaram-se por diagnóstico tardio, pelo uso de esquemas terapêuticos inadequados, bem como por transmissão e mortalidade elevadas.^{2, 9} Em 2006, foram publicados os primeiros trabalhos que descreveram 53 casos de tuberculose super-resistente (TB-XDR) na África do Sul, os quais se destacaram pela letalidade de 98% e sobrevida média de 16 dias após o diagnóstico. O surgimento destas cepas novamente serviu para destacar a má qualidade dos programas de controle da TB.^{3, 10-12}

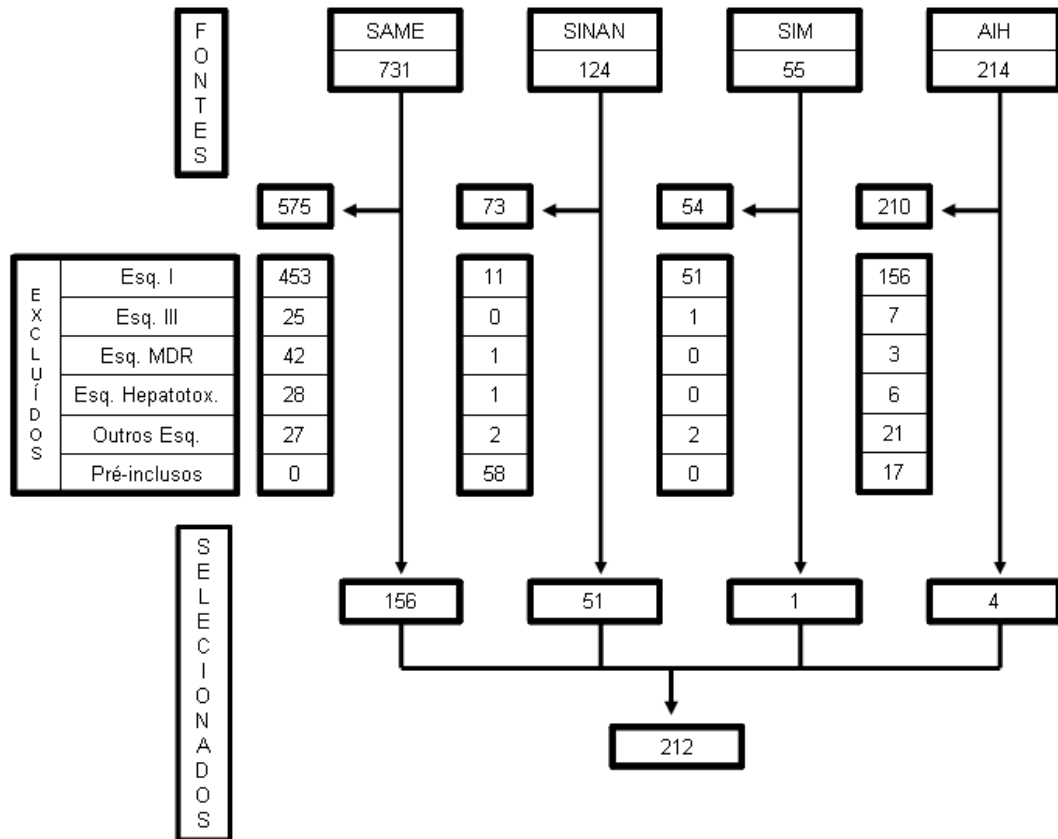
Publicações atuais apontam a ocorrência de TB-MDR em até 35% em alguns países, tendo sido descritos, até o presente, 4.012 casos de TB-XDR em 35 países e em duas regiões chinesas.¹³ Reconhece-se que pacientes infectados por cepas multirresistentes são mais sujeitos à falha terapêutica, à progressão para formas crônicas da doença e ao óbito.¹⁴

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que o retratamento dos casos de TB seja realizado com esquema padronizado de curta duração (2RHZE/4RHE: dois meses de administração diária de rifampicina [R], isoniazida [H], pirazinamida [Z] e etambutol [E], seguidos por mais quatro meses de R, H, E diários), esquema IR. Nessa condição, também se recomenda a realização de exames de cultura e teste de sensibilidade para todos os casos.¹⁵

O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia do retratamento de pacientes com o esquema IR encaminhados a um hospital de referência no Estado de Minas Gerais, Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu dados de pacientes encaminhados para retratamento de tuberculose pulmonar no Hospital Júlia Kubitschek (HJK), em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de janeiro 2004 a dezembro de 2007. Foram selecionados inicialmente 1124 tratamentos de pacientes atendidos no ambulatório ou hospitalizados, e revistos aqueles com indicação clínica de utilização de esquema padronizado 2RHZE/4RHE. Para a busca de casos foram utilizados o livro de registros do arquivo hospitalar (Setor de Arquivo Médico – SAME) e as bases de dados do Sistema de Internação Hospitalar (SIH), do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (FIG. 1).



NOTA: - Sistemas de busca: SAME – setor de arquivo médico; SINAN – Sistema de Informação de Agravos de notificação; SIM – Sistema de Informação sobre mortalidade; AIH – Autorização para Internação Hospitalar. Pré-incluso: paciente incluído previamente pelo sistema de busca anterior; Selecionados: tratamentos elegidos para o estudo segundo critérios de inclusão.

FIGURA 1- Seleção dos casos de retratamento, HJK, 2004 a 2007, segundo a fonte de informação.

Constituiu critério de inclusão o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva em pacientes previamente tratados. Foram excluídos os pacientes em retratamento por outro esquema que não o esquema IR (912), pacientes que faleceram por outra causa que não tuberculose (seis) e aqueles sem informação do desfecho de seu tratamento (45). Por fim, após estas exclusões, foram elegíveis 144 pacientes que corresponderam a 146 tratamentos (FIG.2). Para atender aos objetivos do estudo, consideraram-se para análise apenas os dados relativos ao último tratamento.

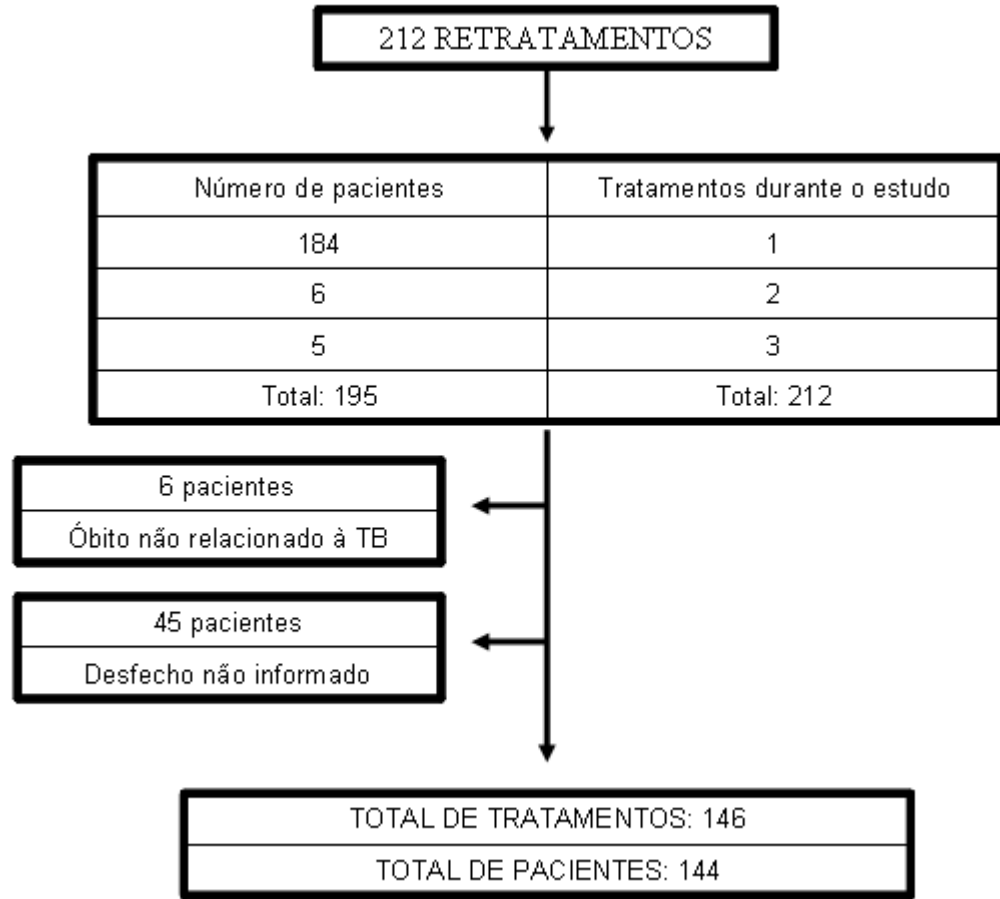


FIGURA 2 – Seleção dos casos de retratamento, HJK 2004 a 2007, segundo fonte de informação.

O isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* foi realizado em meio de cultura Löwenstein-Jensen (LJ) e o teste de sensibilidade (TS) foi discriminado pelo método das proporções.¹⁶ Todos os exames foram processados no Laboratório Central (LACEN) do Estado de Minas Gerais, que possui certificação internacional.

O banco de dados foi criado no programa *Epidata for Windows*, versão 3.1, onde foram verificadas inconsistências por dupla digitação. A análise foi desenvolvida no programa *SPSS for Windows*, versão 13. O teste exato de Fisher bicaudal e o teste do qui-quadrado foram utilizados para avaliação de

diferenças ao nível de 5% de significância. Foi desenvolvida regressão logística binária univariada e múltipla para estimar a razão das chances, e o respectivo intervalo de 95% de confiança para verificar variáveis associadas ao insucesso do retratamento. Para a análise de regressão, foram consideradas as variáveis com $p < 0,25$ nos testes de associação. Os desfechos foram definidos como sucesso terapêutico (cura) e insucesso quando da ocorrência de óbito, falência ou abandono.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HJK e da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) com dispensa da obtenção do termo de consentimento.

RESULTADOS

Características demográficas

Dentre os 144 pacientes elegíveis, 101(70,1%) eram do sexo masculino e em 41(28,5%) não havia informação sobre a cultura (FIG 3). A média de idade foi de $38,8 \pm 12,4$ anos, com variação de 16 a 79 anos. As informações sobre a cor da pele, escolaridade, peso e altura foram registradas em 54,2%, 26,4% e 17,4% dos prontuários, respectivamente. Entre as variáveis demográficas estudadas, nenhuma diferença estatisticamente significativa com relação ao desfecho foi encontrada (TAB.1).

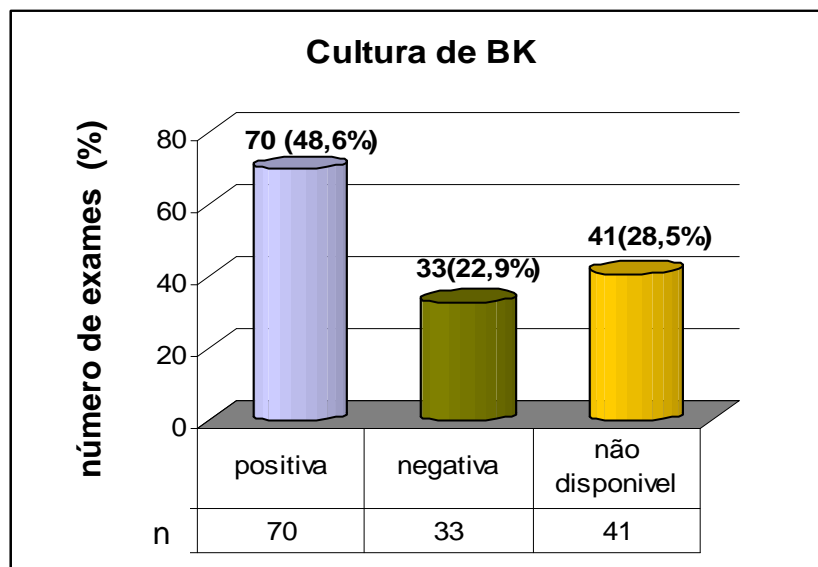


FIGURA 3 – Disponibilidade e resultado da cultura para os 144 casos de retratamento de tuberculose, HJK, 2004 a 2007.

TABELA 1: Características demográficas e epidemiológicas de 144 pacientes com tratamento prévio segundo o desfecho do tratamento vigente.

	Sucesso (n=84)	Insucesso (n=60)	Total (n=144)	Valor-p
Idade (anos)				
Média ± DP	39,9 ± 13,3	36,4 ± 10,7	38,8 ± 12,4	
Min-Max	16-79	16-59	16-79	
Masculino n (%)	59 (70,2)	42 (70,0)	101 (70,1)	0,975
HIV positivo n (%)	5 (7,1)	5 (9,4)	10 (6,9)	0,645
Uso de álcool n (%)	45 (58,4)	41 (75,9)	86 (59,7)	0,038
Tabagismo n (%)	49 (63,6)	37 (71,1)	86 (59,7)	0,374
Outras doenças associadas	10 (12,0)	7 (12,7)	17 (12,3)	0,905
Envolvimento extra-pulmonar n (%)	3 (3,6)	5 (8,3)	8 (4,9)	0,219
Mais de 5 tratamentos prévios	5 (6,0)	10 (16,6)	15 (10,4)	0,038
Reingresso após cura (sucesso)	24 (28,9)	5 (8,5)	29 (20,4)	0,001
Reingresso após insucesso	59 (65,0)	54 (91,5)	113 (79,6)	0,003
Reingresso após abandono	50 (60,2)	52 (88,1)	102 (71,8)	-
Reingresso após falência	6 (7,2)	1 (1,7)	7 (4,9)	-
Reingresso por intolerância	3 (3,6)	1 (1,7)	4 (2,8)	-
Tratamento hospitalar / ambulatorial	50 (34,7)	30 (20,8)	80 (55,6)	0,435
TS disponível	60 (71,4)	37 (61,7)	97 (67,4)	0,218

Variáveis epidemiológicas

Em cento e vinte e três prontuários (123/144, 85,4%), havia registro de teste para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo positivo em 10 (6,9%) deles. Dependência química foi registrada em 105 (72,9%) prontuários. O uso de álcool foi descrito para 86 pessoas, mesmo número de fumantes, e o uso de drogas ilícitas para 11. Entre os fumantes, 42,7% fumaram mais que 20 maços.ano e a média foi de 24,2 maços.ano.

Em oito pacientes, observou-se envolvimento extrapulmonar pela tuberculose. As doenças associadas foram doença hepática prévia (9), silicose (7), insuficiência renal crônica (2) e diabetes melito (2), as quais foram analisadas em conjunto.

Havia, em média, história de 1,9 tratamentos prévios, com variação de um a nove. A justificativa mais frequente para o retratamento foi o abandono de tratamento (71,8%).

A maioria dos pacientes foi tratada inicialmente em regime hospitalar (89,6%), com permanência hospitalar média de 2,5 meses e posterior complementação terapêutica ambulatorial. Quinze pacientes (10,4%) foram tratados sem necessidade de hospitalização (TAB .1).

Resultados do teste de sensibilidade

O resultado do cultivo esteve disponível para 103 (71,5%) dos 144 retratamentos. Em 70 (48,6%), a cultura foi positiva e em 33 (22,9%) a cultura apresentou resultado negativo (FIG.3). Assim, o TS foi realizado para 67 pacientes, o que correspondeu à 46,5% da amostra ou 65% dos resultados

disponíveis. O intervalo entre a coleta e a disponibilização desse resultado foi, em média, de três meses, variando de 20 dias a 8,9 meses. O TS foi disponibilizado após o quarto mês da sua coleta para 25 (37,3%) pacientes. Não houve diferença significativa no desfecho do tratamento quanto à disponibilidade do TS (TAB 1).

Dentre os TS disponíveis, 32 (48,5%) eram resistentes à isoniazida (INH), 19 (28,8%) à rifampicina (RIF), 9 (14,1%) ao etambutol (EMB), 7 (13,5%) à pirazinamida (PZA), 9 (13,8%) à estreptomicina (SM) e 6 (9,7%) à etionamida (ETH) (TAB. 2). Quatorze pacientes eram monorresistentes à isoniazida (INHr-TB), um à rifampicina (RIFr-TB) e 18 pacientes eram resistentes a ambas as drogas (RH). Dentre esses, oito pacientes exibiram resistência à RH e a mais uma terceira droga. A prevalência de resistência adquirida encontrada foi de 53,7%, não tendo sido verificada diferença significativa entre os que alcançaram ou não sucesso com o tratamento ($p= 0,988$; χ^2).

TABELA 2: Perfil de sensibilidade a drogas de 67 isolados bacterianos de pacientes em retratamento de tuberculose

Categoria	Sucesso n (%)	Insucesso n (%)	Total n (%)	Valor p
Sensível	19 (46,3)	12 (46,1)	31 (46,2)	0,988
Resistente (uma ou mais drogas)	22 (53,7)	14 (53,8)	36 (53,7)	-
INH	19 (43,2)	13 (38,2)	32 (48,5)	0,843
RIF	9 (20,4)	10 (29,4)	19 (28,8)	0,162
PZA	3 (5,8)	4 (10)	7 (13,5)	0,275
EMB	4 (9,1)	5 (13,9)	9 (14,1)	0,227
SM	7 (17,5)	2 (8,0)	9 (13,8)	0,281
ETH	3 (6,5)	3 (8,3)	6 (9,7)	0,550
Resistente à uma droga				
INH	11 (29,7)	3 (14,3)	14 (24,1)	0,262
RIF	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,480
Resistente à duas drogas				
INH/RIF	5 (13,5)	5 (23,8)	10 (17,2)	0,551
Resistente a três e mais drogas				
INH /RIF e outra(s)	3 (14,3)	5 (31,2)	8 (21,6)	0,214

INH= isoniazida; RIF=rifampicina; PZA=pirazinamida; EMB=etambutol; SM=estreptomicina; ETH=etionamida.

Entre os pacientes retratados após abandono, a resistência encontrada foi de 51%. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao retratamento após cura ($p= 0,262$).

Resultados do Tratamento

O sucesso com o esquema de retratamento (2RHZE/4RHE) foi observado em 84 (58,3%) pacientes. Entre os insucessos, 34 (23,6%) apresentaram novo abandono, 15 (10,4%) faliram ao tratamento vigente e 11 (7,6%) evoluíram para óbito. Quando desconsiderados os casos de abandono, o sucesso do tratamento alcançou 76,4%. (FIG.4)

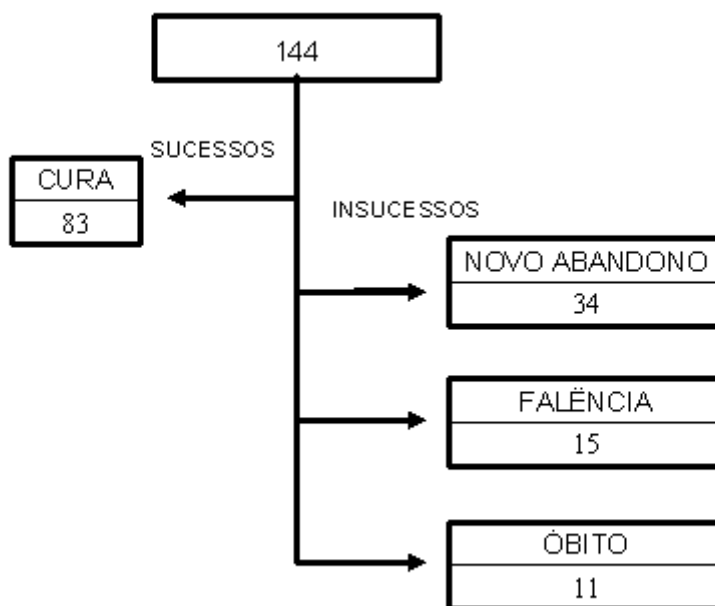


FIGURA 4 – Resultados dos retratamentos dos 144 pacientes incluídos no estudo

Na análise univariada, as variáveis significativamente associadas com o insucesso terapêutico foram uso de álcool, antecedente de cinco ou mais

tratamentos, retratamento por abandono, retratamento por insucesso e resistência à rifampicina (TAB.3). Estas variáveis e o tempo de internação foram incluídos na análise de regressão logística multivariada por apresentarem valor de $p < 0,25$. Foi considerada para esta análise a variável *retorno por insucesso* em substituição à variável *retorno por abandono* por ambas representarem o mesmo fenômeno. Entretanto, na análise multivariada, apenas a resistência à RIF associou-se de forma independente ao insucesso terapêutico (OR: 4,4; IC 95%: 1,12-17,37; $p=0,034$; TAB.3). Num segundo modelo, no qual a informação proveniente do TS foi suprimida, a variável reingresso após abandono foi a única a se associar ao insucesso do retratamento. (OR: 3,59; IC 95%: 1,17 – 11,06; $p = 0,026$; TAB. 3)

TABELA 3: Análise univariada e múltipla (Modelo de Cox) – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95% – desfecho de retratamento de tuberculose

Variável	Categoria	Análise univariada OR (IC 95%)	Valor p	Análise multivariada I** OR (IC 95%)	Valor p	Análise multivariada II*** OR (IC 95%)	Valor p
Resistência a rifampicina	Sim*	2,15 (0,73 – 6,36)	0,162	4,31 (1,10 -16,85)	0,035	-	-
	Após reingresso	4,39 (1,57 – 12,33)	0,003	3,04 (0,59 -15,72)	0,185	3,60 (1,17-11,08)	0,025
Uso de álcool	Após sucesso referênci	referência					
	Sim*	2,24 (1,04-4,85)	0,038	1,69 (0,45 -6,39)	0,439	1,99 (0,84 -4,73)	0,120
Tratamentos prévios	Mais que 5	3,16 (1,02 – 9,79)	0,038	5,38 (0,85 -34,01)	0,074	3,43 (0,91 – 12,96)	0,069
	1 a 4 referênci	referência					
Internação inferior a 2 meses	Sim*	1,50 (0,77-2,91)	0,235	1,44 (0,42 -4,95)	0,562	1,99 (0,92 -4,34)	0,082

Notas - * Categoria referência: não; **modelo 1: TS disponível; ***:modelo 2: TS não disponível

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principais resultados a baixa disponibilidade de resultados de teste de sensibilidade, a elevada taxa de resistência adquirida e de formas de resistência múltipla, e a taxa de cura de 58% entre os casos de retratamento desse Centro.

As análises de dados epidemiológicos como a cor da pele, a escolaridade, o peso e a altura foram limitadas pela baixa proporção de registros nos prontuários.

O exame de cultura constou em apenas 71,5% dos prontuários apesar de recomendado para todos os casos de retratamento desde 2004. Entre os 144 pacientes estudados, a cultura foi disponível em 103, sendo que em 33 a cultura teve resultado negativo. O TS pôde ser realizado em apenas 67 casos, 65% dos resultados de cultura disponíveis. Este baixo rendimento pode ser explicado por limitações relativas à própria técnica do exame, pela escassez de espécimes clínicos, que são, muitas vezes, insuficientes bem como pela não solicitação do exame pelo médico assistente. Esses casos, entretanto, foram considerados representativos da amostra pela sua aleatoriedade. O longo período para a disponibilização do TS, cerca de três meses, pôde ser atribuído, pelo menos em parte, à utilização do método das proporções e à necessidade de envio do material a um laboratório desvinculado da unidade hospitalar.

A baixa prevalência de pacientes portadores de HIV na amostra, 6,9%, possivelmente pode ser atribuída ao fato de que pacientes com esse diagnóstico serem preferencialmente conduzidos para hospitais de referência em AIDS. Apesar dessa constatação, a resistência secundária se revelou

bastante elevada, 53,7%, em toda a amostra. Esta taxa foi inferior à taxa de 69% de resistência secundária, observada por Fiúza de Melo et al., em São Paulo, entre os anos de 1995 e 1997.¹⁷ Quando analisados sobre a forma de reingresso, a análise se mostrou prejudicada pela baixa disponibilidade de resultados. Entretanto, não se mostrou estatisticamente significativa.

Um número expressivo de pacientes com resistência múltipla (24/36, 66,6%) foi observado na amostra. Acredita-se que esse fato decorra da demanda de um Centro de Referência de nível estadual, como é o caso do HJK, para onde são encaminhados casos de maior complexidade. Este achado pode ter sido fator determinante para a constatação da rifampicina como preditor de insucesso, uma vez que 18 em 19 casos que se revelaram resistentes à rifampicina se apresentaram como resistência múltipla. O atraso no reconhecimento e na identificação de formas resistentes da doença ou a resposta clínica satisfatória a formas de resistência única, conforme relatado em alguns estudos, também podem ter sido determinantes desse predomínio na amostra.¹⁸ Entre os pacientes que tiveram resultado do TS, 19 (28,1%) eram resistentes à rifampicina (R), 32 (48,5%) à isoniazida (H) e 10 (17,2%) resistentes à R e H simultaneamente. Segundo Kritski et al, nesse grupo de pacientes com resistência dupla RH, a utilização do esquema 2RHZE/4RHE por longo período, até a disponibilização do TS, representa risco à utilização do etambutol (E) como monoterapia na fase de manutenção do tratamento.¹⁹ O retardo na cura favorece ainda maior morbidade pela doença e maior período de transmissão das formas multirresistentes.¹⁹

Bierrenbach et al.,²⁰ revisaram a taxa de cura da tuberculose no Brasil entre os anos de 2000 a 2004 e encontraram 58,9% entre os casos de

retratamento em todo o país. Diante das diferenças regionais, a região Sudeste foi a que alcançou as menores proporções de cura, 40,5%. Os autores sugeriram a adoção de estratégias que contemplem, de modo diferenciado, a população de reingressos por abandono, diante dessa baixa proporção.²⁰

Em Belo Horizonte, Minas Gerais, cerca de 54% dos casos de tuberculose são diagnosticados em hospitais, serviços de urgência e ambulatorios de referência. A taxa de cura de retratamentos entre 2004 e 2007 foi de 51,8%, com 13% de abandono (Base de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, dados não publicados).

No presente estudo, excluídos os registros sem preenchimento de desfecho, a taxa de cura foi de 58,3%, bastante similar aos 51,8% acima descritos. Este dado foi ainda superior aos dados divulgados recentemente pela OMS, os quais reconhecem 47% e 55% de cura para o Brasil e para o continente americano, respectivamente.²¹ Quando foram excluídos os pacientes que abandonaram o tratamento, a taxa de cura foi de 76,4%. Quando excluídas as formas multirresistentes (RH), a taxa de cura obtida foi de 66,6%. A maioria dos pacientes (89,6%) teve o seu tratamento iniciado em ambiente hospitalar, com permanência média maior que o período da primeira fase de tratamento, o que talvez possa ter contribuído para melhores resultados. Entre os pacientes tratados em ambulatório, não havia a informação sobre utilização ou não da estratégia de tratamento supervisionado. Nenhum perfil de resistência modificou, de maneira significativa, o resultado do tratamento (TAB. 2).

A alta prevalência de resistência secundária, 53,7%, e a elevada incidência de formas de resistência combinada, 66,6%, verificadas nesse Centro, representam maior risco de exposição ocupacional no ambiente hospitalar e de transmissão de formas de resistência entre os pacientes atendidos conjuntamente.^{4, 22, 23}

Este estudo apresenta limitações próprias de seu desenho retrospectivo. Houve elevado número de perdas atribuídas à desinformação sobre o desfecho de muitos tratamentos e ao rendimento do TS. Outras limitações que merecem destaque foram o fato de terem sido incluídos pacientes de apenas um centro de referência e de não ter sido avaliada a recorrência das formas resistentes após cura.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados deste estudo, o perfil de resistência apresentado pelo TS não se associou ao desfecho do tratamento, além de ter sido constatada disponibilidade baixa e tardia deste exame. O seu uso no manejo destes pacientes e nas opções de conduta frente aos diversos perfis de sensibilidade necessita, ainda, de melhor definição.

O uso de álcool, o histórico de mais de cinco tratamentos prévios e reingresso de tratamento após abandono ou insucesso, apesar de terem se revelado estatisticamente significativos na análise univariada, não foram confirmados na análise multivariada. Nessa análise, o achado de resistência à RMP, ou a forma de reingresso ao tratamento na ausência do teste de sensibilidade puderam ser considerados como fatores preditores de insucesso terapêutico.

Em suma, informações detalhadas da história clínica, a busca por novas alternativas terapêuticas de maior eficácia e a melhoria da aplicabilidade do TS constituem ferramentas essenciais para o tratamento adequado desse grupo de pacientes que apresentam potencial elevado de desenvolvimento de formas multirresistentes.

PERSPECTIVAS

As limitações do programa de vigilância epidemiológica tornam fundamentais a revisão e o acompanhamento das taxas de resistência e de sucesso terapêutico nos centros de referência do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shinnick TM, Good RC. Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(11):884-901
2. Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris (France): International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2003.
3. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):19-30.
4. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):S24-S30.
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Centro de Referência Prof Hélio Fraga. Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro (Brasil); 2006.
6. Partnership STB. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Actions for life: towards a world free of tuberculosis [Executive Summary]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(3):240-1.
7. Barbara JS. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
8. Caminero JA. Manejo de los casos en retratamiento de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos. *Biomédica*. 2004;24 (suppl.1):p.212-27.
9. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública*. 2007;41:34-42.
10. Silva Jr JB. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S57-S86.
11. Dahle UR. Extensively drug resistant tuberculosis: Beware patients lost to follow-up. *BMJ*. 2006 September 30;333(7570):705.

12. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-80.
13. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report.WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.
14. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006 Feb 1;61(2):158-63.
15. Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Ruffino Netto A, Guimarães CA, et al. II Consenso brasileiro de tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(sup11):S57-S86.
16. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation. *Rev Tuberc Pneumol* 1963;27:217-72.
17. Fiuza de Melo FA, Penteado CB, Almeida EA. Resistência pós-primária do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas antituberculosas segundo os antecedentes terapêuticos em uma unidade de referência na cidade de São Paulo. *Bol Pneumol Sanit*. 2002 dez.;vol.10(2):21-6.
18. Cattamanchi A, Dantes R, Metcalfe J, Jarlsberg L, Grinsdale J, Kawamura M, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Isoniazid-Monoresistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;15;48(2):179-85.
19. Kritski AL, de Jesus LSR, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MAMS, Hoffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest*. 1997 May 1, 1997;111(5):1162-7.
20. Bierrenbach AL, Gomes ABF, Noronha EF, Souza MFM. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. *Rev Saúde Pública* 2007;41:24-33.
21. World Health Organization. Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing.WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.
22. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J*. 2005 May 1, 2005;25(5):928-36.
23. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006;368(9553):2142-54.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris (France): International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2003.
2. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):S24-S30.
3. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J*. 2005 May 1, 2005;25(5):928-36.
4. Ruffino Netto A, Souza AMAF. Reforma do setor saúde e controle da tuberculose no Brasil. *Inf Epidemiol Sus*. 1999;8(4):35-51.
5. Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Ruffino Netto A, Guimarães CA, et al. II Consenso brasileiro de tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(supl1):S57-S86.
6. Shinnick TM, Good RC. Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(11):884-901.
7. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(1):19-30.
8. Amberson JB, Jr. The infectious diseases. In: Cecil RL, editor. *Textbook of medicine*. 6th ed. Philadelphia (US): WB Saunders 1944. p. 264-99.

9. Veloso AJB. Simultaneous discoveries and the medicine of the 20th century (part III) – The first tuberculostatics. *Medicina Interna*. 2008;15(1):68-76.
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Centro de Referência Prof Hélio Fraga. Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro (Brasil); 2006.
11. Partnership STB. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Actions for life: towards a world free of tuberculosis [Executive Summary]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(3):240-1.
12. Barbara JS. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
13. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century state of the art. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:564-81.
14. Lemos ACM. Tuberculosis/HIV co-infection [Editorial]. *J Bras Pneumol*. 2008;34:753-5.
15. Mitchison DA. Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2005 February 1, 2005;25(2):376-9.

16. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev Saúde Pública. 2007;41:34-42.
17. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.
18. Long R, Ellis E, Public Health Agency of Canada, Canadian Lung Association. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa (Canada); 2007.
19. Clemente WT, Lima SS, Andrade BH. Investigação laboratorial do paciente com infecções do trato respiratório inferior. In: Santos SME, editor. Medicina Laboratorial para o Clínico. Belo Horizonte (Brasil): Coopmed; Inédito.
20. Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. BMJ. 2006 May 20, 2006;332(7551):1194-7.
21. Ministério da Saúde, Plano Nacional de Combate a Tuberculose, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. 2a ed. Rio de Janeiro (Brasil); 1994.
22. World Health Organization. Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.

23. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J*. 2005 March 1, 2005;25(3):564-9.
24. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Méthodologie, critères de résistance, résultats, interprétation. *Rev Tuberc Pneumol* 1963;27:217-72.
25. Raviglione MC, Uplejar MW. WHO's new stop tb strategy. *Lancet*. 2006 Mar 18;367(9514):952-5.
26. Raviglione M. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015 [Editorial]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(3):238-9.
27. World Health Organization, Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report 1999-2002. WHO/HTM/TB/2004.343. Geneva (Switzerland): WHO; 2004.
28. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis *MMWR*. 2003;52(11):1-88.
29. Caminero JA. Manejo de los casos en retratamiento de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos. *Biomédica*. 2004;24 (suppl.1):p.212-27.

30. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006 Feb 1;61(2):158-63.
31. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report.WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.
32. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, De Lucas M, Fulgenzi A, Mart, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:778-84.
33. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med*. 1995 October 5, 1995;333(14):907-12.
34. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(11):877-84.
35. Geerligs WA, Altena R, Lange WCM, Soolingen D, Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:758-64.

36. Dahle UR. Extensively drug resistant tuberculosis: Beware patients lost to follow-up. *BMJ*. 2006 September 30;333(7570):705.
37. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-80.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs, worldwide, 2000-2004. *MMWR*. 2006;55(11):301-5.
39. Raviglione M. XDR-TB: entering the post-antibiotic era? [Editorial]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1185-7.
40. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Notice to readers: revised definition of extensively drug resistant tuberculosis *MMWR*. 2006;55(43):1176.
41. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1174-9.
42. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodriguez JC, Afonso O, Martin C, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a european Island

with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 March 1;163(3):717-20.

43. Ministério da Saúde. Manual de normas para o controle da tuberculose. *J Pneumol.* 1997;23(6):281-93.

44. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action Geneva (Switzerland): WHO; 2003.

45. World Health Organization, International Standards for Tuberculosis Care. The Hague: tuberculosis coalition for technical assistance. Geneva (Switzerland): WHO; 2006.

46. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referencia Prof. Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a ed; 2002.

47. Bass JB, Jr., Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 May 1, 1994;149(5):1359-74.

48. Green M, Avery RK. Mycobacterium tuberculosis. *Am J Transplant* 2004;4(s10):37-41.

49. Brito RC, Gounder C, Lima DB, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira MM, et al. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30:335-42.
50. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Nationwide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(suppl1):s121.
51. Vásquez-Campos L, Asencios-Solis L, Leo-Hurtado E, Quispe-Torres N, Salazar-Lindo E, Bayona J, et al. Drug resistance trends among previously treated tuberculosis patients in a national registry in Peru, 1994-2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:465-72.
52. Affolabi, Adjagba, Tanimomo K, Gninafon, Anagonou, Portaels. Anti-tuberculosis drug resistance among new and previously treated pulmonary tuberculosis patients in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(11):1221-4.
53. Gninafon M, Tawo L, Kassa F, Monteiro GP, Zellweger JP, Shang H, et al. Outcome of tuberculosis retreatment in routine conditions in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:1242-7.
54. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and

Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Feb 15;167(4):603-62.

55. Cattamanchi A, Dantes R, Metcalfe J, Jarlsberg L, Grinsdale J, Kawamura M, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Isoniazid-Monoresistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2009;15;48(2):179-85.

56. Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis; 1987.

57. Saito W, Nagayama N, Miyamoto M. Characteristics and treatment outcomes of INH-resistant or RFP-resistant tuberculosis[Abstract] Kekkaku. 2003 Oct;78(10):611-7.

58. Teixeira GM. Da tuberculose e suas perspectivas no novo governo. Bol Pneumol Sanit. 2002;10(2):3-4.

59. Bierrenbach AL, Gomes ABF, Noronha EF, Souza MFM. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. Rev Saúde Pública 2007;41:24-33.

60. Sinanweb [Online]. 2006 [cited 2008 Sep 27]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/d0202.pdf>

61. Bierrenbach AL, Duarte EC, Gomes ABF, Souza MFM. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. Rev Saúde Pública. 2007;41:15-23.
62. Natal S. Emergência da resistência às drogas. Bol Pneumol Sanit. 2002;10(2):57-70.
63. Souza MB, Antunes CMF, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. J Bras Pneumol. 2006;32:430-7.
64. Kritski AL, de Jesus LSR, Andrade MK, Werneck-Barroso E, Vieira MAMS, Hoffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases: factors associated with drug resistance and adverse outcomes. Chest. 1997 May 1, 1997;111(5):1162-7.
65. Fiuza de Melo FA, Penteado CB, Almeida EA. Resistência pós-primária do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas antituberculosas segundo os antecedentes terapêuticos em uma unidade de referência na cidade de São Paulo. Bol Pneumol Sanit. 2002 dez.;vol.10(2):21-6.
66. Matos ED, Lemos ACM, Bittencourt C, Mesquita CL. Anti-tuberculosis drug resistance in strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in a tertiary hospital in Bahia. Braz J Infect Dis. 2007;11:331-8.

67. IBGE [Online]. 2009 [cited 2009 Jan 1]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/top-window.htm?1>
68. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006;368(9553):2142-54.
69. University of Queensland. Library. References/bibliography Vancouver style quick guide - how to Use It. 2003 [cited 2009 Jan 1]; Available from: <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf> Vancouver style

8. ANEXOS

C.6. Número total de tratamentos anteriores:	<input type="checkbox"/>					
Discriminar (quantas vezes cada esquema):						
B.1. esquema I	<input type="checkbox"/>					
B.2. esquema IR	<input type="checkbox"/>					
B.3. esquema III	<input type="checkbox"/>					
B.4. esquema alternativo MR	<input type="checkbox"/>					
B.5. esquema hepatopata	<input type="checkbox"/>					
B.6. esquema SI	<input type="checkbox"/>					
D. TESTE DE SENSIBILIDADE:						
D.1. Disponível	0. Não	1. Sim	<input type="checkbox"/>			
D.2. Número de exames disponíveis:			<input type="checkbox"/>			
D.3. Data do pedido (mês/ano):			<input type="text"/> / <input type="text"/>			
D.4. Data da liberação (mês/ano):			<input type="text"/> / <input type="text"/>			
D.5. Resultado da cultura:						
Resultado (quantas cruces):	1.+	2.++	3.+++	4.++++	9.SI	<input type="checkbox"/>
Identificação:	1. <i>M. tuberculosis</i>	2. Micobacteria não-tuberculosa	3. Micobacteria sp	4. Não houve crescimento	9.SI	<input type="checkbox"/>
D.6. Perfil de resistência:						
(0. resistente 1. sensível 9. Não testado)						
D.6.1. Rifampicina						<input type="checkbox"/>
D.6.2. Isoniazida						<input type="checkbox"/>
D.6.3. Pirazinamida						<input type="checkbox"/>
D.6.4. Etambutol						<input type="checkbox"/>
D.6.5. Etionamida						<input type="checkbox"/>
D.6.6. Esteptomicina						<input type="checkbox"/>
E. DESFECHO						
E.1. Situação ao final do Tratamento						
1. Curado	2. Novo abandono	3. Óbito	4. Falência	9.SI		<input type="checkbox"/>
Data do final do tratamento						<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
E.2 Local de tratamento						
1. Hospitalar exclusivo			2. Hospital com seguimento ambulatorial no HJK			
3. Hospital com seguimento no posto de saúde			9.SI			<input type="checkbox"/>
SE 3- no Posto de saúde, Onde:	1. BH	2. RMBH	3. Interior MG	4. Fora de MG		
	5.SI	9. Não se aplica				<input type="checkbox"/>
E.3. Tempo em que permaneceu internado (meses)						<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
E.4. Tempo total de tratamento (meses)						<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

ANEXO II – Parecer de aprovação do Conselho de Ética da UFMG

**Parecer nº. ETIC 334/07**

Interessado(a): Prof. Ricardo de Amorin Corrêa
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO




O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de outubro de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Perfil de resistência do Mycobacterium tuberculosis ao esquema de retratamento de pacientes de um centro de referência do Estado de Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO III – Parecer de aprovação do COEP FHEMIG.

Título do Projeto de Pesquisa
 ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DO ESQUEMA DE RETRATAMENTO UTILIZADO NO BRASIL PARA O MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	03/01/2007 10:39:00	05/03/2007 10:20:54		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	04/12/2006 07:31:38	Folha de Rosto	FR117762	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	03/01/2007 10:39:00	Folha de Rosto	0046.0.287.000-07	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	05/03/2007 10:20:54	Folha de Rosto	437	CEP

[Voltar](#)