

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Estudo da Multidroga Resistência em Tuberculose
no Estado de São Paulo, 1999 - 2004.

Maria de Lourdes Viude Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre
em Saúde Pública.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EPIDEMIOLOGIA
ORIENTADOR PROF Dr. PÉRICLES ALVES NOGUEIRA

SÃO PAULO

2006



Ao Rui e aos meus filhos Gustavo, Flávio e Débora pela paciência e apoio nas horas mais difíceis.

Ao meu pai querido e a minha mãe (“in memoriam”) que nos ensinaram a lutar pelo que queremos.

Aos meus irmãos Eduardo, Sérgio, Milton e, em especial, a minha irmã Conceição pelo apoio e incentivo ao trabalho.

Quero agradecer a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para essa pesquisa e em especial:

Ao meu orientador Prof. Dr. Péricles Alves Nogueira pelo incentivo, paciência, orientação e amizade.

Às minhas queridas amigas da Divisão de Tuberculose do CVE-SES/SP: Adalgisa, Cecília, Cidinha, Cláudia, Eugênia, Eva, Ivone, Flávia, Laedi, Mariliza, Necha, Sueli, Vera Lucia, Vera Galesi, Zelita e Zilwara, pelo apoio nas horas mais difíceis.

À equipe do Instituto Clemente Ferreira, em particular Dr. Fernando Fiúza de Melo e à equipe do SAME, representada pela dona Vera e por seus auxiliares, pela paciência e ajuda nos levantamentos dos prontuários.

A todos os amigos que me ajudaram com o seu carinho e compreensão na elaboração deste trabalho.

RESUMO

Oliveira MLV. Estudo da Multidroga Resistência em Tuberculose no Estado de São Paulo, 1999 a 2004.

[Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2006.

Introdução: Tuberculose multidroga resistente é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* de cepas resistentes à rifampicina, hidrazida e a mais uma droga do esquema I, esquema IR e/ ou esquema III; ou falência operacional ao esquema III, adotado no Brasil. **Objetivo:** analisar o perfil epidemiológico e o resultado de tratamento dos pacientes submetidos ao tratamento da TBMDR. **Método:** estudo dos casos de TBMDR notificados e tratados nas unidades de referência do Estado de São Paulo, no período entre novembro de 1999 e janeiro de 2004. **Resultados:** análises dos 170 pacientes tratados com TBMDR obteve-se: 64,1% do sexo masculino, faixa etária mais acometida foi de 30 a 39 anos, 17,6% (30/170) eram alcoólicos, 8,2% (14/170) eram diabéticos, 9,4%(16/170) tinham AIDS e 11,2% (19/170) eram soropositivo. Foram divididos em dois grupos conforme o esquema terapêutico utilizado: tratamento padrão- que seguiu o esquema padronizado pelo Ministério da Saúde, com administração de Amicacina, Ofloxacina, Terizidona, Clofazimina e Etambutol - e o tratamento não padrão, que seguiu esquema com uma ou mais drogas fora do esquema preconizado (Ciprofloxacina ou Metronidazol ou Talidomida). No tratamento padrão, aplicado em 100 pacientes, os resultados foram de: cura- 59,0%; abandono- 6,0%; óbito-TB 20,0%; óbito não TB- 4,0%; falência- 8%; transferência para outro estado- 3%. No tratamento não padronizado em 70 pacientes: cura- 44,3%; abandono- 12,8%; óbito TB- 20%; óbito não TB- 1,4%; falência- 17,2% e transferência para outro Estado- 4,3%. **Conclusão:** A TBMDR predominou na faixa etária adulto jovem do sexo masculino, em relação ao resultado do tratamento a cura foi baixa nos dois tipos de tratamento.

Descritores: TBMDR, Tuberculose, Resultado de Tratamento, Resistência, Cura, HIV.

ABSTRACT

Oliveira MLV. Study of Multidrug Resistant tuberculosis in the State of São Paulo, 1999 - 2004. [Dissertation]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2006.

Multi-drug resistant tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to rifampin, isoniazid and more than one drug used in regimens I, IR and/or III; or failure of regimen III used in Brazil. The objective of the present study was to characterize the profile of patients notified to the Tuberculosis Control Program of the State of São Paulo and to analyze the outcomes treatment for MDR-TB. This study the cases of MDR-TB treated at reference center for multidrug-resistant in the State of São Paulo, from November 1999 through January 2004. The study population of 170 patients was divided into two groups, according the regimen used: (a) standard therapy recommended by the Health Ministry (HM) (amikacin, ofloxacin, terizidon , clofazamine e ethambutol) and (b) non-standard treatment (regimen with one or more drugs not included in the recommended standard therapy). The results of the variables analyzed were as follows: 64.1% (109/170) were male, predominantly in the 30-39 age group; 17.6% (30/170) were alcoholics, 8.2% (14/170) were diabetics and 9.4% had AIDS. The prevalence of HIV positives was 11.2% (19/170). Acquired resistance was 98.8% (168/170) of the cases. The treatment outcomes of the 100 patients (58,8%) submitted to standard therapy were: cure (59,0%), default (6,0%), TB death (20,0%), non-TB death (4,0%), failure (8%), transferred to other state (3%). The 70 patients (41, 2%) submitted to non-standard therapy showed the following outcomes: cure (44, 3%), default (12,8%), TB death (20%), non-TB death (1,4%), failure (17,2%) and transference to other state (4,3%). It was concluded that the MDR-TB were follows were adult young and sex male. The cure was low in the two types of treatment.

Descriptors: Tuberculosis: MDR-TB, Outcomes Treatment, Resistant, Cure, HIV

ÍNDICE

1-Introdução	03
1.1 Epidemiologia	04
1.2 Tuberculose no Brasil	05
1.3 Tratamento	05
1.4 Resistência Bacteriana	12
2- Objetivo Geral	22
2.1 Objetivo específico	22
3- Material e Método	23
3.1 Tipo de Estudo	23
3.2 População em Estudo	23
3.3 Critério de Inclusão	23
3.4 Critério de Exclusão	23
3.5 Fontes de dados	24
3.6 Banco de coleta de dados	24
4- Definições das variáveis em estudo	25
4.1 Ficha de Notificação	25
4.1.1 Sexo	25
4.1.2 Faixa etária	25
4.1.3 Escolaridade	25
4.1.4. Investigação de contato	26
4.1.5 Doenças associadas	26
4.1.6 Sorologia para HIV	26
4.1.7 Forma Clínica	26
4.1.8 Diagnóstico	27
4.1.8.1 Baciloscopia	27

4.1.8.2 Cultura	27
4.1.8.3 Teste de sensibilidade	27
4.1.9 Tratamento Anteriores	28
4.1.9.A Tipos de drogas utilizadas	28
4.2 Ficha Trimestral	28
4.2.1 Tratamento Atual	28
4.2.2 Tipo de Tratamento	29
4.2.3 Tratamento Supervisionado	29
4.3 Sintomatologia	30
4.3.1 Febre	30
4.3.2 Tosse	30
4.4 Efeitos Colaterais às drogas	30
4.4.1 Alteração dermatológicas	30
4.4.2 Intolerância medicamentosa	30
4.4.3 Outros	30
4.5 Encerramento	30
5 Resultados e discussão	32
5.1. Sexo	32
5.2 Faixa etária	33
5.3 Escolaridade	34
5.4. Investigação de contato	35
5.5 Doenças associadas	36
5.6 Sorologia para HIV	38
5.7 Forma Clínica	39
5.8 Baciloscopia	40
5.9 Tratamento Supervisionado	41
5.10 Tratamento Anteriores e drogas utilizadas	42
5.11 Tratamento	45
5.11.1 Tratamento Atual	46

5.11.2	Teste de Sensibilidade	46
5.12	Sintomatologia	50
5.12.1	Febre	50
5.12.2	Tosse	50
5.13	Efeitos Colaterais as drogas	50
5.13.1	Alteração Dermatológica	51
5.13.2	Intolerância Gastrointestinal	51
5.13.3	Outros	52
6-	Encerramento	54
6.1	Resultado do Tratamento	54
6.2	Resultado do Tratamento nos pacientes com sorologia HIV positiva	56
6.3	Resultado do Tratamento nos pacientes com tratamento supervisionado	57
7-	Recomendações e Conclusões	59
8-	Referências Bibliográficas	60
9	Anexos	68
	Anexo 1 – Ficha de Notificação de tuberculose multidroga resistente	
	Anexo 2 – Ficha individual trimestral.	

SIGLAS UTILIZADAS

AIDS – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

AM – Amicacina

CDC – Center for Disease Control and Prevention – EUA

CI – Coeficiente de Incidência

CIPRO – Ciprofloxacina

CLF – Clofazimina

CNCT – Campanha Nacional Contra a Tuberculose

CRPHF – Centro de Referência Professor Helio Praga

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica

DOT – Directly Observed Treatment

DOTS – Directly Observed Treatment Short-Course

DOTS-PLUS – Directly Observed Treatment Short-Course- plus

E – Etambutol

Et – Etionamida

EUA – Estados Unidos da América

ESP – Estado de São Paulo

H – Isoniazida ou Hidrazida

HIV – Vírus de Imunodeficiência Humana

IAL – Instituto Adolfo Lutz

IG - Ignorado

IUATLD – International Union against Tuberculosis and Lung Disease

MDR-TB – Tuberculose Multidroga Resistente

METRO – Metronidazol

MS – Ministério da Saúde

NR – Não Realizado

OFL – Ofloxacina

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-americana de Saúde

PAS – Ácido Para-Amido Salicílico

PCT – Programa de Controle da Tuberculose

PNCT – Programa Nacional de Controle da Tuberculose

R – Rifampicina

RA – Resistência Adquirida

RP – Resistência Primária

S – Estreptomicina

S - Sensível

SES/SP – Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

T - Tiacetazona

TALI – Talidomida

TB - Tuberculose

TBMDR – Tuberculose Multidroga Resistente

TZ – Terizidona

WHO - World Health Organization

Z- Pirazinamida

LISTA TABELAS

Tabela 1 - Resistência primária no mundo, períodos 1994 -1997 e 1996-2000.	14
Tabela 2 - Resistência adquirida no mundo, períodos 1994 -1997 e 1996-2000.	15
Tabela 3 - Resultados do 1º Inquérito de vigilância às drogas em tuberculose, segundo resistência primária e adquirida no Brasil. - 1994-1995.	16
Tabela 4 - Resultado do 1º Inquérito de vigilância às drogas em tuberculose, segundo resistência primária e adquirida no Município de São Paulo - 1999-2000.	17
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente segundo sexo, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	33
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente em segundo faixa etária e sexo, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	34
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente segundo a escolaridade, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	35

Tabela 8 - Distribuição de pacientes de tuberculose multidroga-resistente, segundo a investigação de contatos, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	36
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente segundo doenças associadas, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	37
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente, segundo a sorologia para HIV no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	38
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente quanto à forma clínica no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	39
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar multidroga-resistente segundo baciloscopia no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	40
Tabela 13 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente, segundo o tratamento supervisionado no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	41
Tabela 14 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente em relação às drogas tuberculostática utilizada em esquemas terapêuticos anteriores ao tratamento da tuberculose multidroga-resistente no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.	44

- Tabela 15** - Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar multidroga-resistente, segundo tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002. 46
- Tabela 16** - Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar multidroga-resistente, que se submeteram ao tratamento padrão, segundo o teste de sensibilidade no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002. 48
- Tabela 17** - Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar multidroga-resistente que não se submeteram ao tratamento padrão, segundo o teste de sensibilidade no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002. 49
- Tabela 18** - Distribuição dos casos de tuberculose multidroga-resistente segundo a sintomatologia e tipo de tratamento no de São Paulo entre Novembro de 1999 a Dezembro de 2002. 52
- Tabela 19** - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente quanto ao tipo de tratamento e data de encerramento. Estado de São Paulo no Novembro de 1999 entre Dezembro de 2002. 55
- Tabela 20** - Distribuição dos casos de tuberculose multidroga-resistente com sorologia positiva para HIV e tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002. 56

Tabela 21 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente, segundo o tratamento supervisionado e tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

57

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente em tratamento supervisionado, segundo resultado de tratamento e tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

58

1- Introdução

A história da tuberculose é tão antiga quanto à humanidade. Supõe-se que sua disseminação inicial foi em pequenos grupos isolados e quando o homem passou a viver em comunidades houve uma maior disseminação do *Mycobacterium tuberculosis* (BK) (NOGUEIRA, 2001).

No continente americano, a tuberculose era uma patologia relativamente rara e pouco freqüente, que se generalizou com a colonização européia (SALVO, 2004). Ao longo da história, essa doença recebeu várias denominações: tísica, escrófula, grande peste branca, consunção e moléstia dizimadora.

Em 1865, pela primeira vez, estabeleceu-se que as várias formas da doença apresentavam etiologia infecciosa. Villemin (GALESI, 2004) demonstrou que a inoculação de material de várias formas de tuberculose causava doença similar em coelho.

Em 1882, Robert Koch, médico alemão, identificou o bacilo de Koch como agente etiológico da tuberculose. Esse foi um marco fundamental para o conhecimento da doença. Significou, também, uma importante contribuição para o fortalecimento da teoria da transmissibilidade da doença e para a aceitação da natureza infecciosa e contagiosa da doença (GALESI, 2004).

O nome atual, Tuberculose, foi introduzido durante a primeira metade do século XIX para designar um grupo de moléstias caracterizado pela produção de tubérculos em diferentes partes do corpo (REICHMAN e HERSFIELD, 1993; ROM e GARAY, 1996).

Nos países desenvolvidos, o impacto da doença sobre a população foi reduzido pelas melhorias radicais nas condições de vida que ocorreram em meados do século XIX, e tornou-se ainda menor pela implementação da quimioterapia efetiva nos últimos 50 anos.

Nos países ainda em desenvolvimento, ao contrário, a tuberculose manteve-se como um sério problema de Saúde Pública.

Na segunda metade do século XX, assistiu-se a uma redução da tuberculose nos países industrializados. Nos Estados Unidos, entre 1953 e 1985, registrou-se uma diminuição gradual do número de casos de tuberculose (uma queda de 5,7% por ano)

(PERRONNE, 1993). Em 1986, houve uma inversão desta tendência. Observou-se um aumento de casos de tuberculose até 1992, quando, através de medidas de controle da doença, houve uma nova diminuição do número de casos registrados naquele país desenvolvido.

Esse ressurgimento da tuberculose, doença que nunca arrefeceu nos países em desenvolvimento, nos países industrializados veio com um agravante: algumas cepas do *Mycobacterium tuberculosis* (agente etiológico) tornaram-se resistente às drogas utilizadas no tratamento.

A disseminação da tuberculose acompanhou o crescimento populacional e, no início do século XXI, ainda é uma doença infecciosa crônica que aflige a humanidade apesar dos esforços para o seu controle na última década

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A tuberculose é a causa principal de morte por um único agente etiológico em todos os países, causando 7% do total de mortes dentro das 26 doenças contra as quais se poderia precaver

Estima-se que 95% dos casos de tuberculose são encontrados nos países em desenvolvimento e 5%, nos países industrializados. Nos países em desenvolvimento, 75% dos infectados têm menos de 50 anos (SALVO, 2004).

Atualmente, um terço da população mundial (2 bilhões de pessoas), estão infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causal da tuberculose, e uma em dez pessoas infectadas pelo bacilo desenvolverá a doença. A tuberculose se prolifera rapidamente, porque, a tosse é um meio comum de transmissão da doença e cada pessoa com a doença ativa infecta facilmente entre dez e quinze pessoas ao ano (WHO, 2005).

É uma doença curável, mas mata 5.000 pessoas por dia. Segundo a Organização Mundial de Saúde, anualmente morrem 2 milhões de pessoas pela tuberculose e 98% dos óbitos ocorrem na faixa etária de adulto jovem (WHO, 2005).

É uma pandemia mundial, com maiores indicadores no continente africano seguido pelos países asiáticos (Bangladesh, China, Índia, Indonésia, Paquistão e Filipinas) (WHO, 2005).

Com o aparecimento dos primeiros casos de AIDS, em 1981, houve uma piora no quadro mundial da tuberculose. Assim, nos países chamados de primeiro mundo, houve um ressurgimento da tuberculose, enquanto que, nos países em desenvolvimento, houve um agravamento dessa endemia (PEREIRA et al., 2005).

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde declarou a tuberculose um problema de emergência mundial, e criou o programa “STOP TB”, reunindo várias instituições científicas e/ou com poder econômico (RUFFINO-NETO, 2002).

Em 2002, ocorreram 8,2 milhões de casos novos de tuberculose e 90% destes estavam concentrados em 22 países com maiores taxas de incidência, entre 68 e 584 por 100.000 habitantes (RAVIGLIONE, 2003).

1.2 TUBERCULOSE NO BRASIL

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Brasil é o décimo quinto colocado no *ranking* dos países com maior carga de tuberculose no mundo (WHO, 2003), com uma média anual entre 80.000 e 85.000 casos de tuberculose notificados ao ano, é o país da América Latina com o maior número de casos, com um coeficiente de incidência (CI) de 44,1/100.000 habitantes. (SVS-MS, 2004).

No País, a tuberculose é a quarta causa de mortalidade por doenças infecciosas e, mesmo que seu tratamento seja ambulatorial, apresenta-se como a nona causa de internação por doença infecciosa e ocupa o sétimo lugar em gastos com internações (SVS-MS, 2004).

Em 2005, o Estado de São Paulo apresentava 17.210 casos novos notificados - o maior número de casos de tuberculose entre todos os estados brasileiros. O coeficiente de incidência (CI) foi de 43,9/100.000 habitantes. A taxa de abandono foi de 13%, os óbitos anuais totalizaram 1.500, e dos casos novos de tuberculose com HIV positivo foi de 11,7% (CVE-PCT-2005).

1.3 TRATAMENTO

Os povos da Antigüidade já definiam a tísica como a doença mais difícil de curar ou como fatal. Na Idade Média, temos poucos relatos sobre ela. Nos séculos XV e XVI,

a tísica ganhou espaço pelo grande número de óbitos, provavelmente pela segregação social. Apenas no período moderno é que se caracterizou pelas tentativas de expandir o conhecimento sobre a patologia pulmonar, mas essa ampliação do conhecimento sobre a Peste Branca não foi acompanhada pelo estabelecimento de propostas terapêuticas eficientes (BERTOLLI FILHO, 2001).

Para o tratamento desse mal, surgiram as mais bizarras recomendações de tratamento, desde bebidas compostas por vinhos, saliva, chás vegetais, bálsamo, sangrias e até leite materno (BERTOLLI FILHO, 2001).

A ausência de drogas curativas impôs à medicina daquela época a idéia de encaminhar o doente para locais de clima seco, onde ficavam por longo período, o que criou um paradigma para a construção dos futuros sanatórios.

Em 1546, Carlos Fracastore (BERTOLLI FILHO, 2001) começou a mencionar as características infecciosas da doença, citando as cidades e as aglomerações como responsáveis pela intensificação da doença, mas as propostas terapêuticas continuavam as mesmas e reforçavam a idéia da climatoterapia como o melhor recurso para o enfermo.

Em 1882, Robert Koch visualizou o bacilo ao microscópio confirmando o caráter infeccioso da tuberculose. No século XIX, a idéia das regras de higiene sanitária sobressaiu-se das demais e deu origem, no fim do século, a um grande número de sanatórios, onde o tísico ficava até a cura ou o óbito (BERTOLLI FILHO, 2001).

O tratamento cirúrgico foi uma alternativa para curar a tuberculose e a técnica mais difundida foi a colapsoterapia médica pelo método do pneumotórax artificial. Esta prática disseminou-se por todos os países e, atingia 30% de cura, até o início da década dos anos 40, quando surgiram as primeiras drogas tuberculostáticas (NOGUEIRA, 2001).

Na década de 40, surgiram os primeiros medicamentos eficazes contra a tuberculose, quais sejam:

- Estreptomomicina (S) os primeiros trabalhos de sua utilização em humanos foram descritos em novembro de 1944, com eficaz ação bactericida contra os organismos extracelulares, em meio básico, inibindo a síntese proteica. Sua concentração inibitória mínima é de 30 a 40µg/ml. É bem absorvida por via parenteral, principalmente quando é administrada por via intramuscular. Seus efeitos adversos são ototoxicidade e reações cutâneas. Com a

utilização monoterápica deste medicamento, no fim da década de 40, observou-se que, após a ilusória melhora alcançada no início do tratamento, havia a tendência para a cronificação dos doentes e piora clínica gradativa após dois a três meses, chamando a atenção dos profissionais da saúde para as primeiras resistências ao fármaco (GILMAN et al., 2003).

- Ácido Paraminosalicílico (PAS) descoberto por Jorgen Lehmann em 1946. É um composto sintético, com ação bacteriostática contra o bacilo. Observou-se que o seu uso em conjunto com a SM prevenia a emergência de resistência. Os efeitos adversos são: vômitos, náuseas, gastrites, etc (GILMAN et al., 2003).

- Tioacetazona (T) composto sintético que possui pequena ação bacteriostática. O principal efeito adverso é a Síndrome de Stevens-Johnson, principalmente em pacientes com AIDS (ALFONSO et al., 1988).

- Pirazinamida (Z) descoberta em 1950, é um análogo sintético da nicotinamida. Tem ação bactericida e atua no interior dos macrófagos (ação intracelular). O seu mecanismo de ação é desconhecido e sua concentração inibitória mínima (CMI) é de 30 a 40µg/ml. É bem absorvida por via oral, metabolizada no fígado, bem tolerada, cujos efeitos adversos são: toxicidade hepática, náuseas, anorexia, febre baixa e dor articular (GILMAN et al., 2003).

- Isoniazida (H) que é a Hidrazida do ácido nicotínico vem sendo utilizada no tratamento da tuberculose desde 1952. Tem ação bactericida e atua intra e extracelular. Seu principal mecanismo de ação é a interferência no complexo de reações bioquímicas, inibindo a síntese do ácido micólico, ocasiona a morte da bactéria através da alteração na estrutura da parede celular e na função fisiológica. A concentração mínima é de 0,05 a 0,2µg/ml. Bem absorvida após administração oral e metabolizada no fígado, é bem tolerada e apresenta baixa toxicidade. Seus principais efeitos adversos são: neuropatia periférica (formigamento e dormência das mãos e pés) e hepatite (GILMAN et al., 2003).

- Etionamida (Et) é a Tioamida do ácido Isonicotínico. Tem ação bacteriostática, agindo sobre os bacilos intra e extracelulares. Seus efeitos adversos são: anorexia, depressão, náuseas, hipotensão postural, vômitos, alopecia e hepatite medicamentosa (GILMAN et al., 2003).

•Etambutol (E) é um análogo sintético da Etanodiamina utilizado no tratamento da tuberculose desde 1961. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da incorporação do ácido micólico, essencial para a estrutura da parede micobacteriana. Sua ação é bacteriostática, agindo sobre os bacilos intra e extracelulares. Sua concentração inibitória mínima é de 1 a 5µg/ml é bem absorvida por via oral, metabolizada no fígado. Seu efeito adverso mais sério é a perda progressiva da visão, causada pela neurite retrobulbar (GILMAN et al., 2003).

•Rifampicina (R) descoberta em 1966, vem sendo utilizada no tratamento da tuberculose desde 1971. É derivada do “*Streptomyces mediterranei*”, tem ação bactericida contra organismos de crescimento rápido ou lento, intra e extracelulares; inibe a enzima bacteriana RNA-polimerase DNA-dependente, interferindo na formação da cadeia de síntese do ácido nucleico, RNA. Sua concentração inibitória mínima de 0,5µg/ml é absorvida por via oral e metabolizada no fígado, cujos efeitos adversos são: distúrbios gastrintestinais, como náusea e vômito, e manifestações cutâneas (GILMAN et al., 2003).

Em 1956, em estudos controlados (Estudo de Madras, Índia) (STOTT, 1973) observaram que o repouso e as dietas enriquecidas não interferiam no tratamento e eram os quimioterápicos que diminuía o risco do contágio, reforçando a idéia do tratamento em ambulatorios. A quimioterapia visava à redução da população bacilar ao máximo e no menor tempo possível. Assim sendo, o tratamento da tuberculose consistia em uma associação de fármacos com esquemas capazes de evitar a resistência bacteriana e tinha, como objetivo final, a cura.

Em 1960, a Campanha Nacional contra a Tuberculose (CNCT) publicou a “PRIMEIRA RECOMENDAÇÃO SOBRE A QUIMIOTERAPIA DA TUBERCULOSE PULMONAR EM SAÚDE PÚBLICA” (NOGUEIRA, 2001), padronizando o tratamento em todo o território nacional, através de medicamentos chamados de “primeira linha”, isto é, drogas dotadas de grande poder terapêutico e baixa toxicidade, também chamadas de “Drogas Standard”, (FRAGA et al., 1959): S, H, e PAS por 24 meses. Recomendava-se a internação para os casos que apresentavam baciloscopia positiva e a alta hospitalar somente quando os exames (duas baciloscopias e a cultura) apresentassem resultado negativo.

Em 1966, a CNCT publicou a “SEGUNDA RECOMENDAÇÃO SOBRE A QUIMIOTERAPIA EM SAÚDE PÚBLICA” (NOGUEIRA, 2001) e reduziu o tempo de tratamento com as “Drogas Standard” ou de “primeira linha” para 12 meses, recomendando a internação somente para casos novos avançados da doença, casos sociais e crônicos.

Em 1974, o Ministério da Saúde e o Ministério da Previdência Social lançam um manual: “AÇÃO ANTITUBERCULOSE A NÍVEL PERIFÉRICO” que modificou o esquema de tratamento com duração de doze meses para as seguintes drogas: Estreptomomicina, Hidrazida e Tiacetazona. Mas o Estado de São Paulo, devido a efeitos adversos da Tiacetazona, através da Norma Técnica n.16-SS, 76, substitui a Tiacetazona pelo Etambutol (E) (NOGUEIRA, 2001).

Em 1979, o Ministério da Saúde, através da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, instituiu em todo território nacional o tratamento de curta duração, utilizando por um período de 06 meses a Isoniazida (H), Rifampicina (R) e a Pirazinamida (Z). Esse esquema de tratamento foi pioneiro em todo mundo e modificou e incrementou os programas de controle de tuberculose no Brasil. (NOGUEIRA, 2001).

A Rifampicina (R), pela sua elevada atividade, se impôs, em conjunto com a Isoniazida (H), como a melhor e mais forte associação bactericida e esterilizante contra o bacilo da tuberculose. Assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a União Internacional contra a Tuberculose (IUALTD) recomendaram mundialmente as seis drogas de primeira linha: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomomicina (S), Etambutol (E) e Tioacetazona (T) (ROSEMBERG, 1983).

- Primeira fase ou Fase de Ataque: H, R e Z, durante dois meses.

- Segunda fase ou Fase de Manutenção: H e R por quatro meses.

Esse esquema foi denominado de Esquema I (2RHZ/4RH) ou de curta duração, aliando uma grande efetividade à baixa toxicidade (CAMPOS e MELO, 2000), e foi indicado para todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar. O tratamento é constituído por drogas bactericidas que atuam na população intra e extracelular e no interior do macrófago durante a fase de ataque (2RHZ) e na fase de manutenção (4RH) a

H e R (principalmente) atuam nos nódulos caseosos, onde estaria a população latente ou intermitente dos bacilos intra e extracelulares, que causam as recidivas ou recaídas.

Para os casos de meningite, há o esquema II: 2RZH/7RH (DALCOLMO et al., 1999) acrescido de corticosteróide nos dois primeiros meses.

Para os casos de falência, isto é, pacientes que abandonaram o tratamento e apresentam ativação da doença clínica ou laboratorialmente, as normas nacionais preconizam um esquema de reserva, o Esquema III: 3SZEET/9EEt (DALCOLMO et al., 1999).

A observação clínica demonstrou que a principal causa de falência da quimioterapia reside no fenômeno da resistência bacteriana às drogas empregadas e as falhas no modo de administrá-las constituem o principal fator determinante da resistência.

A quimioterapia tem por objetivo: a negatização rápida, conseguir a cura, evitar recaídas e impedir o desenvolvimento da resistência bacteriana. Assim, temos as seguintes normas que devem ser obedecidas (ROSEMBERG, 1983):

- associação de, no mínimo, três drogas. Cada droga com sua ação peculiar bloqueiam por meios bioquímicos as enzimas dos bacilos, causando sua destruição.
- para que o tratamento seja eficaz, tem que haver a inclusão de, no mínimo, duas drogas bactericidas de alta atividade na fase inicial do tratamento.
- regularidade na tomada da medicação em uma única tomada.
- tempo suficiente de quimioterapia: no mínimo seis meses.

A quimioterapia de curta duração baseia-se na atividade dos fármacos prescritos sobre as diferentes populações do bacilo nas lesões. Conforme GROSSET (1981), nesse tratamento, temos:

- organismos extracelulares, metabolicamente ativos (a maior população) em pH neutro presentes nas paredes das lesões caseosas, nas cavidades, com número aproximado de 10^8 bacilos, rapidamente destruídos por fármacos bactericidas, principalmente pela Isoniazida.
- organismos extracelulares, semidormentes que passam por períodos de atividade intermitente, com pH neutro, presentes nos focos caseosos sólidos, células de

multiplicação lenta devido ao baixo conteúdo de oxigênio, com um número aproximado de 10^4 a 10^5 bacilos, destruídos pela Rifampicina.

- organismos intracelulares, em pH ácido, fagocitados pelos macrófagos, sujeitos à ação de numerosas enzimas, de multiplicação lenta, com um número aproximado de 10^4 a 10^5 bacilos, particularmente sensíveis à ação da Pirazinamida.

A associação H/R, composta por agentes bactericidas contra todos os bacilos presentes nas lesões, constitui a base do tratamento da tuberculose. Estudo clínico demonstrou que uma terapia de associação Rifampicina e Hidrazida por 6 meses apresentou uma taxa de recaída de 5% ou menos, mas, por um período de 9 meses, essa combinação não apresentou recaída inclusive em casos de tuberculose com grandes cavernas (GROSSET, 1981).

O quarto fármaco, Etambutol, utilizado no esquema IR, para abandono ou recaída, é administrado porque a Pirazinamida tem, comparativamente, pouca habilidade para prevenir emergência de resistência (REICHMAN e HERSFIELD, 1993).

Uma quimioterapia correta exige uma boa equipe multidisciplinar, controle assíduo da parte médica e esforço do paciente para que use rigorosamente a medicação pelo tempo necessário e não abandone o tratamento.

A OMS, sabendo das dificuldades do tratamento e do seu seguimento, implantou a estratégia DOTS (Directly Observed Treatment, Short-Course). É a mais eficaz estratégia disponível mundialmente para o controle da epidemia de tuberculose e, de acordo com a OMS, em 2001, entre os 210 países do mundo, um total de 155 adotava a estratégia DOTS para combater a doença, o que representa 61% da população mundial. No fim daquele ano, foram quantificados 2,4 milhões de novos casos de tuberculose (OPAS, 2003; GUPTA et al., 2003).

A porcentagem de tratamentos satisfatórios utilizando DOTS até o ano 2000 foi em média de 82%. Os obstáculos mais citados à expansão da estratégia são: falta de pessoal qualificado para sua implementação; preparação insuficiente para a descentralização de ações estratégicas; não cumprimento do DOTS pelo setor privado e falta de vontade política por parte de alguns governos (OPAS, 2003).

O Dr. Arata Kochi, diretor do “WHO Global TB Program”, diz: ...“DOTS cura os pacientes doentes e previne a droga-resistência. Infelizmente, hoje, apenas um em cada dez pacientes com tuberculose tem acesso ao DOTS. Temos que aumentar a cobertura do tratamento supervisionado para interromper o crescimento de TBMDR” (OPAS, 2003).

Tratamentos inconsistentes ou parciais de tuberculose são a raiz da TBMDR. Muitos pacientes deixam de tomar sua medicação corretamente devido ao extenso tempo de duração do tratamento ou quando os sintomas da doença desaparecem.

Assim, foi criado o DOTS-plus, que comporta os cinco pilares do DOTS mais o compromisso com a gratuidade das drogas tuberculostáticas para continuidade do tratamento (WHO, 1997).

1.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacilar ou bacteriana decorre da seleção de mutantes resistentes preexistentes na população bacteriana sensível. Em regra, em qualquer população bacteriana existe uma proporção de germes geneticamente resistentes, cuja multiplicação dependerá da maneira pela qual se faça a eliminação gradativa dos bacilos sensíveis. Assim, quanto maior a população bacteriana, maior a probabilidade de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento.

Enquanto a população bacteriana nas cavidades é da ordem de 10^7 a 10^9 bacilos, nas lesões caseosas endurecidas, a população bacilar é da ordem de 10^4 a 10^5 . Portanto, nos granulomas, a população inicial é bem menor do que nas cavidades, e a probabilidade de existir mutantes resistentes é muito pequena (GROSSET, 1981).

A resistência do bacilo de Koch aos fármacos é antiga. Pyle, 1947 (BARROSO et al., 2003) publicou o primeiro estudo sobre os bacilos resistentes à estreptomomicina seguidos por outros autores e, no Brasil, o primeiro estudo foi de ROSEMBERG et al. (1953), que demonstrou a resistência primária a Isoniazida.

ROSSETTI et al. (2002) em um estudo de revisão da biologia molecular em tuberculose observaram os mecanismos de ação dos fármacos antituberculose e elucidou as bases genéticas da resistência aos fármacos no *Mycobacterium tuberculosis*. Esses mecanismos são causados por mutações cromossômicas em diferentes genes da bactéria

durante a exposição aos fármacos quando há uma pressão seletiva favorecendo o desenvolvimento de linhagens resistentes. Assim, segundo esses autores:

- a resistência à Isoniazida ou Hidrazida tem mecanismo de ação da sua resistência muito complexo e que não está bem elucidado. Sabe-se que os genes envolvidos com a resistência são o *KatG*, *InhA* e *KasA* que têm a função de conversão do pró-fármaco.

- a resistência à Rifampicina é pouco comum e dificilmente ocorre isolada. O gene envolvido é *RpoB* que tem como função impedir a ligação eficiente do fármaco e, conseqüentemente, a resistência à Rifampicina.

- na resistência à Pirazinamida, o gene envolvido com a resistência é o *PncA* que codifica a enzima pirazinamidase, a qual converte o fármaco PZA em sua forma ativa, estão associadas a uma pirazinamidase ineficiente.

- a resistência ao Etambutol está associada às alterações no gene *embB* em 70% dos EMB resistentes. No entanto, há necessidade de estudos mais aprofundados.

- a resistência à Estreptomicina ocorre por mutações nos ribossomos. O principal sítio de mutação o *rpsL* é o gene RNA 16S(*rrs*) e o terceiro mecanismo está relacionado a alterações na entrada do fármaco para o interior da célula bacteriana.

A resistência primária ou inicial (RP) leva à eliminação de bacilos resistentes a uma ou mais drogas por pacientes que nunca foram tratados com drogas tuberculostáticas (ROSEMBERG, 1983).

As resistências adquiridas (RA) provêm de uma quimioterapia incorreta, acarretando seleção de bacilos após exposição às drogas tuberculostáticas; as causas decorrem do uso de drogas isoladas, doses inadequadas ou abandonos, devido a não-adesão ao tratamento (MELO et al., 1996).

Embora já existissem estudos publicados referindo o surgimento de droga resistente à tuberculose, este dado foi tomar magnitude na década de 90 com o ressurgimento da tuberculose nos EUA e, principalmente, da tuberculose multidroga resistente.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) observou que tuberculose multidroga resistente (TBMDR) está presente em 109 países, apresentando 425.000 casos novos ao

ano, e com maiores taxas observadas na antiga USSR e China, onde 14% de todos os casos novos não respondem ao esquema terapêutico estandardizado (WHO, 2005).

Em 1994, a OMS e a International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD), preocupados com o aumento dos casos de resistência às drogas tuberculostáticas e necessitando estimar a prevalência da resistência, promoveram o primeiro inquérito de vigilância (1994 a 1997) do qual participaram 35 países (inclusive o Brasil). Investigaram a resistência adquirida (pacientes que já utilizaram drogas tuberculostáticas) e a resistência primária (paciente sem tratamentos anteriores a tuberculose que apresentavam resistências às drogas antibacilares) (ESPINAL, 2003).

O segundo inquérito de vigilância às drogas realizadas pela WHO/IUALTD (1996-2000) abrangeu mais áreas geográficas e os resultados confirmaram a distribuição global da resistência, com a existência no mundo de áreas onde as taxas de tuberculose multidroga resistente são altas e foram denominadas de “Hot Spots” (áreas críticas). Essas áreas são: Índia, Rússia, Letônia, Estônia, República Dominicana, Argentina e a cidade russa Ivanovo Oblast (BECERRA et al., 2000; WHO, 1994-1997; WHO, 1996-1999).

Os resultados estão na tabela 1 e 2:

Tabela 1

Resistência primária no mundo. Períodos 1994 -1997 e 1996-2000.

Ano	Resistência Global	Mono-resistência	Poliresistência	Multidroga resistente
1994 -1997	9,9%	6,6%	3,8%	1,4%
1996 - 2000	10,7%	7,0%	3,6%	1,0%

Fonte: WHO 1994-1997, WHO 1999-2002.

Tabela 2

Resistência adquirida no mundo entre os períodos 1994-1997 e 1996-2000

Ano	Resistência Global	Monoresistência	Poliresistência	Multidroga resistente
1994-1997	36%	12,2%	19,9%	13%
1996-2000	23,3%	11,3%	13,4%	9,3%

Fonte: WHO 1994-1997, WHO 1999-2002.

Considerando as tabelas 1 e 2, os resultados obtidos indicaram que a resistência é um problema global que afeta todos os países que integraram o estudo. Porém, demonstrou-se que há regiões críticas onde a prevalência da multidroga resistente é superior à média dos 5%.

No Brasil, são escassos os dados referentes à resistência aos medicamentos antituberculose. O levantamento feito no estudo de ROSEMBERG et al. (1953) identificou entre 18 pacientes com formas avançadas da tuberculose pulmonar, dois casos com resistência primária à Isoniazida (Hidrazida). Estudos de resistência primária de LIMA FILHO et al. (1980), mostraram que a resistência primária à Hidrazida (9,7%) e à Estreptomicina (7,5%) ainda era elevada.

MELO et al. (1996) estudaram a evolução da resistência em três décadas no Estado de São Paulo (ESP) e observaram que o total de resistência primária foi de 17,2% no período 1964/65/66; de 9,6% entre 1976/77/78 e de 4,0% entre 1987/88/89.

Em 1995 e 1996, o Ministério da Saúde, em colaboração com a OMS e a IUALTD, realizou um estudo multicêntrico de resistência às drogas em algumas capitais brasileiras (pacientes internados e os soropositivos não fizeram parte desse levantamento), com os seguintes resultados:

TABELA 3

Resultado do 1º Inquérito de Vigilância às Drogas para Tuberculose Segundo Resistência Primária e Adquirida no Brasil - 1994-1995

Ano	Resistência Global	Mono-resistência	Poliresistência	Multidroga resistente
Resistência Primária	8,6%	6,4%	2,0%	0,9%
Resistência Adquirida	14,4%	7,3%	7,0%	5,4%

Fonte: WHO 1994-1997.

Nesse estudo participaram 2.095 doentes com uma taxa de resistência primária global de 8,6%, com resistência primária à Hidrazida de 3,8% e de 0,2% de Rifampicina. Comparada com os dados de outros países, participantes do mesmo inquérito, a resistência global primária foi menor no Brasil do que em outros países.

A resistência adquirida global foi de 14,4%, sendo de 4,2% para a Hidrazida e de 0,6% para Rifampicina. Em comparação com os demais países, os números são inferiores.

Na cidade de São Paulo, RÚJULA (2005) em 1999/2000 realizou um inquérito de resistência às drogas tuberculostáticas, encontrando os resultados apresentados na tabela abaixo.

TABELA 4

Resultado do 1º Inquérito de Vigilância às Drogas para Tuberculose, segundo Resistência Primária e Adquirida no Município de São Paulo - 1999-2000.

Ano	Resistência Global	Monoresistência	Poliresistência	Multidroga resistente
Resistência Primária	5,8	4,55%	1,25%	1,25%
Resistência Adquirida	28,88%	15,54	13,34%	11,32%

Fonte: RÚJULA, 2005.

Podemos observar que as taxas de resistência primária não são altas quando comparadas com as do Brasil e do mundo. Em contrapartida, no caso da resistência adquirida, as taxas são elevadas e semelhantes ao segundo inquérito internacional, do qual participaram os países do leste europeu.

A partir desses dados, acredita-se que a droga resistência em tuberculose esteja em progressão e que a resistência primária varia conforme as condições sócio-econômicas e sanitárias de cada país.

Para uma melhor avaliação do Desempenho do Programa Nacional de Tuberculose (PNCT) na década de 80, DALCOLMO et al. (1999) obtiveram os seguintes resultados de tratamento com Esquema I (EI):

Cura	79,8%
Abandono	12,9%
Óbito	3,3%
Falência	2,2%

Mudança da medicação por efeito adverso	0,2%
Transferências	1,5%

Entre os que abandonaram e utilizaram o esquema IR, cerca de 30% retornaram positivos ao sistema de saúde para retratamento.

Quanto à avaliação do esquema III (Estreptomicina, Etambutol, Pirazinamida e Etionamida) são poucos os estudos de efetividade e do seu rendimento.

Um estudo retrospectivo de 1990, no Rio Grande do Sul (HENN et al.1990), em 195 pacientes, apresentou os seguintes resultados:

Cura	66,7%
Abandono	17,9%
Óbito	8,2%
Falência	7,2%

CAMPOS e MELO (2000) apresentaram o seguinte resultado do inquérito realizado em 1997, sobre a efetividade do esquema III realizado em 12 Estados do Brasil:

Cura	57,5%
Abandono	24,8%
Óbito	2,2%.

Em ambos os estudos observou-se um baixo potencial de cura do esquema III. Nos últimos anos, tem se observado um acúmulo residual de pacientes que não obtêm cura após tratamento com os esquemas E-I, E-IR e E-III, e que, geralmente, são portadores de bacilos resistentes a mais de uma das drogas utilizadas no País, sendo reconhecidos como portadores de tuberculose multidroga-resistente (TBMDR). Devem ser agregados a esse grupo, os pacientes, em geral contactantes de portadores de TBMDR e que apresentam resistência primária à R, H e a outras drogas usuais, geralmente, à S e/ou E.

Pelo conceito internacional, tuberculose multidroga resistente (TBMDR) é aquela em que o paciente apresenta resistência a duas drogas ou mais, principalmente, à Rifampicina e à Hidrazida (DALCOLMO et al., 1999).

No Brasil, até o presente momento, “ TBMDR é definida como sendo Resistência *in vitro* a, pelo menos à Rifampicina e Isoniazida e a mais um ou mais dos medicamentos dos esquemas I, IR e III ou resistência à Rifampicina e Isoniazida e falência operacional do esquema III” (CASTELO FILHO et al. 2004).

Com a preocupação de estabelecer um tratamento adequado, em 1998 foi criado pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Órgão da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CRPHF / SVS / MS) um Sistema de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente. Em 1997, foi realizado um estudo comparativo de dois tipos de tratamento (DALCOLMO et al., 1999), em 12 capitais de unidades federadas do País para definir o tratamento de TBMDR que obteve o maior índice de cura. Para tanto, foi proposto o esquema abaixo:

- Primeira fase: Amicacina (AM), Ofloxacino (OFL), Terizidona (TZ), Clofazimina (CLF) e Etambutol (E) por 12 meses.
- Segunda fase: Ofloxacino (OFL), Terizidona (TZ), Clofazimina (CLF) e Etambutol (E) por 06 meses.

Essas drogas fazem parte dos seguintes grupos de antibióticos:

- Aminoglicosídeos; Optou-se pela Amicacina, um agente bactericida *in vitro* e *in vivo* contra o *Mycobacterium tuberculosis*, com as mesmas reações adversas dos demais aminoglicosídeos, administrado por via intramuscular ou endovenosa, em dose única diária, cinco vezes por semana nos dois primeiros meses, e duas vezes por semana até completar 12 meses (GILMAN et al., 2003; OPAS, 1997).
- Quinolonas: A droga de eleição é a Ofloxacina, com ação bactericida *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando reações cruzadas entre outros representantes do grupo como a Ciprofloxacina e Levofloxacina. A Ofloxacina é empregada nas duas fases do tratamento. Os efeitos adversos compreendem transtornos gastrintestinais (náuseas e vômitos), anorexia e cefaléia. Essas drogas não devem ser administradas em

gestantes e crianças em crescimento por interferir na formação de cartilagem (GILMAN et al. 2003; OPAS, 1997).

- Cicloserina e seu análogo Terizidona têm ação bacteriostática contra o *Mycobacterium tuberculosis* e sua administração é oral. Seus efeitos adversos são: confusão mental, convulsões, cefaléia, insônia, depressão e tentativas de suicídio. A cicloserina não pode ser indicada a pacientes com epilepsia ou enfermidades psiquiátricas. (GILMAN et al. 2003; GIRLING, 1982; OPAS, 1997).

- Etambutol tem ação bacteriostática, agindo sobre os bacilos intra e extracelular, sendo metabolizado no fígado. Seu efeito adverso mais sério é a perda progressiva da visão, causada pela neurite retrobulbar (GILMAN et al., 2003).

- Clofazimina é um derivado iminofenazínico e seu mecanismo de ação é ainda ignorado. Contudo, sabe-se que pode interferir no DNA bacteriano. É utilizado nas duas fases do tratamento da TBMDR. Seus efeitos colaterais são principalmente de natureza dermatológica: rash cutâneo, pele seca, rachaduras, hiperpigmentação, ictiose, podendo também apresentar a síndrome do intestino delgado (GOULART et al., 2002; OPAS, 1997).

Desde novembro de 1999, o Estado de São Paulo, através do seu programa de tuberculose (PCT-ESP), participa, em conjunto com o Ministério da Saúde, da vigilância e do tratamento dos pacientes multidroga-resistentes.

Estrategicamente, para conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao tratamento para multidroga-resistência, o PCT-ESP treinou equipes multiprofissionais (compostas por um médico, uma enfermeira e outros profissionais de saúde) das regionais do Estado de São Paulo. Em novembro de 1999 havia sete unidades de saúde e três hospitais, em locais estratégicos do Estado de São Paulo para atender o paciente com tuberculose multidroga-resistente.

Foi montado um fluxo entre essas unidades de atendimento, o PCT-ESP e o CRPHF / SVS / MS, no qual as equipes das unidades de referência emitem uma ficha para “Notificação Individual de Caso de TBMDR” (ANEXO 1) que é preenchida na unidade de referência pelo profissional de saúde e transmitida por fax para o PCT-ESP.

De posse dessas fichas, o PCT-ESP retransmite as informações ao CRPHF / SVS / MS com a solicitação da medicação alternativa.

As unidades e os hospitais de referência emitem uma nova ficha (ANEXO 2) denominada de “Ficha de Acompanhamento Individual Trimestral”, preenchida pelo profissional de saúde, para dar continuidade ao tratamento até o seu término (entre 18 e 24 meses).

2-OBJETIVO GERAL

Analisar a ocorrência da tuberculose multidroga resistente no Estado de Paulo, no período de novembro, entre novembro de 1999 e dezembro de 2002.

2.1-OBJETIVO ESPECÍFICO

Estudar as características epidemiológicas dos pacientes submetidos ao tratamento da tuberculose multidroga-resistente e as variáveis tratamento utilizado e tipo de alta.

3- MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Estudo retrospectivo dos casos de tuberculose multidroga resistente atendidos nas unidades de saúde, específicas para o tratamento de TBMDR no Estado de São Paulo.

No período de estudo, as unidades de saúde de referência para o diagnóstico e tratamento da TBMDR eram constituídas por dois ambulatórios na cidade de São Paulo, um ambulatório na Baixada Santista, quatro ambulatórios no interior e três hospitais localizados no interior do Estado de São Paulo

3.2 População de Estudo:

Pacientes com tuberculose multidroga resistente, notificados e tratados no Estado de São Paulo, entre novembro de 1999 e dezembro de 2002, independentemente do local onde residam

3.3 Critérios de Inclusão:

Casos de pacientes com diagnóstico de tuberculose multidroga resistente, pela definição da II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, ano 2004:

“TBMR define-se como resistência *in vitro* a pelo menos rifampicina e isoniazida e a mais um ou mais dos medicamentos componentes dos esquemas I, IR e III ou resistência a rifampicina e isoniazida e falência operacional ao esquema III”. (CASTELO FILHO et al., 2004.)

3.4 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que:

- não realizaram o teste de sensibilidade.
- apresentavam intolerância medicamentosa a alguns dos medicamentos do

- esquema I e esquema III.
- tiveram mudança de diagnóstico.

3.5 Fontes de Dados

As fontes de dados utilizadas foram as seguintes:

- Ficha de “Notificação Individual de Casos de TBMDR” (ANEXO 1), como instrumento padronizado e individual de coleta de dado. Tal ficha é de circulação nacional e adotada pelo Estado de São Paulo. É preenchida pelo profissional de saúde e encaminhada à Coordenação do Programa de Controle de Tuberculose do Estado de São Paulo (Divisão de Tuberculose-Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo), responsável pelo Sistema de Vigilância de TBMDR, que recebe e digita as informações dessa ficha de notificação em um banco de dados e encaminha uma cópia ao Ministério da Saúde.
- Ficha de “Acompanhamento Individual Trimestral’ dos casos de TBMDR (ANEXO 2), instrumento padronizado individual de coleta de dados. É uma ficha nacional e adotada pelo Estado de São Paulo, preenchida pelo profissional de saúde e encaminhada à Coordenação do Programa de Controle de Tuberculose do Estado de São Paulo (Divisão de Tuberculose Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo), que é responsável pelo Sistema de Vigilância de TBMDR. Uma cópia dessa ficha trimestral é encaminhada ao Ministério da Saúde, para que se dê continuidade ao recebimento da medicação alternativa”.

Para recuperação de dados não preenchidos nessas duas fichas, foi utilizado o sistema de informação Epi-TB e consulta a prontuários desses pacientes.

3.6 Banco de Coleta de Dados.

O processo de preparação do banco de dados envolveu a seleção da população de estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão no período entre novembro de 1999 e dezembro de 2002.

Os casos abrangeram desde a primeira notificação dos casos TBMDR que ocorreu no dia 01/11/1999, após o treinamento das unidades de referência pelo Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo, até as últimas em 31 de dezembro de 2002. Essa data foi escolhida, considerando que os casos foram avaliados durante um período de 24 meses (duração do tratamento), portanto, os últimos casos foram coletados entre dezembro de 2002 e dezembro de 2004.

4- Definições das variáveis em estudo:

4.1.Ficha de Notificação

Com base nas fichas de notificação de TBMDR, as variáveis estudadas foram:

4.1.1 Sexo

- Masculino e
- Feminino.

4.1.2 Faixa etária

- < 20 anos,
- 20 a 29 anos,
- 30 a 39 anos,
- 40 a 49anos,
- 50 ou mais anos e
- Ignorado.

4.1.3 Escolaridade

- Analfabeto,
- 1º Grau,
- 1º Grau Incompleto,
- 2º Grau Completo,

- 2º Grau Incompleto,
- Superior e
- Ignorado.

4.1.4 Investigação de Contato

A equipe de saúde fez a investigação de contatos após ter sido feito o diagnóstico de TBMDR:

- Sim e
- Não

4.1.5 Doenças Associadas

Para esta variável, utilizamos as informações contidas na ficha de notificação de TBMDR e completadas com a notificação de tuberculose através do Sistema de Informação TBWEB do PCT-ESP.

4.1.6 Sorologia para HIV

Realização do teste anti-HIV :

- Positivo,
- Negativo,
- Não Realizado e
- Ignorado.

4.1.7 Forma Clínica da Tuberculose:

- Pulmonar
- Extrapulmonar: - Pleural,
 - Ganglionar,
 - Genito-Urinária,
 - Óssea,
 - Miliar e
 - Meníngea.

- Disseminada e
- Sem Informação.

4.1.8 Diagnóstico

Em relação ao diagnóstico foram verificadas as seguintes variáveis:

4.1.8.A Baciloscopia

- Positiva,
- Negativa,
- Não realizada e
- Ignorada.

4.1.8.B Cultura

- Positiva,
- Negativa,
- Não realizada,
- Contaminada e
- Ignorada.

4.1.8.C Teste de Sensibilidade

A sensibilidade às drogas de primeira linha no tratamento para a tuberculose, independentemente do método utilizado para o diagnóstico foi classificada em resistente, sensível e não realizada para as seguintes drogas analisadas:

- Rifampicina,
- Isoniazida,
- Pirazinamida,
- Etambutol,
- Estreptomicina e
- Etionamida.

4.1.9 Tratamentos Anteriores

Conforme a ficha de notificação de TBMDR, essa variável foi obtida com base nos números de tratamentos anteriores para tuberculose e foram divididos em SIM ou NÃO. Em caso afirmativo, quais as drogas utilizadas.

4.1.9.A Tipos de drogas utilizadas:

- Rifampicina,
- Isoniazida,
- Pirazinamida,
- Etambutol,
- Etionamida,
- Estreptomicina,
- Amicacina,
- Ofloxacina,
- Terizidona,
- Clofazimina e
- Ciprofloxacino

4.2 Ficha trimestral: foram coletados os seguintes dados:

4.2.1 Tratamento Atual

A análise da ficha de acompanhamento individual trimestral do tratamento dos pacientes TBMDR foi feita de acordo com o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde. As drogas utilizadas são as seguintes:

- Amicacina,
- Ofloxacina,
- Terizidona,
- Etambutol e

- Clofazimina.

As drogas são administradas no mesmo horário, de uma só vez, em um período de 18 meses, podendo se estender para 21 a 24 meses de tratamento, conforme as evoluções bacteriológica e clínica do paciente.

4.2.2 Tipo de tratamento

Os pacientes foram divididos em:

- GRUPO PADRÃO: que seguiu o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde com as cinco drogas (AM, OFL, TZ, CLF e E).
- GRUPO NÃO PADRÃO: incluiu os casos de pacientes que, por algum motivo, não seguiram o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde e utilizaram algum esquema com uma ou mais drogas fora do padronizado.

Neste grupo, algumas das drogas foram substituídas pelas seguintes:

- Ciprofloxacino,
- Metronidazol ou
- Talidomida.

Em cada grupo estudaram-se as variáveis contidas na ficha individual trimestral e a cada item foi dado um valor inicial a cada trimestre.

4.2.3 Tratamento Supervisionado

Nesta variável foi verificado o tipo de tratamento:

- Auto-administrado: em paciente que fez o tratamento sem supervisão de um profissional de saúde ou uma pessoa treinada para tal.
- Supervisionado ou DOT: em pacientes, cuja ingestão de medicação foi observada por um profissional ou uma pessoa treinada pelo PCT. Essa observação poderia ser tanto em um local combinado pelo paciente como em sua casa, na unidade de saúde ou em outro local desde que a pessoa treinada observasse o paciente tomar a medicação. Todo paciente internado foi considerado como em tratamento supervisionado.

DOTS é o nome utilizado para a estratégia recomendada pela OMS com os cinco pilares para o controle da tuberculose (compromisso político, detecção do caso por exames laboratoriais, regime de curta duração com a observação da tomada da medicação, medicamentos gratuito e sem interrupção, registro e sistema de informação.).

DOTS-plus comporta os cinco pilares do DOTS mais o compromisso da oferta das drogas tuberculostáticas de segunda linha, gratuitamente para continuidade ao tratamento da TBMDR (WHO, 1997).

4.3 Sintomatologia

4.3.1 Febre:

- Sim e
- Não.

4.3.2 Tosse:

- Sim e
- Não.

4.4 Efeitos Colaterais às drogas

Foram estudados:

4.4.1 Alterações dermatológicas: Aumento da pigmentação da pele, descamação, rachaduras, secura e prurido.

4.4.2 Intolerância medicamentosa às drogas utilizadas no tratamento da TBMDR: Náuseas, vômitos, epigastralgia e dores no estômago.

4.4.3 Outros efeitos colaterais: cefaléia, alteração auditiva, dor articular e insônia.

4.5 Encerramento

Esta variável foi estudada a partir da data de saída do paciente no término tratamento.

- Alta Cura;

- Abandono;
- Óbito por Tuberculose;
- Óbito por outra causa e
- Falência

Embora existissem na ficha de notificação para TBMDR não foram analisadas por falta de preenchimento ou por desencontro de informações as seguintes variáveis:

- Etnia,
- Tipo de saída anterior,
- RX de Tórax,
- Peso e
- Efeito colateral: alteração da função renal.

As fichas foram obtidas no banco de notificação existente na Divisão de Tuberculose – Centro Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de São Paulo -, e selecionadas através dos dados obtidos entre novembro de 1999 e dezembro de 2002.

As fichas de notificação e suas respectivas fichas trimestrais individuais foram agrupadas em uma única máscara e os seus dados foram codificados e digitados no Programa Epi-info 6.04 (designado TBMDR); os seus dados foram analisados com gráficos e tabelas.

O presente estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética da Faculdade Saúde Pública da Universidade de São Paulo-USP sob o protocolo número 1395, em 03/01/2005 e foi qualificado em 19/04/2005.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o ano de 2004 foram notificados, no sistema de informação para tuberculose multidroga resistente, 433 casos. Destes, 194 fichas foram notificadas no período de estudo. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram retirados 24 pacientes porque:

- 15 fichas não apresentavam o teste sensibilidade.
- 02 pacientes estavam em tratamento com drogas para TBMDR por apresentarem intolerância medicamentosa ao esquema I e esquema III e não-resistência às drogas.
- 01 paciente iniciou o tratamento para TBMDR e teve mudança de diagnóstico.
- 06 pacientes com teste de sensibilidade sensível às drogas do esquema I, IR, III e sem justificativa estavam em uso do esquema terapêutico para TBMDR.

Assim, foram analisadas 170 fichas de notificação de pacientes com tuberculose multidroga resistente e 170 fichas trimestrais de tratamentos para multidroga resistente, no período entre 1º de novembro de 1999 e 31 de janeiro de 2004, fichas essas provenientes de notificações feitas pelas unidades de referência para o tratamento da TBMDR.

5.1-SEXO

TABELA 5

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente segundo sexo, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Sexo	N	%
Masc.	109	64,1
Fem.	61	35,9
Total	170	100,0

Conforme tabela 1, temos 64,1%(109 pacientes) do sexo masculino e 35,9% (61pacientes) do sexo feminino, semelhantemente a outros estudo: DALCOLMO et al. (1999) analisaram a efetividade do esquema alternativo, em 12 cidades brasileiras e encontraram 64,8%(128 pacientes) do sexo masculino e 31,5%(59 pacientes) do sexo feminino; MELO et al. (2003) encontraram 112 casos (61,5%) do sexo masculino e 70 casos (38,5%) do sexo feminino, demonstrando que a TBMDR segue a mesma proporção que a tuberculose sensível (isto é, sem cepas resistentes) e atinge o sexo masculino em maior proporção.

5.2-FAIXA ETÁRIA

A Tabela 6 mostra a distribuição segundo faixa etária e sexo.

TABELA 6

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente , segundo faixa etária e sexo no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Fx.etária Anos	Masc	%	Fem	%	Total	%
< 20	2	1,8	1	1,6	3	1,8
20 A 29	17	15,6	18	29,5	35	20,6
30 A 39	29	26,6	21	34,4	50	29,4
40 A 49	32	29,4	13	21,3	45	26,4
50 A 59	20	18,3	5	8,2	25	14,7
> = 60	9	8,3	3	4,9	12	7,1
Total	109	100,0	61	100,0	170	100,0

A idade dos pacientes variou entre 14 e 74 anos, com uma mediana de 39,0 anos e média de 39,7 anos. A faixa etária mais acometida foi a que estava entre 30 e 39 anos (29,4%).

Na literatura encontramos trabalhos como o de DALCOLMO et al (1999), que encontraram nas doze cidades brasileira, a média da idade de 36,9 anos e de MELO et al. (2003), que encontraram na unidade de saúde da cidade de São Paulo, média de 35,7 anos, com uma variação de idade entre 16 e 64 anos.

Chan et al. (2004) em estudo de 205 pacientes em The National Jewish Medical and Research Center, Colorado, EUA, encontraram uma média de idade de 39,9 anos e o predomínio do sexo masculino 118 homens (57,6%), semelhantemente ao presente estudo.

5.3 ESCOLARIDADE

Esta variável foi categorizada conforme a ficha de notificação de tuberculose multidroga resistente e apresentada na tabela 7:

TABELA 7

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente, segundo a escolaridade, no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Instrução	N	%
Analfabeto	11	12,9
1º Grau Incompleto	39	45,9
1º Grau	23	27,0
2º Grau Incompleto	5	5,9
2º Grau	5	5,9
Superior	2	2,4
Subtotal	85	100,0
Ignorado	85	50,0
Total	170	100,0

Foram excluídos 85 casos (50,0%), por não apresentarem informação sobre a escolaridade dos pacientes na ficha. Entre os que apresentavam esse dado observou-se que a média de escolaridade foi de 5,8 anos e a mediana de 7,5 anos, a maior ocorrência incidu no 1º grau incompleto com 39 casos (45,9%). Na literatura, não foi encontrado um estudo que relacione a TBMDR com a escolaridade.

5.4 INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS

Os dados relacionados com a investigação de contatos estão apresentados na tabela 8.

TABELA 8

Distribuição de pacientes de tuberculose multidroga resistente, segundo a investigação de contatos, no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Investigação de Contatos	N	%
Sim	128	75,3
Não	39	22,9
Ignorado	3	1,8
Total	170	100,0

Em 3 fichas (1,8%), não havia informação sobre esta atividade.

Em 75,3% dos casos houve investigação dos contatos. O que é preocupante é que 39 casos (22,9%) não apresentaram investigação de contatos já que a ocorrência de adoecimentos entre os contatos de TBMDR é importante.

Na literatura, vários trabalhos comprovam a necessidade de investigação de contato: BARROSO et al. (2004), em estudo de caso-controle na cidade do Ceará, observaram 20 contatos entre os portadores de TBMDR e destes, 12 geraram casos novos de doença; MELO et al. (2003), estudaram em uma unidade de saúde da cidade de São Paulo, 170 pacientes de tuberculose, identificando que 34 casos tinham contato intradomiciliar e 19 eram contatos de TBMDR.

5.5 DOENÇAS ASSOCIADAS

A presença ou não de doença associada pode ser observada na tabela 9:

TABELA 9

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente segundo doenças associadas no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Doença Associada	N	%
Nenhuma Doença	87	51,2
Alcoolismo	30	17,6
Aids	16	9,4
Diabetes	14	8,2
Outras	07	4,2
Sem Informação	16	9,4
Total	170	100,0

Das 170 fichas analisadas, 87 casos (51,2%) não apresentavam nenhuma doença no momento da notificação, 16 casos (9,4%) ficaram sem informação; 30 pacientes (17,6%) eram alcoólatras, 16 pacientes (9,4%) tinham AIDS como doença associada e 14 (8,2%) eram diabéticos.

A associação AIDS-TBMDR ocorreu em 16 casos (9,4%), comparando com a tuberculose no Estado de São Paulo encontrou-se 11% de AIDS como doença associada nos casos novos com tuberculose sensível (CVE-PCT-ESP, 2005).

No presente estudo, foram encontrados 17,6% (30 casos) de alcoolismo. Sabe-se que o consumo de álcool é freqüente nos pacientes com tuberculose e, por isso, é importante conhecer essa associação, porque isso pode implicar a não-adesão ao

tratamento. No estudo do CVE-PCT-ESP, 2005 , observou que 12% dos pacientes com tuberculose sensível referiam dependência alcoólica, taxa inferior à do presente estudo.

BARROSO et al. (2003), no Ceará, pesquisou a associação de TBMDR e alcoolismo em relação à não adesão ao tratamento em 96 casos (39,4%) e encontraram uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,0010$). Estudos como o de MELO et al. (2003), em São Paulo, encontraram tal associação em 27% (49 casos de um total de 182 casos).

O diabetes apareceu como doença associada em 8,2% (14 casos); uma taxa alta se comparada com a dos estudos de MELO et al. (2003), que encontraram 3% na cidade de São Paulo. Na tuberculose sensível, encontrou-se 5% de diabetes dos casos do Estado de São Paulo (CVE-PCT-ESP, 2005).

5.6 SOROLOGIA PARA HIV

A realização de para a sorologia para HIV é observada na tabela 10

TABELA 10

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente, segundo a sorologia para HIV no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Sorologia HIV	N	%
Positivo	19	11,2
Negativo	120	70,6
Não-realizado	30	17,6
Ignorado	1	0,6
Total	170	100

Encontramos uma alta taxa de não-realização do exame anti-HIV de 17,6% (30 casos), fato preocupante, pois, são pacientes que já passaram por tratamentos anteriores de tuberculose e não realizaram o exame.

Sabe-se que pacientes com HIV infecções têm um maior risco de contrair tuberculose (BARNES e BARROWS, 1993) e a pior adesão ao tratamento (PABLOZ-MENDEZ, 2002). A prevalência da TBMDR é a mesma para as pessoas com ou sem HIV. Infecção e infecção por HIV não são consideradas fator de risco para o desenvolvimento de TBMDR (SPELLMAN, et al., 1998).

A sorologia para HIV positiva ocorreu em 19 casos (11,2%). Na literatura, PEREIRA et al. (2005), em seu estudo na Índia, observaram 10% (30 casos) de soropositivo em TBMDR.

5.7 FORMA CLÍNICA

Na tabela 11 observamos a distribuição da forma clínica na TBMDR:

TABELA 11

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente quanto à forma clínica no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Forma Clínica	N	%
Pulmonar	165	97,1
Extra Pulmonar	3	1,8
Disseminada	2	1,2
Total	170	100,0

No presente estudo, a forma clínica predominante de tuberculose foi a forma pulmonar que ocorreu em 97,1% dos casos. Foram encontrados 02 casos (1,2%) na forma disseminada que tinham sorologia positiva para HIV.

LEIMANE et al. (2005), em Latvia, encontraram 196 (96%) pacientes com tuberculose de forma pulmonar semelhante ao nosso estudo. Já MUNSIF et al. (2002) em seus estudos de TBMDR na cidade de New York encontraram 176 (73,0%) pacientes com forma pulmonar de tuberculose de um total de 241 casos, taxa inferior à do presente estudo.

5.8 BACILOSCOPIA

O resultado da baciloscopia nos pacientes com a forma pulmonar (165 casos), é apresentado na Tabela. 12

TABELA 12

Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar multidroga resistente segundo a baciloscopia no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

BAAR	N	%
Positivo	159	96,4
Negativo	6	3,6
Total	165	100,0

Em 159 pacientes (96,4%), a baciloscopia foi positiva. Esse resultado é maior do que os 88,5%(241 pacientes) encontrados por MUNSIF et al. (2002) na cidade de New York.

Os seis (3,6%) casos com baciloscopia negativa foram comprovados pela cultura positiva.

5.9 TRATAMENTO SUPERVISIONADO

A estratégia de supervisionar a tomada da medicação foi avaliada na introdução do tratamento da TBMDR. O local da administração da medicação pode ser em uma unidade próxima à casa do doente (unidade cooperante), ou em sua moradia, feita por um profissional treinado pelo PCT-ESP. Os resultados foram observados na tabela 13.

TABELA 13

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente, segundo o tratamento supervisionado no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

DOT	Total	%
Sim	148	87,1
Não	21	12,3
Ignorado	1	0,6
Total	170	100,0

Dos 170 pacientes, 148 (87,1%) estavam em tratamento supervisionado e 21 (12,3%) estavam em tratamento auto-administrado.

Dos 148 pacientes em DOT, 7 (33,3%) estavam internados em hospitais de referência para tratamento TBMDR e 141 (66,7%) em regime ambulatorial.

Apesar da boa taxa de cobertura, a recomendação da WHO é que todos os pacientes (100%) multidroga resistentes estejam em tratamento com a estratégia DOTS e no conceito “DOTS-Plus” que, além de incorporar os 5 pilares básicos da estratégia DOTS, deverá atender aos aspectos de coordenação e implementação política de saúde com a garantia do fornecimento e emprego adequados de antibióticos antibacilares. (OMS, 2000; PERRI e BONORA, 2004).

5.10 TRATAMENTOS ANTERIORES E DROGAS UTILIZADAS.

Foram verificados os tratamentos progressos para tuberculose, ou seja, que ocorreram antes do tratamento para a tuberculose multidroga-resistente.

Dos 170 pacientes, o número de tratamentos anterior registrado na notificação variou entre zero e nove tratamentos, sendo a média de 3,5 tratamento e a mediana de 3 tratamentos.

Sabe-se que do ponto de vista teórico, o uso irregular de drogas tuberculostáticas predispõe a seleção de bacilos resistentes, ao passo que o uso de combinação adequada e regular do medicamento por período insuficiente predispõe à persistência bacilar e não à resistência (FOX, 1999, MITCHISON, 1998).

Em relação à resistência primária (RP), foram encontrados 02 pacientes (1,2%): um deles era profissional de saúde com escolaridade superior. MELO et al. 2003, encontraram 11 pacientes (6%) com resistência primária para TBMDR. Na cidade de Orel Oblast, (Rússia) foram encontrados 3,7% de resistência primária em uma população de 900.000 habitantes (CDC, 1999).

A resistência adquirida (RA) para TBMDR ocorreu em 168 (98,8%) dos casos pesquisados. LIMA FONTES (2000), no Rio de Janeiro, encontrou em seu estudo 101 pacientes (99%) com resistência adquirida, enquanto BRITO et al. (2004), no Rio de Janeiro, encontraram uma resistência primária de 18,4% (26 casos em 141 pacientes), e uma resistência adquirida de 12,5% (3 casos em 24), considerada baixa, segundo os autores, em relação aos relatados na literatura.

Na tabela 14 observa-se a distribuição das drogas tuberculostáticas utilizadas nos esquemas terapêuticos anteriores ao tratamento da TBMDR. Dos 170 casos analisados, 100,0% utilizaram drogas como a Rifampicina, Hidrazida e Pirazinamida que compõem o Esquema I, o que comprova o início do tratamento através do esquema terapêutico adequado para a cura da tuberculose. No decorrer da seqüência de tratamentos, outras drogas como a estreptomina, Etionamida e Etambutol também foram utilizadas e, possivelmente, no uso do Esquema III, o esquema de reserva, para os pacientes que se mantinham com baciloscopia positiva.

Como não havia um esquema padronizado para o TBMDR, e alguns pacientes já havia sido medicados através desse esquema, drogas chamadas de 2^a linha (AM, TZ, OFL, CLF e Metronidazol) foram associadas a algumas drogas do arsenal terapêutico na tentativa de curar o paciente.

TABELA 14

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente em relação às drogas tuberculostática utilizada em esquemas terapêuticos anteriores ao tratamento da tuberculose multidroga resistente no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Droga	Sim	%	Não	%	Ignorado	%	Total	%
R	170	100,0	0	-	0	-	170	100,0
H	170	100,0	0	-	0	-	170	100,0
Z	170	100,0	0	-	0	-	170	100,0
E	163	95,9	7	4,1	0	-	170	100,0
ET	150	88,2	20	11,8	0	-	170	100,0
SM	153	90,0	17	10,0	0	-	170	100,0
AM	39	22,9	130	76,5	1	0,6	170	100,0
TZ	13	7,6	156	91,8	1	0,6	170	100,0
OFL	41	24,1	128	75,3	1	0,6	170	100,0
CLF	36	21,2	133	78,2	1	0,6	170	100,0
METRO	27	15,9	141	82,9	2	1,2	170	100,0
CIPRO	20	11,8	149	87,6	1	0,6	170	100,0

5.11 TRATAMENTO

Desde novembro de 1999, após um estudo multicêntrico para saber a efetividade de esquema alternativo para o tratamento de tuberculose multidroga resistente, ficou padronizado no Brasil um tratamento composto por cinco drogas (quatro delas, nunca utilizadas anteriormente em esquema prévio): Amicacina (AM), Terizidona (TZ), Ofloxacin (OFL), Clofazimina (CLF) e Etambutol (E).

No Estado de São Paulo foi implantado esse esquema terapêutico em todas as unidades de referência estadual para tuberculose multidroga resistente, porém, em alguns casos, sem justificativa prévia, algumas dessas drogas foram trocadas por outras que não faziam parte do esquema padronizado. Foram utilizadas as drogas: Ciprofloxacino (CIPRO), Metronidazol (Metro) e a Talidomida (TALI)

Portanto, para melhor estudar o tratamento, dividimos os pacientes em dois grupos distintos que denominamos:

GRUPO PADRÃO: casos de pacientes que utilizaram o tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde.

GRUPO NÃO-PADRÃO: casos em que os pacientes não utilizaram o tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde, substituindo uma ou mais drogas do esquema padronizado.

5.11 1-TRATAMENTO ATUAL

A distribuição do tratamento atual para TBMDR pode ser observada na tabela 15.

TABELA 15

Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar multidroga resistente, segundo tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Tipo de Tratamento	N	%
Padrão	95	57,6
Não Padrão	70	42,4
Total	165	100

Observa-se que dos 170 casos analisados, 95 dos pacientes (57,6%) realizaram o tratamento padronizado e 70 dos pacientes(42,4%), o tratamento não-padrão.

5.11.2 TESTE DE SENSIBILIDADE

O teste de sensibilidade às diferentes drogas foi classificado independentemente do método utilizado para a realização do exame.

Algumas drogas não foram testadas por dificuldades técnica ou material insuficiente da amostra, como a Pirazinamida, a Etionamida e as drogas preconizadas para o tratamento da TBMDR.

Essa distribuição está na tabela 16 e 17, que utiliza a divisão de grupo padrão e não-padrão para os testes de sensibilidade que compreende 97% dos casos estudados.

Conforme a tabela 16, a resistência no grupo padrão ocorreu para Rifampicina em 99% dos casos, para a Hidrazida em 100% dos casos e para a Estreptomicina em 66,3% dos casos. O teste não foi realizado em 35% dos casos para a Pirazinamida e 80% dos casos para a Etionamida, pela dificuldade técnica dos laboratórios para fazer o exame (CAMPOS, 1999).

Na tabela 17, em relação ao grupo não-padrão, em 93% dos casos, os pacientes apresentaram resistência a Rifampicina e a Hidrazida, em 68,6%, resistência à

Estreptomicina. Não houve a realização de teste de sensibilidade em 38,6% dos casos para a Pirazinamida e em 78,6% para a Etionamida.

MELO et al. (2003) encontraram resistência à Hidrazida e a Rifampicina em 100% dos casos num total de 182 pacientes; em 83% de 151 pacientes, para Estreptomicina e 47% de 86 pacientes para o Etambutol. Não analisaram, nesse levantamento, a resistência à Pirazinamida e Etionamida.

Para as drogas Etionamida e Pirazinamida, os dados foram baixos nos dois grupos (padrão e não padrão) provavelmente pela dificuldade da utilização da técnica de exame.

O teste de sensibilidade para as drogas AM, OFL e TZ foi pouco realizado nos dois tipos de tratamento, provavelmente pela dificuldade laboratorial de fazer o exame. No Estado de São Paulo há um único laboratório central que realiza esse exame.

TABELA 16

Distribuição dos casos de tuberculose pulmonar multidroga resistente, que se submeteram ao tratamento padrão, segundo o teste de sensibilidade, no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Droga	Tratamento Padrão								Total	%
	R	%	S	%	NR	%	IG	%		
R	94	99,0	1	1,0	0	-	0	-	95	100,0
H	95	100,0	0	-	0	-	0	-	95	100,0
Z	39	41,0	19	1,0	33	35,0	4	4,2	95	100,0
E	49	51,6	36	37,9	8	8,4	2	2,1	95	100,0
ET	3	3,2	9	9,5	76	80,0	7	7,4	95	100,0
S	63	66,3	26	27,4	3	3,2	3	3,2	95	100,0
AM	6	6,3	30	3,2	1	1,0	58	61,0	95	100,0
TZ	4	4,2	31	32,6	0	-	60	63,2	95	100,0
OFL	13	13,7	23	24,2	0	-	59	62,1	95	100,0
CLF	18	19,0	18	19,2	0	-	59	62,1	95	100,0
CIPRO	9	9,6	85	89,5	0	-	1	1,1	95	100,0

R= Resistente, S= Sensível; NR = Não-Realizado; IG =Ignorado.

TABELA 17

Distribuição dos casos de pacientes com tuberculose pulmonar multidroga-resistente, que não se submeteram ao tratamento padrão, segundo o teste de sensibilidade, no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Droga	Tratamento Não-Padrão									
	R	%	S	%	NR	%	IG	%	Total	%
R	65	93,0	5	7,0	0	-	0	-	70	100,0
H	65	93,0	5	7,0	0	-	0	-	70	100,0
Z	26	37,1	13	18,6	27	38,6	4	5,7	70	100,0
E	36	51,4	27	40,0	7	10,0	0	0,0	70	100,0
ET	2	0,82	7	10,0	55	78,6	6	8,6	70	100,0
S	48	68,6	21	30,0	1	1,4	0	0,0	70	100,0
AM	9	12,9	21	30,0	1	1,4	39	55,7	70	100,0
TZ	8	11,4	23	32,9	0	-	39	55,7	70	100,0
OFL	16	22,9	15	21,4	0	-	39	55,7	70	100,0
CLF	17	24,3	14	20,0	0	-	39	55,7	70	100,0
CIPRO	10	14,3	60	85,7	0	-	0	-	70	100,0

R= Resistente, S= Sensível; NR = Não-Realizado; IG =Ignorado.

5.12 SINTOMATOLOGIA:

Os sinais e sintomas foram estudados levando em consideração o tipo de tratamento do Grupo Padrão e Grupo Não-Padrão.

5.12.1.FEBRE

A febre foi um sinal presente desde o início do tratamento. Foi notificada em 13 pacientes (7,6%) durante o 3º mês de tratamento, sendo que quatro pacientes persistiram com esse sintomatologia até o 18º mês. Ao analisar esses 4 casos, verificou-se que um paciente era do grupo padrão e estava em situação favorável de tratamento, porém voltou a positivar o seu exame de cultura. Os outros três pacientes eram do grupo não-padrão, estavam em situação de falência de tratamento e um caso de paciente que tinha a doença associada à AIDS. Todos os 4 pacientes tiveram óbito como desfecho de tratamento no 21º mês. Provavelmente, a persistência da febre durante a evolução clínica da TBMDR pode estar associada a uma má evolução da doença, merecendo mais estudos.

5.12.2 TOSSE:

No 3º mês de tratamento, observou-se que 96 pacientes (56,5%) com a forma pulmonar de tuberculose referiam esse sintoma. No 18º mês, 23 pacientes ainda referiam tosse, sendo onze pacientes do tratamento padrão e 12 pacientes do grupo não-padrão; no 21º mês de tratamento, 4 pacientes continuavam com tosse, sendo 2 do grupo padrão: um persistiu com a tosse desde o início do tratamento evoluindo para a falência do tratamento e o outro recebeu alta por cura. Os outros dois pacientes eram do grupo não-padrão: um faleceu e outro paciente teve alta cura.

A tosse é um dos primeiros sintomas da tuberculose e pode estar presente até o fim do tratamento ou persistir como uma seqüela da doença.

5.13 EFEITOS COLATERAIS ÀS DROGAS

Os efeitos analisados foram:

- Alteração Dermatológica
- Intolerância gastrointestinal.

5.13.1 ALTERAÇÃO DERMATOLÓGICA:

Os efeitos observados nesta categoria foram todos aqueles que referiam o aumento da pigmentação e descamação da pele, , prurido e rachaduras na pele. A queixa dessas alterações de pele são crescentes, quando associa-se o a medicação clofazimina.

No 3º mês de tratamento, havia 27 pacientes referindo alterações dermatológicas, sendo 19 pacientes do grupo padrão e 8 pacientes do grupo não-padrão.

No 12º mês, havia 36 pacientes referindo essa queixa; 16 pacientes eram os mesmos que a apresentavam no 3º mês de tratamento, sendo 28 do grupo padrão e 8 do grupo não-padrão.

No 18º mês de tratamento, havia 30 pacientes com essa queixa ; 11 eram os mesmos que a apresentavam no 3º mês de tratamento, sendo 24 pacientes do grupo padrão e 6 do grupo não-padrão.

No 21º mês de tratamento, havia 4 pacientes (1 do grupo padrão e 3 do grupo não-padrão), sendo 1 paciente com essa queixa desde o 3º mês de tratamento, que pertencia ao grupo padrão e teve alta por cura, como os demais do outro grupo.

No decorrer do tratamento, houve necessidade da retirada da clofazimina de 5 pacientes devido à exuberância das lesões de pele e, após a retirada da medicação, houve regressão das lesões.

5.13.2 INTOLERÂNCIA GASTRINTESTINAL

Os efeitos observados nesta categoria foram todos aqueles que se referiam a: náuseas, vômitos, epigastralgia, dores abdominais e alteração do ritmo intestinal.

Dos 170 pacientes analisados para a intolerância gastrointestinal no início do 3º mês de tratamento, havia 26 pacientes (15,3%) com esses sintomas, sendo 13 pacientes em cada grupo de tratamento.

Dos pacientes que tiveram este tipo de intolerância medicamentosa, 13 pacientes (13,7%) do grupo padrão apresentava-o desde o início do primeiro trimestre e, após 18 meses de tratamento, apenas 1 paciente(1,0%) ainda referia alguns dos sintomas.

No 3º mês, no grupo não-padrão 13 pacientes (18,6%) apresentavam intolerância gastrointestinal e no 18º mês nenhum paciente referia essa sintomatologia.

A droga mais freqüente, dos esquemas terapêuticos da TBMDR, que pode levar a intolerância gastrointestinal é a ofloxacina.

5.13.3 OUTROS

Os outros efeitos colaterais são apresentados na tabela abaixo:

TABELA 18

Distribuição dos casos de tuberculose multidroga resistente, segundo a sintomatologia e tipo de tratamento, no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Sintoma	Padrão	%	Não- Padrão	%	Droga
Distúrbio auditivo	17	17,9	2	2,8	AM
Distúrbio visual	13	13,7	0	-	E
Cefaléia	15	15,8	12	17,1	TZ / OFL
Insônia	19	20,0	9	12,9	TZ / OFL
Dor Articular	16	16,8	15	21,4	AM / OFL / CS
Distúrbio Psiquiátrico	10	10,5	5	7,12	TZ

Conforme os resultados da tabela 18, o tratamento tipo padrão, apresentou um maior número de efeitos colaterais em comparação com o não-padrão. Hipóteses podem ser levantadas para justificar o aumento desses efeitos; uma delas poderia ser um melhor preenchimento das fichas trimestrais pelos profissionais de saúde no tratamento padrão; outra, seriam as necessidades de um melhor do manejo do uso dos medicamentos pelo profissional de saúde e ter um bom conhecimento empírico dessas drogas para distinguir quando ocorreu os distúrbios colaterais e poder saná-los, evitando a suspensão das drogas e abandono.

Em alguns casos, houve a necessidade da retirada de medicação como o:

- Etambutol - 1 caso do grupo padrão no 9º mês de tratamento.
- Terizidona - 2 casos grupo não-padrão: um no 6º e um no 9º mês de tratamento.
- Amicacina – 2 casos do grupo padrão: um caso no 6º mês e 1 no 9º mês de tratamento.

Foi constatada a retirada do Metronidazol em 1 paciente que estava no tratamento não-padrão, devido à febre logo no primeiro mês de tratamento.

Dos 170 pacientes em 6,5% casos (11/170) houve a necessidade da retirada de alguns dos medicamentos no decorrer do tratamento, mas em nenhum dos casos não houve a necessidade da interrupção do tratamento por motivos de efeitos adversos.

NATHANSON et al. (2004) em seu estudo em Latvia, Estônia, Peru, Philipinas, e Tomsk Oblast, relataram que retirou-se alguma droga de 19% a 30% dos pacientes devido aos efeitos adversos; em 2,9% dos casos (17/818) houve a necessidade de interromper o tratamento devido aos efeitos adversos causados pelas drogas semelhantes indicadas no esquema padrão de tratamento da tuberculose do Ministério da Saúde.

6- ENCERRAMENTO DO TRATAMENTO

6.1 RESULTADO DO TRATAMENTO

O resultado do tratamento estudado a partir dos dois grupos (Padrão e Não- Padrão) encontra-se na tabela 19.

A cura no tratamento padrão foi observada em 59 pacientes (59%) e no não-padrão em 31 pacientes (44,3%). No tratamento preconizado, a cura foi maior sugerindo melhor efetividade desse tratamento.

O abandono no tratamento padrão foi de 6 pacientes (6,0%) e no não-padrão, de 9 pacientes (12,8%), o que indica uma melhor adesão ao tratamento padrão.

O óbito pela TBMDR foi de 20 pacientes (20%) no tratamento padrão e de 14 pacientes (20,0%) no não-padrão.

A falência no tratamento tipo padrão foi de 8 casos (8,0%) e no não padrão foi de 12 casos (17,2%), demonstrando a melhor eficácia do tratamento padrão.

As transferências confirmadas foram 3 casos (3%) no tratamento tipo padrão e 3 casos (4,3%) do grupo não-padrão.

O tratamento do grupo padrão apresentou uma cura superior, abandono e falência menor em relação ao do grupo não-padrão.

TABELA 19

Distribuição dos pacientes portadores de tuberculose multidroga-resistente quanto ao tipo de tratamento e data de encerramento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Encerramento	Padrão	%	Não Padrão	%	Total	%
Cura	59	59,0	31	44,3	90	53,0
Abandono	6	6,0	9	12,8	15	8,8
Óbito TB	20	20,0	14	20,0	34	20,0
Óbito NTB	4	4,0	1	1,4	5	2,9
Transferência	3	3,0	3	4,3	6	3,5
Falência	8	8,0	12	17,2	20	11,8
Total	100	100,0	70	100,0	170	100,0

Óbito TB – óbito por tuberculose; Óbito NTB – óbito não-tuberculose.

6-2 RESULTADO DO TRATAMENTO NOS PACIENTES COM SOROLOGIA HIV POSITIVA

Dos 170 pacientes TBMDR, 19 pacientes tinham a sorologia positiva para o HIV.

TABELA 20

Distribuição dos casos de tuberculose multidroga resistente com sorologia positiva para HIV e tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

Resultado	Padrão	%	Não- Padrão	%	Total	%
Cura	6	50,0	1	14,3	7	36,8
Abandono	4	33,4	1	14,3	5	26,4
Óbito TB	0	-	2	28,5	2	10,5
Óbito não-TB	2	16,6	1	14,3	3	15,8
Falência	0	-	2	28,6	2	10,5
Total	12	100,0	7	100	19	100,0

Dos 12 casos com o tratamento padrão, 6 pacientes obtiveram a cura (50%), 4 (33,4%) abandonaram, e nenhuma falência ao tratamento ou óbito por tuberculose.

Dos 7 casos com o tratamento não-padrão, observaram-se: a cura em 1 caso (14,3%); 1 caso (14,3%) de abandono; óbito por tuberculose em 2 casos (28,5%); falência em 2 casos (28,6%) e 1 caso óbito não-tuberculose (AIDS).

Pelo número baixo de casos encontrados, é difícil fazer uma análise sobre os resultados do tratamento para a cura da tuberculose em pacientes com sorologia HIV positiva.

6-3 RESULTADO DO TRATAMENTO NOS PACIENTES COM TRATAMENTO SUPERVISIONADO

Das 170 fichas analisadas, encontraram-se 100 pacientes que utilizavam o tratamento do grupo padrão e destes 93 casos (93,0%) estava em tratamento supervisionado; 70 pacientes pertenciam ao grupo não padrão e destes 78,6% faziam o tratamento supervisionado conforme é observado na tabela 21:

TABELA 21

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga resistente, segundo o tratamento supervisionado e tipo de tratamento no Estado de São Paulo entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

	GRUPO					
	Padrão		Não Padrão		Total	
DOT	N	%	N	%	N	%
Sim	93	93,0	55	78,6	148	87,1
Não	7	7,0	14	20,0	21	12,3
Ignorado	0	-	1	1,4	1	0,6
Total	100	100,0	70	100,0	170	100,0

Na tabela 22, observamos o uso do tratamento supervisionado e o resultado de tratamento conforme o grupo de tratamento:

TABELA 22

Distribuição dos pacientes com tuberculose multidroga-resistente, em tratamento supervisionado, segundo o resultado de tratamento e tipo de tratamento no Estado de São Paulo, entre Novembro de 1999 e Dezembro de 2002.

	Padrão		Não Padrão	
	N	%	N	%
Cura	55	59,1	27	49,1
Abandono	5	5,4	3	5,5
Óbito TB	19	20,4	11	20,0
Óbito NTB	3	3,2	1	1,8
Transferência	3	3,2	2	3,6
Falência	11	11,8	11	20,0
Total	93	100,0	55	100,0

No tratamento padrão observou-se uma cura de 59,1% nos 93 pacientes em tratamento supervisionado.

No grupo não-padrão dos 55 pacientes em DOT houve uma cura 49,1%.

Provavelmente o maior uso da estratégia DOTS foi a umas das diferenças que encontramos para explicar a cura mais satisfatória no tratamento padrão.

A multidroga resistência em tuberculose requer uma atenção especial dos profissionais de saúde e o tratamento supervisionado é considerado essencial para se obter resultados satisfatórios no tratamento desta doença. (CDC, 1999; LEIMANE e LEIMANS, 2006).

7. RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES

Este estudo confirma que a TBMDR é um problema que deve merecer atenção e constante vigilância das autoridades de saúde.

RECOMENDAÇÕES:

- Seguir as normas do Ministério da Saúde e WHO e implantar a estratégia DOTS no tratamento de todos os pacientes de TBMDR a fim de aumentar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, diminuir o índice de abandono.

- Incentivar o profissional de saúde a preencher melhor a ficha de notificação de TBMDR para melhorar, assim, os dados da notificação.

- Implantar medidas de proteção à família dos pacientes com TBMDR para intensificar a investigação dos contatos a fim de detectar precocemente casos entre eles.

CONCLUSÕES

Os pacientes que receberam o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde tiveram melhor resultado (a cura foi de 59,0%, abandono de 6,0%, óbito pela tuberculose de 20,0% e a falência 8,0%) em comparação com o tratamento não preconizado; mas há necessidade de melhores estudos.

Deve-se intensificar o controle dos comunicantes de TBMDR, para evitar o risco e a gravidade da doença.

Em relação à sintomatologia a febre foi relatada em 7,6% e a tosse em 56,5% dos casos no primeiro trimestre do tratamento para TBMDR.

Em relação a efeitos colaterais às drogas houve a necessidade de 6,5% dos casos de retirada de algum medicamento durante o tratamento e em nenhum caso houve a necessidade de interromper o tratamento devido a efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alfonso PPP, Nuño CG, Vázquez, JCR, Prats IPP, Penié JB, González-Piñera JG. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas. *Acta Medica*. 1988; 8(1): 110-07.

Barroso EC, Mota RMS, Morais MFM, Campelo CL, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multiresistente. *J Bras. Pneumol*. 2003; 29(6).

Barroso EC, Mota RMS, Morais MFM, Oliveira ACM, Cordeiro JIR, Barroso JB, Rodrigues JLN. Papel da tuberculose domiciliar no surgimento da tuberculose multiresistente. *J Bras. Pneumol*. 2004; 30:1.

Barroso EC, Mota RMS, Pinheiro VGF, Campelo CL, Rodrigues JL. Ocorrência de tuberculose doença entre contatos de tuberculose sensível e multirresistente. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(3).

Barnes PF, Barrows AS. Tuberculosis in the 1990's. *Ann Intern Med*. 1993; 119(5):400-10.

Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission "hot spots". *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4(5): 387-394.

Bertolli Filho C. História Social da Tuberculose e do Tuberculoso: 1900-1950. 20ª ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2001.

Brito RC, Gounder C, Bonfim de Lima D, Siqueira H, Cavalcanti HB, Pereira MC, Kritski AL. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de

Mycobacterium tuberculosis isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. J. Bras. Pneumol. 2004; 30(4).

Castelo Filho Aduino, Kritski Afrânio Lineu, Barreto AW et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J. Bras. Pneumol. 2004; 30 (1): S57-S86.

Campos HS. *Mycobacterium Tuberculosis* resistente: de onde vem a resistência? Bol Pneumol Sanitária.1999;7(1).

Campos HS, Melo FAF. Efetividade do Esquema 3 (3SZEET/9EET) no retratamento da Tuberculose na rotina das unidades de saúde. Bol Pneumol Sanitária.2000; 8(1).

Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MN, Goble M, Iseman MD. Am J Respir Crit Care Med. Treatment and Outcome Analyses of 205 patients with Multidrug-resistant Tuberculosis.2004; 169.

Centro Vigilância Epidemiológica - Programa de Controle da Tuberculose do Estado de São Paulo (CVE-PCT-ESP). Levantamento dos casos novos de Tuberculose no Estado de São Paulo. São Paulo. BEPA.2005. (No prelo).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of a Directly Observed Therapy Short-Course Strategy for Treating Tuberculosis-Oreal Oblast, Russian Federation, 1999-2000. MMWR.2001; 50(11).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment and Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Patients: CDC Guidelines. AIDS Read .1999; 9(5):316-326.

Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FF, Motta R, Netto JI, Cardoso N, Andrade M, Barreto AW, Gerhardt G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multiresistente no Brasil. *J Pneumol*; 1999; 25(2).

Espinal MA. The Global Situation of MDR-TB .*Tuberculosis*. 2003; 83: 44-51.

Fox W. The Chemoterapy of pulmonary tuberculosis: a review. *Chest*, 1999; 76(6): 785-96.

Fraga H, Magarão MF, Almeida AP. A resistência do Bacilo de Koch aos agentes antimicrobianos e suas repercussões na profilaxia da tuberculose. *Rev. Serv. Nac. Tuberculose*.1959,3(4).

Galesi VMN. Internações em Tuberculose no Estado de São Paulo. [Grau doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2004.

Girling DJ. Adverse Effects of Antituberculosis drug. *Drugs*.1982; 23(1-2):56-74.

Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Goodman e Gilman as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10º ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2003.

Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da Poliquimioterapia em pacientes com Hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 2002; 35(5): 153-160.

Gupta R, Espinal M. A prioritized research agenda for DOTS-Plus for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7(5): 410-414.

Grosset J. Eficácia de la Quimioterapia Antituberculosa de Corta Duracion. Bol of Sanit Panam. 1981; 91(2).

Henn LA, Espina CA, Ferreira RT. Avaliação da Eficácia do Esquema III-DNPS em 212 pacientes com tuberculose pulmonar. J Pneumol. 1990; 16(1).

Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zaroska E, Skripconoka V, Thorpe LE, Laserson KF, Wells CD. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet. 2005; 365:318-26.

Leimane V, Leimans J. Tuberculosis control in Latvia: integrated DOT and DOTS – plus programmes. Euro Surveill. 2006; 11(3).

Lima Filho MT, Oliveira AG, Nishi I, Saraiva LGP, Melo FAF. Resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ver. Ass. Med. Brasil; 1980; 26(6).

Lima Fontes A. Tuberculose Multirresistente: características de pacientes com falência de tratamento e fatores associados. Bol Pneumol Sanit. 2000; 8(2).

Melo FF, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EAA, Spada DTA, Antelmo ANL, Cruz ML. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. Rev.Soc.Bras.Med.Trop. Uberaba. 2003;36(1).

Melo FF, Afiune JB, Ribeiro LHG, De Felice EAA, Castelo A. Resistência primária do “M. tuberculosis” num serviço ambulatorial em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. J Pneumol; 1996; 22(1):3-8.

Mitchison, DA. How drug resistant emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2(1):10-5.

Munsiff SS, Bassoff T, Nivin Beth, Li Jiehui, Sharma A, Bifani P, Mathem AJ. Molecular Epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis, New York City, 1995-1997. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(11).

Nathanson, RG, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, Vink K, Jaramillo E, Espinal MA. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. 2004,8(11): 1382-1384.

Nogueira PA. Internações por Tuberculose no Estado de São Paulo 1984-1997. [Tese para livre docência] São Paulo. Faculdade de Saúde Pública-USP; 2001.

Organization Mundial de La Salud. DOTS-Plus & el Comitê Luz Verde (Green Light Committee). 2000; 2(3).

Organization Mundial de La Salud. Diretrizes para el tratamiento de la Tuberculosis farmacorresistente. 1997; 210(11).

Organização Panamericana da Saúde – Representação Brasil. Tuberculose-Stop-TB. Reunião do Comitê de Coordenação da Aliança Global de Combate à Tuberculose - Brasília: 04/03/2003 (Acesso em abril de 2006). Disponível em: <http://www.opas.org.br/mostrant.cfm?codigodest=149>

Pabloz-Mendez A. Controlling multidrug-resistant tuberculosis and Access to expensive drugs: a rational framework. *Bulletin of the World Health Organization.* 2002; 80(6).

Pereira M, Tripathy S, Inamdar V, Ramesh K, Bhavsar M, Date A, Iyyer R, Acchammachary A, Mehendale S, Risbud A. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, Índia. Indian J. Med Res. 2005; 121: 235-239.

Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004.

Perronne C. Multiple drug-resistant tuberculosis: current aspects in industrialized countries and future strategies. Res Microbiol. 1993; 144 (2):129-33.

Raviglione MC. The Epidemic from 1992 to 2002. Tuberculosis. 2003; 83:4-14.

Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis: a comprehensive interactional approach. New York: Marcel Dekker, 1993.

Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.

Rosemberg J, Brandi R, Carrijo LN. Resistência do bacilo de Koch à hidrazina do ácido isonicotínico. Revista Brasileira de tuberculose; 1953; 1e 2(53): 67-70.

Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose – I – Princípios Fundamentais. Rev Ass Méd Brasil; 1983; 29 (5/6): 90-93.

Rosemberg J. Quimioterapia da tuberculose – II – Medicamentos. Tipo de tratamento, avaliação e controle. Rev Ass Méd. 1983; 29 (5/6): 94-100.

Rossetti MLR, Valim ARM, Silva MSN, Rodrigues VS. Rev. Saúde Pública. 2002; 36 (4): 525-32.

Rufino Neto A. Tuberculose: A calamidade negligenciada. Uberaba: Rev. Soc Bras Med Trop. 2002; 35 (71).

Rújula, MJP. Prevalência da resistência às drogas antituberculose no Município de São Paulo. [Doutorado].São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas de Santa Casa de São Paulo; 2005.

Salvo MC. La tuberculose em América Latina. Rev.AMA Asociación Médica Argentina; 2004.

Spellman CW, Matty KJ, Weis SE. A survey of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its relationship to HIV infection. AIDS. 1998; 12(2).

Stott H. Tratamento a domicílio da tuberculose pulmonar. Índia. 1973.

Sistema de Vigilância a Saúde – Ministério da Saúde (SVS-MS), 2004.(Acesso em maio de 2006). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/svs/visualizar-texto.cfm?dtx=23497>.

World Health Organization (WHO).Tuberculosis – The Global Burden 2005 (acesso em abril de 2006) Disponível em http://www.stoptb.org/resource_center/assets/factsheets/English%global.pdf..

World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the World. The WHO/IUALTD Global Project on Anti-tuberculosis Surveillance, 1994-1997. Geneva: 1997.

World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the World. Report n°3 The WHO/IUALTD. Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. Geneva: 2004.

World Health Organization Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Control WHO Report 2004. Geneva, 2004. WHO/CDS/TB/2004.331.

MS-CENEPI

**SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA TBMR
NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL DE CASO DE TBMR**

CENTRO DE REFERÊNCIA HÉLIO FRAGA

DADOS GERAIS

1. DATA DA NOTIFICAÇÃO: 2. MUNICÍPIO:

3. ESTADO: 4. NOME DA US:

5. NOME DO PACIENTE:

6. NASCIMENTO: 7. IDADE: A-ANOS I-IGNORADO 8. SEXO: M-MASC F-FEM I-IGNORA

9. GRAU DE INSTRUÇÃO: 1-ANALFABETO 2-1º GRAU 3-1º GRAU INCOMPLETO 4-2º GRAU 5-2º GRAU INCOMPLETO & SUPERIOR 9-IGNORADO

RESIDÊNCIA:

10. ENDEREÇO (RUA, AVENIDA, N.º, APTO)

11. NOME DO MUNICÍPIO: 12. ZONA: 1-URBANA 2-RURAL 13. UF:

14. CEP: - 15. BAIRRO OU LOCALIDADE:

16. TELEFONE:

DADOS COMPLEMENTARES

17. NOME DA MÃE: 18. Nº PRONTUÁRIO:

DIAGNÓSTICO:

19. BACILOSCOPIA DE ESCARRO: 1. POSITIVA 2. NEGATIVA 3. NÃO REALIZADA

20. CULTURA DE ESCARRO: 1. POSITIVA 2. NEGATIVA 3. NÃO REALIZADA DATA:

21. NOME DO LABORATÓRIO:

22. CULTURA DE OUTRO MATERIAL: 1. POSITIVA 2. NEGATIVA 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADA DATA:

23. MÉTODO 1. LJ. 2. BACTEC 3. MB BACT 4. MAIS DE UM 9. NÃO SE APLICA

24. TESTE DE SENSIBILIDADE: SIM NÃO DATA:

25. RESISTÊNCIA ÀS DROGAS: R-RESISTENTE S-SENSÍVEL NR-NÃO REALIZADO

RIFAMPICINA ISONLAZIDA ESTREPTOMICINA

PIRAZINAMIDA ETAMBUTOI ETIONAMIDA

26. RAIO X DO TÓRAX: "MARCAR OS DOIS CAMPOS" 1-UNILATERAL 2-BILATERAL 3-CAVITÁRIA 4-NÃO CAVITÁRIA 5-NORMAL

27. FORMA 1. PULMONAR 2. EXTRAPULMONAR 3. PULMONAR + EXTRAPULMONAR (DISSEMINADA)

28. SE EXTRAPULMONAR: 1. PLEURAL 2. CANG. PERIF. 3. GENITO URINÁRIA 4. ÓSSEA 5. MALAR 6. MENINGITE 7. NA

29. TESTE TUBERCULÍNICO: 1. NÃO REATOR 2. REATOR FRACO 3. REATOR FORTE 4. NÃO REALIZADO

30. HIV: 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 3. EM ANDAMENTO 4. NÃO REALIZADO

31. HISTOPATOLOGIA 1. BAAR POSITIVO 2. SUGESTIVO DE TB (GRANULOMATOSE) 3. NÃO SUGESTIVO DE TB 4. EM ANDAMENTO 5. NÃO REALIZADO

32. INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS: SIM NÃO 33. TRATAMENTO ANTERIOR: SIM NÃO Nº. DE VEZES

ANO	R	H	Z	M	S	Et	OFX	CS	ClZ	TZ	AM	CURA	ABANDONO	FALÊNCIA

FORMA DE CONTÁGIO

34. 1-INTRADOMICILIAR 2-EXTRADOMICILIAR 3-INSTITUCIONAL 4-DESCONHECIDA

3.1-PROF. SAÚDE 3.2-PRESÍDIO 3.3-ASÍLO/ALBERGUE/HOSPITAL PSIQUIÁTRICO

35. HOSPITALIZAÇÃO: SIM NÃO DATA: DATA DA ALTA:

36. RESULTADO DO TRATAMENTO: 1. ALTA CURA 2. ALTA REVELIA 3. FALÊNCIA BACTERIOLÓGICA 4. ÓBITO POR TB 5. ÓBITO POR OUTRA CAUSA 6. ÓBITO POR OUTRA CAUSA & TRANSFERIDO PARA OUTRA UNIDADE DATA:

37. MÉDICO (RESPONSÁVEL PELO PACIENTE)

38. DATA: 39. ASSINATURA 40. CARRIMBO:

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA TBMR

FICHA DE ACOMPANHAMENTO INDIVIDUAL TRIMESTRAL

CENTRO DE INVESTIGAÇÃO: _____ ESTADO: _____

NOME DO PACIENTE: _____

MÊS DE TRATAMENTO: _____°. INÍCIO DE TRATAMENTO: ____ / ____ / ____

UNIDADE (US) DE ORIGEM DO PACIENTE (onde foi detectado o episódio de TBMR):

EVOLUÇÃO CLÍNICA:

PESO DE INÍCIO DE TRATAMENTO: _____ kg PESO ATUAL: _____ kg

FEBRE: SIM NÃO

TOSSE: SIM NÃO PRODUTIVA NÃO PRODUTIVA

EFEITOS COLATERAIS: SIM NÃO SE SIM, MARCAR QUAL (IS):

HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA: SIM NÃO

INTOLERÂNCIA GASTROINTESTINAL: SIM NÃO

ALTERAÇÃO AUDITIVA: SIM NÃO

CEFALÉIA: SIM NÃO

ALTERAÇÃO VISUAL: SIM NÃO

ALTERAÇÃO DO PSIQUISMO: SIM NÃO

ALTERAÇÃO DE FUNÇÃO RENAL: SIM NÃO

INSÔNIA: SIM NÃO

DOR ARTICULAR: SIM NÃO

ALGUM EFEITO COLATERAL LEVOU À INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO OU DE
ALGUM MEDICAMENTO : SIM NÃO

QUAL MEDICAMENTO? _____

RADIOLOGIA ATUAL

DATA: ____ / ____ / ____

LESÃO: UNI DIR ESQ BILATERAL

CAVITAÇÃO: SEM CAVIDADE UNI BI

MELHORADO: PIORADO: INALTERADO:

BACTERIOLOGIA: DATA ____ / ____ / ____

BAAR: NEGATIVO 1+ 2+ 3+ ÚLTIMA: ____ / ____ / ____

CULTURA: NEGATIVA 1+ 2+ 3+ ÚLTIMA: ____ / ____ / ____

SITUAÇÃO ATUAL: ALTA DO TRATAMENTO ____ / ____ / ____

ABANDONO ÚLTIMO ATENDIMENTO ____ / ____ / ____

PERMANECE POSITIVO → BAAR - SIM NÃO NR

↪ CULTURA - SIM NÃO NR

ÓBITO ____ / ____ / ____

ESTÁ EM USO DE:

AMICACINA - SIM NÃO 500mg 1g

OFLOXACINA - SIM NÃO 400mg 600mg 800 mg

ETAMBUTOL - SIM NÃO

CLOFAZIMINA - SIM NÃO 100mg 50 mg

TERIZIDONA - SIM NÃO 2 comps 250 mg 3 comps 250mg

MEDICAMENTOS OUTROS QUE ESTEJA EM USO:

DATA: ____ / ____ / ____ MÉDICO RESPONSÁVEL _____