

## Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos\*

MÁRCIA SEISCENTO<sup>1</sup>, FERNANDO AUGUSTO FIUZA DE MELO<sup>1</sup>, JORGE IDE NETO<sup>1</sup>, ANA MARIA LOBO NORONHA<sup>1</sup>, JORGE BARROS AFIUNE<sup>2</sup>, TOMIKO INOMATA<sup>3</sup>, MARIA LUIZA CRUZ<sup>4</sup>

**Objetivos:** Avaliar aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos de pacientes portadores de tuberculose multirresistente (TBMR). **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo, não randomizado, de pacientes portadores de TBMR, caracterizados pela falência aos E-1 e E-3 do Ministério da Saúde e resistência à R e H, entre janeiro de 1993 e dezembro de 1994. Foram avaliados aspectos clínico-laboratoriais como idade, sexo, grupo étnico, tempo de doença, ocorrência de cavidades na radiologia convencional, resistência às drogas pelo método indireto segundo os critérios proporcionais de Canetti *et al.*; epidemiológicos como os fatores preditores de riscos para a multirresistência e os resultados do tratamento. Este contou de dois regimes quimioterápicos alternativos, associando um aminoglicosídeo, amicacina (grupo A) ou a S se sensível (grupo B), a ofloxacina, a clofazimina, além de outras drogas como a tiacetazona, o E ou a Z, de acordo com a sensibilidade ou uso limitado anterior, por um mínimo de 12 meses. Doentes com lesões radiológicas unilaterais, possibilidades funcionais e que aceitaram a indicação foram submetidos a cirurgia (grupo C). O tratamento foi ambulatorial, auto-administrado ou sob supervisão indireta, com a internação admitida por razões clínicas, por tempo limitado ou quando indicada a cirurgia. Excluídos os doentes com tratamento alternativo anterior, os infectados pelo HIV, as grávidas e os portadores de insuficiência renal. A avaliação estendeu-se até 12 meses após o término do tratamento. **Resultados:** Estudados 70 pacientes, idade média de 37 anos, 42 do sexo masculino, 44 brancos e 26 não brancos (2 amarelos), tempo médio de doença de 4 anos e lesões cavitárias bilaterais em 55 (78,6%). Resistência a duas drogas em 28,6%, a três em 51,4% e a quatro em 20%. O fator preditor de risco para a TBMR mais freqüente foi o abandono (54,3%), seguido da recidiva após cura com E-1 e falência no retratamento (14,3%), intolerância às drogas (11,4%), contato com TBMR (8,6%). Em 11% não foi possível determinar o fator preditor de risco, sendo a multirresistência adquirida considerada em 80% e a primária, em apenas 8,6% dos casos. A cura foi observada em 25 do grupo A (N = 39), 11 do B (N = 24) e 3 do C (N = 7). Somente 2 abandonaram o tratamento (A) e apenas 2 morreram durante o tratamento (C). No período de controle, 3 recidivaram (1 no A e 2 no B) e 7 morreram (3 no A, 2 no B e 2 no C). A eficácia do grupo A foi de 67,6% (25/37) no final do tratamento e 64,9% no controle pós-tratamento; do B, de 45,8% (11/24) e 37,5%; e do C, de 42,8% (3/7) ao final e no controle. A efetividade ao final do tratamento no grupo A caiu de 64,1 para 61,5% após 12 meses; no B, de 45,8 para 37,5%; permanecendo inalterada em 42,8% no C, no qual os 4 que faliram foram a óbito. Interrupção de drogas por efeitos adversos ocorreu tardiamente em 2 casos e outras adversidades foram anotadas sem necessidade de interromper o tratamento. (*J Pneumol* 1997;23(5):237-244)

### *Multiresistant tuberculosis (MRTB): clinical, laboratorial, epidemiological, and therapeutic aspects*

**Objectives:** To evaluate clinical, laboratorial, epidemiological, and therapeutic aspects of patients presenting with multiresistant tuberculosis (MRTB).

**Patients and methods:** From January 1993 to December 1994, a prospective, non-randomized study of patients presenting MRTB, characterized by failures under treatment schemes E-1 and E-3 according to the classification of the Brazilian Ministry of Health, and resistance to isoniazid and rifampicin was carried out. Clinical and laboratorial aspects were considered: age, gender, ethnical group, duration of condition, cavity occurrences in conventional X-rays, resistance to drugs by the indirect method according to Canetti's *et al.* proportional criteria; epidemiological aspects such as risk predictor factors for multiresistance and treatment results. This study consisted in two alternative chemotherapy courses combining an aminoglycoside, amikacin (Group A), or S, if sensitive (Group B), ofloxacin, clofazimine, in addition to other drugs, such as thiacetazone, ethambutol, or pyrazinamide, according to the sensitivity or to the prior limited use for a minimum of twelve months. Patients with unilateral radiologic lesions, functional possibilities, and who have accepted the indication were submitted to surgery (Group C). Treatment was at the outpatient clinic, self-administered, or under indirect supervision, with hospital admission allowed for clinical reasons, for a limited time, or when surgery was indicated. Patients with prior alternative treatment, those infected with HIV, pregnant patients, and those with renal failure were excluded from the study. Evaluation extended to twelve months after completion of treatment. **Results:** 70 patients with mean age of 37 years, 42 male, 44 caucasian, and 26 non-caucasian (two orientals), average duration of the condition of four years, and bilateral cavitary lesions in 55 (78.6%). Resistance to two drugs in 28.6%, 51.4% to three drugs, and 20% to four drugs. The most frequent risk predictor factor for MRTB was abandonment (54.3%) followed by recurrence after cure with treatment scheme E1 and failure at retreatment (14.3%), intolerance to drugs (11.4%), contact with MRTB (8.6%). The risk predictor factor could not be determined in 11%, acquired multiresistance being considered in 80%, and primary multiresistance in only 8.6% of the patients. Cure was observed in 25 patients of Group A (n = 39), 11 patients of Group B (n = 24), and 3 of Group C (n = 7). Only two discontinued treatment (A) and only two died during treatment (C). In the control period, three patients had recurrences (1 in A, and 2 in B), and 7 died (3 in A, 2 in B, and 2 in C). The effectiveness of Group A was 67.6% (25/37) at completion of treatment, and 64.9% during the post-treatment control. The effectiveness of Group B was 45.8% (11/24) at completion of treatment, and 37.5% during the post-treatment control. The effectiveness of Group C was 42.8% (3/7) at completion of treatment and during the post-treatment control. After twelve months, effectiveness at treatment completion in Group A fell from 64.1% to 61.5%, in Group B, it fell from 45.8% to 37.5%, and it remained unchanged in 42.8% in Group C, where the four cases of failure died. Drug discontinuation due to adverse effects occurred late in two cases, and other adverse effects were noted, but did not foster discontinuation of treatment.

\* Trabalho realizado no Instituto Clemente Ferreira (ICF) – SES-SP, São Paulo, SP.

1. Médico.
2. Diretor Técnico.
3. Enfermeira.
4. Assistente Social.

Endereço para correspondência – Márcia Seiscento, Instituto Clemente Ferreira, Divisão de Tisiologia e Pneumologia Sanitária – Secretaria de Estado da Saúde – São Paulo, Rua da Consolação, 717 – 01301-000 – São Paulo, SP. Tels. 258-7644 – 257-8096. Fax: 815-4075.

Recebido para publicação em 1/10/96. Reapresentado em 12/5/97 e em 10/9/97. Aprovado, após revisão, em 22/10/97.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose, no Brasil, persiste como um importante problema de saúde pública. Em 1995 foram notificados 90.664 casos novos, com um coeficiente de incidência de 58,4/100.000 habitantes<sup>(1)</sup>. Existem perspectivas de aumento do número de casos em decorrência da deficiência dos serviços de saúde, piora das condições econômicas de parte da população e co-infecção HIV/tuberculose<sup>(2)</sup>.

O controle da doença tem como base a descoberta de casos e o tratamento, especialmente, das formas bacilíferas. Os esquemas terapêuticos padronizados pelo Ministério da Saúde (MS) são: o esquema 1 (E-1), 2RHZ/4RH, indicado para os casos novos que iniciam tratamento; o esquema 1R (E-1R), 2RHZE/4RHE, para o retratamento de recidivantes e dos que retornam após abandono ao E1; e o esquema 3 (E-3), 3SZEET/9EET, para os que apresentam falência ao E1 ou E-1R. O regime de tratamento é ambulatorial e auto-administrado, sendo a hospitalização admitida somente em situações especiais<sup>(3)</sup>.

Em 1995, os resultados do E-1 na rotina dos serviços foram favoráveis em 75,7%, com 14,3% de abandono, 4,3% de óbito, 1,9% de falência e troca de esquema por efeitos adversos das drogas em apenas 0,3%; 3% foram transferidos para outros Estados<sup>(1)</sup>. O retratamento com o mesmo E-1, que era usado para os recidivantes e para os que retornavam positivos após abandono, antes da última alteração da norma em 1995, mostrou rendimento menor que seu uso inicial, em revisão realizada nas principais capitais do país. Nesse estudo, Diniz *et al.*<sup>(4)</sup> revelam que a cura cai no retratamento para 56%, há um aumento da falência de 5% e do abandono de 33%. Quanto ao E-3, existem apenas avaliações regionais. Em 1990, Henn *et al.*<sup>(5)</sup>, no Rio Grande do Sul, avaliaram retrospectivamente 195 pacientes tratados com este esquema, com 66,7% de cura, 17,9% de abandono, 8,2% de óbito e 7,2% de falência (eficácia de 84,6%).

No Estado de São Paulo, em 1994, foram notificados 18.880 casos novos (56,9/100.000 habitantes), sendo 14,7% com teste HIV positivo. A avaliação após o 9<sup>o</sup> mês de tratamento revelou que 77,4% se curaram, 15,7% abandonaram e 7,3% foram a óbito<sup>(6)</sup>.

Como se pode observar, o principal motivo de insucesso no tratamento é o abandono, com taxas bem mais elevadas nas capitais<sup>(2,7)</sup>.

A resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis*, que vem experimentando preocupante aumento nos países em que é maior o controle da tuberculose<sup>(8)</sup>, ainda é considerada baixa e em níveis que não questionam o regime de primeira linha, o E-1<sup>(9)</sup>. Nos últimos anos, porém, as altas taxas de abandono têm favorecido a ocorrência de casos com resistência adquirida e a falência do tratamento com os esquemas padronizados<sup>(10,11)</sup>, condicionando o aparecimen-

---

### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

TBMR – Tuberculose multirresistente

ICF – Instituto Clemente Ferreira

E-1 – Esquema 1

E-1R – Esquema 1 de retratamento

E-3 – Esquema 3

R – Rifampicina

H – Isoniazida

Z – Pirazinamida

E – Etambutol

S – Estreptomicina

Et – Etionamida

0 número antes das letras refere-se aos meses de uso das drogas

---

to de pacientes com resistência múltipla às drogas usuais, que exigem para sua terapia medicamentos alternativos.

Segundo o conceito mais usado na literatura internacional, a tuberculose multirresistente (TBMR) seria a forma da doença ocasionada pelo *M. tuberculosis* resistente a mais de uma das principais drogas antituberculosas, especialmente a R e a H<sup>(8,12-14)</sup>. No Brasil, considerando a normatização de dois esquemas de tratamento, esse conceito tem sido ampliado, incorporando-se a concepção operacional, definindo-se a TBMR como resultado da falência aos esquemas 1 e 3 (*conceito operacional*) e resistência a R, H e mais uma das outras drogas usuais como a S, E ou Z (*conceito bacteriológico*)<sup>(15-18)</sup>.

No passado, chamava-se de tuberculose crônica (*conceito temporal*) a situação de pacientes tratados com vários esquemas por um longo tempo sem conseguir a cura. O fracasso do tratamento, nesse caso, tanto poderia estar relacionado à multirresistência como a outros fatores, enumerando-se aqui a irregularidade no uso das drogas, a associação incorreta destas ou a imunodeficiências e outras condições que interferem no rendimento terapêutico, tais como: diabetes, silicose, gastrectomia, fatores socioeconômicos, psicocemocionais e outros<sup>(8,10,18-21)</sup>.

Desde 1980 que o Instituto Clemente Ferreira (ICF), serviço de referência ambulatorial para tuberculose no Estado de São Paulo, vem acompanhando pacientes portadores de TBMR e outros tuberculosos crônicos, estudando suas causas, características e experimentando esquemas alternativos de tratamento<sup>(10,18,20,22-25)</sup>. Regimes de tratamento para TBMR foram testados inicialmente de forma não sistemática, seja pelas dificuldades de acesso, inexperiência no uso e desconhecimento dos efeitos adversos e interações dos medicamentos alternativos<sup>(10)</sup>. Nos últimos anos, com a experiência acumulada, os portadores de TBMR foram abordados prospectivamente, estudando suas principais características e regimes alternativos de tratamento<sup>(26,27)</sup>.

No presente trabalho, foram avaliados aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e os resultados do tratamento de pacientes portadores de TBMR.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados pacientes com tuberculose pulmonar ativa comprovada pela cultura de escarro positiva para o *M. tuberculosis*, história de falência anterior aos E-1 e E-3, resistência a pelo menos R e H, considerados como portadores de TBMR, acompanhados seqüencial e prospectivamente no ICF, entre janeiro de 1993 e dezembro de 1994. Excluídos do estudo: os que usaram anteriormente uma das drogas alternativas propostas no ensaio, com resultados desfavoráveis; os óbitos até o primeiro mês de tratamento, ou após este, por causa não relacionada à doença; os infectados pelo HIV; as grávidas; e os doentes com insuficiência renal (creatinina maior que 2,0mg/dL).

O estudo compreendeu a avaliação dos aspectos clínico-laboratoriais, como idade, sexo, grupo étnico, tempo de doença, ocorrência de cavidades na radiologia convencional do tórax, resistência às drogas pelo método indireto segundo os critérios proporcionais de Canetti *et al.*<sup>(28)</sup>; epidemiológicos, como os fatores preditores de riscos para a multirresistência e os resultados do tratamento.

De acordo com o regime de tratamento usado, os pacientes foram subdivididos em três grupos, dois com regimes quimioterápicos alternativos com duração mínima de 12 meses e um terceiro em que a conduta cirúrgica foi associada à quimioterapia: *grupo A* – amicacina, ofloxacina, clofazimina e mais uma ou duas drogas associadas; *grupo B* – estreptomomicina, ofloxacina, clofazimina e drogas associadas; *grupo C* – pacientes submetidos a conduta cirúrgica durante a quimioterapia.

Os grupos para o tratamento não foram randomizados, tendo sido divididos entre os grupos A e B pela sensibilidade/resistência à S, alojados os sensíveis no B. A cirurgia foi indicada e realizada nos que apresentavam lesões unilaterais na tomografia computadorizada (TC) de tórax, possibilidades funcionais e aceitação dela.

As drogas associadas foram o E, a Z e/ou a tiacetazona (associada à H em um único comprimido), dependendo da sensibilidade ou uso anterior limitado.

As doses, o ritmo e o tempo de uso dos medicamentos são apresentados na tabela 1.

O tratamento foi em geral ambulatorial e auto-administrado. A internação foi admitida por razões clínicas, por tempo limitado, de acordo com as orientações normativas do MS<sup>(3)</sup> ou quando indicada a cirurgia.

Foram considerados como curados os pacientes que apresentavam cultura de escarro negativa persistente após o sexto mês. Como resultados desfavoráveis: o óbito relacionado à doença ou indeterminado após o segundo mês de tratamento; a falência bacteriológica, com persistência de cultura positiva após o sexto mês, a troca de drogas por efeito adverso e o abandono (não retorno após 30 dias da data aprazada). Ao término da medicação, foi estabelecido um controle sobre recidivas por mais 12 meses.

Exames complementares realizados: antes do tratamento – bacteriologia (direto, cultura, tipificação e sensibilidade), sorologia anti-HIV, teste de gravidez para as mulheres em idade fértil, radiografia de tórax, hemograma completo, glicemia, creatinina, transaminases, bilirrubinas e outros, se indicados; durante o tratamento – bacteriologia (direto e

TABELA 1  
Vias, doses, ritmo e tempo de uso das drogas

Drogas e vias	Doses	Ritmo e tempo de uso
<b>Esquema A</b>		
1 – amicacina – (IM)	15mg/kg	Diariamente por 15 dias e duas vezes por semana até 6 meses
Ofloxacina – (VO)	≥ 45kg ..... 400 + 200mg/dia < 45kg ..... 200 + 200mg/dia	Diariamente por 12 meses
Clofazimina – (VO)	100mg/dia	Diariamente por 12 meses
<b>Esquema B</b>		
Estreptomomicina – (IM) + ofloxacina/clofazimina	≥ 45kg ..... 1,0g/dia < 45kg ..... 0,5g/dia	Diariamente por 15 dias e duas vezes/semana até 6 meses
<b>Outras drogas</b>		
Etambutol – (VO)	≥ 45kg ..... 1.200mg/dia < 45kg ..... 800mg/dia	Diariamente por 12 meses
Pirazinamida – (VO)	≥ 45kg ..... 2.000mg/dia < 45kg ..... 1.500mg/dia	Diariamente por 12 meses
Tiacetazona + isoniazida (VO)	150mg + 400mg/dia	Diariamente por 12 meses

**TABELA 2**  
Aspectos clínico-laboratoriais dos portadores de TBMR

Idade	Média de 37 anos (variação entre 17 e 74)
Sexo	Masculino = 42 (60%) – Feminino = 28 (40%)
Grupo étnico	Branco = 44 (63%) – Não brancos = 26 (37%)
Tempo de doença	Média de 4 anos (variação entre 1 e 15)
Cavidades à radiografia <sup>(*)</sup>	Bilaterais = 56 (80%) – Unilaterais = 14 (20%)
Padrão de resistência <sup>(**)</sup>	Duas = 20 (28,6%) – Três = 36 (51,4%) – Quatro = 14 (20%)

(\*) Todos os pacientes com lesões cavitárias.  
(\*\*) Às drogas usuais (R, H, S e E).

cultura) mensais ou bimensais sempre que presente o escarro, hemograma completo, glicemia, creatinina, transaminases, bilirrubinas e radiografias de tórax trimestrais e outros, se indicados.

## RESULTADOS

Durante o período estabelecido, foram acompanhados, no ICF, 133 pacientes com tuberculose pulmonar e falência aos esquemas 1 e 3, dos quais 70 preenchiam os critérios de inclusão no estudo.

A idade dos pacientes estudados variou de 17 a 74 anos, com média de 37 anos, sendo 42 (60%) do sexo masculino, 44 (63%) da raça branca e os restantes, não brancos, sendo 2 da raça amarela. O tempo de doença variou de 1 a 15 anos, com uma média de 4 anos; alguns, com tempo mais longo, foram considerados curados por alguns anos, mas apresentaram recidiva da doença.

A radiologia convencional mostrou lesões cavitárias em todos os pacientes, sendo bilaterais em 55 (78,6%) e unilaterais em 15 (8/39 no grupo A, em nenhum caso do B e em todos do C). Todos eram resistentes à R e a H, 20 (28,6%), 36 (51,4%) a três drogas (R, H e S ou E) e 14 (20%) a quatro drogas (R, H, S e E) (tabela 2).

Os fatores preditivos de risco para multirresistência e cronicidade levantados pela história clínica apresentaram a seguinte distribuição: abandono nos tratamentos anteriores responsáveis por 54,3% dos casos; recidiva após cura com E-1 associada a falência ao retratamento com o mesmo esquema e logo em seguida ao E-3 com 14,3%; intolerância às drogas em 11,4%; contato com TBMR com 8,6% e em 11% não foi possível determinar qualquer fator. Com base nesses achados, a multirresistência adquirida pode ser considerada em 80% e a possibilidade de primária, em 8,6% dos casos. Em nenhum deles foi documentada a sensibilidade logo após o diagnóstico inicial da doença, de tal sorte que fica impossível estabelecer se algum deles apresentava, de fato, multirresistência primária (tabela 3).

No grupo A, foram incluídos 39 doentes, apenas um resistente à R e H, 21 resistentes a três drogas e 14 a quatro drogas. As drogas acrescidas às três básicas foram: a tiacetazona (associada à H) em 17, em 15 o E e em 11 a Z.

No grupo B foram incluídos 24 pacientes todos resistentes à R e H e 5 deles resistentes a três drogas. Os medicamentos acrescidos foram: o E em 14, a Z em 10, a tiacetazona (associada à H) em 6.

O grupo C foi composto de 7 pacientes, resistentes à R, H e S, além da cirurgia, tratados quimioterapeuticamente com o esquema proposto para o grupo A. Além destes, 7 outros tinham indicação de cirurgia pelo critério radiológico, sendo que 4 não apresentavam condições funcionais e 3 deles recusaram submeter-se à cirurgia.

**TABELA 3**  
Grupos de fatores de risco responsáveis pela multirresistência e cronicidade

Fatores de risco	N <sup>o</sup>	%
1 – Abandono no tratamento anterior	38	54,3
2 – Recidiva após cura com E-1 + falência do retratamento com E-1 + falência com o E-3	10	14,3
3 – Intolerância às drogas usadas anteriormente	8	11,4
4 – Contactantes de TBMR <sup>(*)</sup>	6	8,6
5 – Indeterminado (uso regular das drogas com falência aos esquemas anteriores e sensibilidade desconhecida)	8	11,4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

(\*) Dois deles também com irregularidade em tratamentos anteriores. A multirresistência adquirida pode ser considerada em pelo menos 80% dos casos (1 + 2 + 3).

**TABELA 4**  
Resultados ao final do tratamento e após 12 meses

Grupos	Cura		Desfavoráveis <sup>(*)</sup>		Total
	Final	12m	Final	12m	
A	25 (64%)	24 (62%)	14 (33%)	15 (38%)	39 (100%)
B	11 (46%)	9 (37%)	13 (54%)	15 (63%)	24 (100%)
C	3 (43%)	3 (43%)	4 (57%)	4 (57%)	7 (100%)
<b>Total</b>	<b>39 (56%)</b>	<b>36 (51%)</b>	<b>31 (44%)</b>	<b>24 (49%)</b>	<b>70 (100%)</b>

(\*) Final: Grupo A = 12 falências e 2 abandonos.  
Grupo B = 13 falências.  
Grupo C = 2 falências e 2 óbitos (PO imediato).

12 meses: Grupo A = 1 recidiva, 3 óbitos (entre os falidos) e 3 sem controle.  
Grupo B = 2 recidivas e 2 óbitos (entre os falidos).  
Grupo C = 2 óbitos (entre os falidos).

O rendimento do tratamento foi avaliado no final deste e as recidivas, seguidas por mais 12 meses, com os seguintes resultados:

**Grupo A** (N = 39) – 25 (64%) curaram-se, 12 (31%) apresentaram falência bacteriológica e 2 (5%) abandonaram o tratamento. Ocorreu uma (2%) recidiva após 12 meses; este controle não foi realizado em 3 dos pacientes. Não ocorreram óbitos durante o tratamento, porém 3 (8%) deles, com falência do esquema, morreram no tempo de observação após o mesmo.

**Grupo B** (N = 24) – 11 (46%) curaram-se, 13 (54%) faliram. No controle pós-tratamento 2 (8%) recidivaram. Não ocorreram abandonos ou óbitos durante o tratamento e 2 (8%) dos casos de falência foram a óbito durante o período de observação.

**Grupo C** (N = 7) – 3 (43%) curaram-se sem nenhuma recidiva ao final dos 12 meses. Os 4 (57%) restantes morreram, dois no pós-operatório imediato e os outros dois no período de observação. Em 5 foi realizada pneumectomia, 2 deles com óbito no 2º e 9º dia de pós-operatório; 2 casos apresentaram fistula pleural, um evoluindo para a cura e outro mantendo a cultura de escarro positiva com óbito após o final do tratamento, tal como ocorreu com outro sem fistula, mas com falência ao tratamento. Dois casos realizaram lobectomia e obtiveram cura (tabela 4).

A eficácia do grupo A foi de 67,6% (25/37) no final do tratamento e de 64,9% (24/37) após os 12 meses de observação; do grupo B, de 45,8% (11/24) e 37,5% (9/24); e do grupo C, de 42,8% (3/7) ao final do tratamento e da observação. Quanto à efetividade, no grupo A foi de 64,1% e 61,5%; no grupo B de 45,8% e 37,5%; e no C, de 42,8% e 42,8%, respectivamente no final e após 12 meses do tratamento.

No grupo A, um paciente que obteve cura apresentou hemoptises no 16º mês de seguimento e foi submetido a pneumectomia, com boa evolução clínica. Dois pacientes também do grupo A, após a cura, realizaram embolização arterial devido a hemoptises, não apresentando mais sangramento no período de observação. Três deles não completaram a observação pós-tratamento.

Quanto aos efeitos adversos das drogas, um caso apresentou elevação da creatinina no 3º mês de tratamento relacionada à amicacina; a droga foi suspensa e o paciente curou-se ao final do tratamento. Três pacientes apresentaram hipocausia, também referidas à amicacina, sem interrupção desta. Quanto à ofloxacina, dois doentes queixaram-se de efeitos colaterais, um de cefaléia no 6º mês, com interrupção do uso da droga e sem interferência na evolução clínica para cura, e outro, de diarreia, controlada com o uso de sintomáticos. Todos apresentaram coloração avermelhada, menos intensa nos negros, ressecamento da pele, descamação e pruridos, especialmente em membros inferiores, rela-

TABELA 5  
Rendimento ao final do tratamento e após 12 meses

Grupos	Eficácia		Efetividade	
	Final	12m	Final	12m
A	67,6%	64,9%	64,1%	61,5%
B	45,8%	37,5%	45,8%	37,5%
C	42,8%	42,8%	42,8%	42,8%

cionados à clofazimina. Esses parafeitos foram minimizados com o uso de protetores solares e hidratantes (tabela 5).

## DISCUSSÃO

Diferente do que vem sendo observado nos países do Primeiro Mundo, com baixa prevalência da tuberculose, onde a TBMR é principalmente primária, relacionada à infecção pelo HIV e ocorrendo em surtos institucionais, entre nós, ela é basicamente adquirida ou pós-primária, apresentando-se como um resíduo crônico do sistema normatizado pelo MS, tendo como principal causa o abandono e a irregularidade<sup>(10,18,29)</sup>. Os achados no presente trabalho confirmam essa assertiva.

Embora não tenha sido determinada a resistência inicial antes do E-1, obtiveram-se, com base na história terapêutica anterior, os fatores de risco preditivos para a multirresistência dos 70 pacientes, sendo abandono em 38 (54,3%), falência bacteriana em 10 (14,3%) e efeitos adversos das drogas em 8 (11,4%). No total, 80% (56/70) dos pacientes podem ser considerados como portadores de multirresistência pós-primária ou adquirida. Apenas 6 (8,6%) deles tinham epidemiologia de contato com pacientes portadores de TBMR. Esses números são próximos aos de levantamento anterior realizado no serviço<sup>(30)</sup>, indicando que o combate ao abandono e à irregularidade e a melhoria dos esquemas de retratamento são as principais metas no controle da TBMR no país.

O teste de sensibilidade mostrou que mais de 2/3 dos pacientes são resistentes a três ou quatro drogas, 71,4% das usuais; portanto, com indicação de medicamentos alternativos. Considerando a não realização rotineira dos testes de sensibilidade do *M. tuberculosis*, seja no diagnóstico da doença, seja para estabelecer a mudança de esquemas, a identificação da TBMR no país é, em geral, tardia.

Nos 70 pacientes ora estudados, o tempo médio de doença foi alto (quatro anos), contribuindo para o baixo peso e agravamento do estado geral dos doentes. A freqüência de lesões pulmonares extensas e de lesões escavadas bilaterais (presentes em 55 casos) indica a existência de grandes populações bacilíferas. Esses fatores dificultam o tratamento quimioterápico e limitam em muito o auxílio de eventual conduta cirúrgica. Considerando-se que o tratamento da

TBMR é, nos dias de hoje, um dos maiores desafios da terapia antituberculosa no mundo, esta questão, no Brasil, assume assim um aspecto dramático.

O E-3, proposto para os falidos com o esquema de primeira linha, que se constitui numa alternativa para pacientes de TBMR segundo a classificação internacional, resistentes à R e H, tem uma eficácia de 84,6% e uma efetividade em torno de 67%. Para os portadores de TBMR, pelo conceito nacional, residuais a dois esquemas, são necessários regimes associando medicamentos alternativos, de alto custo, alguns inexistentes no mercado nacional, com potência menor que a dos regimes padronizados e precária experiência de manuseio, isolados ou associados. Várias drogas e esquemas alternativos têm sido utilizados com resultados nem sempre satisfatórios.

Na literatura internacional, Pretet *et al.*<sup>(31)</sup>, em 1992, utilizando uma associação de drogas sensíveis mais rifabutina, em doentes com tuberculose resistente à R e H, obtiveram apenas 36% de cura. Busillo *et al.*<sup>(32)</sup>, nesse mesmo ano, descreveram o tratamento com várias associações de drogas em 19 pacientes com TBMR infectados pelo HIV; 15 foram a óbito. Goble *et al.*<sup>(33)</sup>, em 1993, reviram 134 casos com TBMR, tratados com diversas associações determinadas por testes de sensibilidade prévia, com cura em 87 pacientes (65%), 9 deles submetidos a cirurgia, média de internação acima de 7 meses, com 12 recidivando após o tratamento num período médio de 51 meses.

No Brasil, após a introdução do E-1 e do E-3, em 1979, são poucos os estudos publicados sobre resultados de regimes alternativos para pacientes com falência aos dois esquemas. Em 1980, um estudo pioneiro de Picon *et al.*<sup>(19)</sup>, publicado no Rio Grande do Sul (que adotou desde 1977 um regime associando R, H e E), analisou 62 casos de tuberculose crônica tratados com kanamicina e terizidona, associados ao E, PAS, tiacetazona e outras drogas, com 50% de cura, porém com uma recidiva de 24% e com uma efetividade ao longo de 24 meses de 26%. Em 1984, Ide Neto *et al.*<sup>(20)</sup> avaliaram ao longo de dois anos a situação de 27 eliminadores crônicos de bacilos, tratados com cinco ou seis drogas usuais, independente da sensibilidade, encontrando uma cura efetiva de 22% (6/27), sendo que 3 deles com cirurgia. Simões *et al.*<sup>(34)</sup>, em 1992, informam uma negatização, persistente no seguimento, de 46% (7/15) de pacientes "crônicos" tratados com amicacina e ciprofloxacina associadas a outras drogas. Em 1993, foram revistos 72 pacientes no ICF<sup>(10)</sup>, tratados de acordo com a disponibilidade de drogas e a sensibilidade, com associação de um aminoglicosídeo, uma fluoroquinolona, tiacetazona (associada à H) e outras drogas e, quando possível, cirurgia, com 37,5% de resultados favoráveis. Esses pacientes não foram controlados após o tratamento de 12 meses ou mais e os melhores resultados foram obtidos com o uso de amicacina associada à ofloxacina. Em 1995, revendo 47 pacientes com TBMR,

tratados com regime composto por uma fluoroquinolona associada à amicacina, clofazimina, tiacetazona (junto com H em comprimido único) e mais Z, E ou Et, de acordo com a sensibilidade ou uso limitado anterior, diferenciados apenas pela fluoroquinolona usada, norfloxacina ou ofloxacina de acordo com a disponibilidade, Fiuza de Melo *et al.*<sup>(35)</sup> mostraram melhor resposta com a ofloxacina, com 56% (9/16) de cura, contra 23% (7/31) da norfloxacina ( $p = 0,02$ ).

Todos esses estudos foram retrospectivos, com variações nos regimes empregados, o que limita a universalização dos resultados. Recentemente, o Grupo de Terceira Linha do Hospital Sanatório Paternon, de Porto Alegre, liderado por Luís Carlos Corrêa da Silva<sup>(36)</sup>, publicou o primeiro estudo prospectivo com critérios definidos de seleção de pacientes no país, avaliando um esquema alternativo de tratamento para pacientes com TBMR. Foram analisados 35 casos, todos com falência ao E-3, resistência bacteriana comprovada clinicamente e não por teste de sensibilidade, tratados com amicacina, ofloxacina, tiacetazona e H, por 12 meses, em regime exclusivamente hospitalar. A avaliação revelou uma eficácia de 82% (23/29) e uma efetividade ao longo de 24 meses de 66% (23/35). A taxa de abandono foi alta, de 30% (6/35), óbitos ocorreram em 20% (4/35%), com uma falência bacteriana e uma interrupção do tratamento por efeitos adversos.

No presente estudo, o tratamento teve como associação básica aminoglicosídeo-ofloxacina-clofazimina, variando o aminoglicosídeo, além de outras drogas, selecionadas pela sensibilidade ou uso limitado anterior. O tratamento quimioterápico com os regimes propostos neste trabalho, particularmente no grupo A, mostrou melhores resultados que os dos esquemas anteriores experimentados no Instituto. Contribuíram para isso, além da introdução de drogas mais potentes, a maior experiência e o amadurecimento da equipe na atenção ao paciente portador de TBMR.

O teste de sensibilidade, diferentemente do estudo de Porto Alegre, foi valorizado para definição dos grupos, bem como a indicação cirúrgica. O regime basicamente ambulatorial e auto-administrado também o distingue daquele trabalho.

Quanto aos resultados terapêuticos, o grupo A, mais semelhante ao regime usado no Hospital Partenon, teve uma eficácia de 67,6%, menor que a encontrada em Porto Alegre (82%). A efetividade, porém, foi semelhante, com 64 contra 66%, ao final do tratamento e de 61,5 e 63%, após 12 meses de observação, respectivamente. Naquele estudo, 4 (17,4%) pacientes foram a óbito com escarro positivo durante o tratamento contra 3 (7,7%) neste, durante a observação pós-tratamento. A taxa de abandono foi de 17%, em Porto Alegre, contra 5%, no estudo atual.

Assim, a apreciação comparativa dos dois estudos parece indicar inicialmente que o acréscimo da clofazimina e das outras drogas tem baixa contribuição à associação básica amicacina-ofloxacina. A maior eficácia encontrada naquele

estudo poderia ser relacionada ao regime de internação exclusiva contra um regime basicamente ambulatorial. Esta questão, entretanto, é discutível, considerando-se a semelhança na efetividade, tanto ao final como no controle após 12 meses, com menor taxa de mortalidade e de abandono no presente estudo, além do custo-benefício favorável ao regime ambulatorial.

A repetição do uso de *s* nos ainda sensíveis do grupo B mostrou um rendimento bem aquém do encontrado no grupo A, sugerindo a inutilidade em reutilizar esta droga em regimes alternativos, confirmando a observação do estudo retrospectivo de 1993, realizado no serviço<sup>(10)</sup>.

A alternativa cirúrgica, embora seja uma terapêutica auxiliar ao tratamento da TBMR, é restrita, pelo comprometimento pulmonar bilateral e de difícil aceitação pelos doentes. O número restrito de pacientes arrolados nesta série não permite extrair ensinamentos ou conclusões, além da preocupação com a taxa de mortalidade e da necessidade de realização de estudos cooperativos mais amplos, randomizados, com uma clara definição na seleção dos doentes, do momento e da técnica cirúrgica empregada.

Os efeitos adversos observados foram de pequena monta, em sua maioria bem suportados pelos pacientes ou de ocorrência tardia, de tal sorte que, mesmo quando foi preciso interromper a droga, o tratamento resultou em cura, demonstrando, tal como constatado no Sanatório Partenon, uma boa segurança das drogas alternativas. A monitorização clínica e laboratorial dos paraefeitos das drogas, entretanto, deve permanecer nos ensaios futuros para que se confirmem essas observações.

A realização de teste de sensibilidade, não valorizada adequadamente no estudo de Porto Alegre, discrimina melhor os pacientes a serem estudados, sendo de grande valia, talvez menos para definir drogas a serem acrescidas às associações alternativas básicas e mais para indicar o uso de esquemas de retratamento com drogas usuais normatizadas ou a introdução precoce de regimes alternativos.

A duração do tratamento quimioterápico de 12 meses parece ter sido adequada, embora na literatura internacional se venha recomendando o uso de 18 meses<sup>(37)</sup>. A observação dos pacientes após o tratamento, identificando os casos de recidiva, pode definir no futuro qual o melhor tempo de tratamento.

Comparados aos regimes usuais, os esquemas alternativos apresentam uma efetividade aquém do E-3 e bem menor que o E-1, sendo necessários novos ensaios terapêuticos, com uma quantidade maior de doentes e o aporte de novos fármacos para definir um regime alternativo viável para os portadores de TBMR no país.

## REFERÊNCIAS

1. Hijjar MA. Plano emergencial para o controle da tuberculose no Brasil. Pulmão RJ 1996;5:167-169.
2. Gerhardt Filho G, Hijjar MA. Aspectos epidemiológicos da tuberculose no Brasil. J Pneumol 1993;19:4-10.
3. Brasil. Ministério da Saúde: Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4ª ed. modificada/ revisada, 1995.
4. Diniz LS, Gerhardt G, Miranda JA, Manceau JN. Efetividade do tratamento da tuberculose em oito municípios de capitais brasileiras. Bol Pneumol Sanit 1995;3:6-18.
5. Henn LA, Espina CA, Ferreira RT. Avaliação da eficácia do esquema 3 - DNPS em 212 pacientes com tuberculose pulmonar. J Pneumol 1990; 16(Suppl 1):96-97.
6. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Alexandre Vranjac. Divisão de Tuberculose. Informações fornecidas via fax.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do programa nacional de controle da tuberculose na década de 80. Documento básico. Bol Pneumol Sanit 1993;nº especial:7-8.
8. Varelzdis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tuberc Lung Dis 1994;75:1-7.
9. Fiuzza de Melo FA, Afiune JB, Ribeiro LHG, De Felice EAA, Castelo A. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. J Pneumol 1996;22:3-8.
10. Fiuzza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento M, Pinto JA, Afiune JB. Tuberculose multirresistente. J Pneumol 1993;19:73-82.
11. Informacion sobre la resistencia inicial y adquirida a las drogas antituberculosas en América Latina. Bol Informativo de Colabat 1994;1:5-18.
12. Centers for Disease Control. Management of persons exposed to multi-drug-resistant tuberculosis. MMWR 1992;41(RR-11):61-71.
13. Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 2): S442-S446.
14. Simone PM, Dooley SW. The phenomenon of multidrug-resistant tuberculosis. In: Rossman MD, MacGregor RR. Tuberculosis: clinical management and new challenges. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995;291-311.
15. Brasil. Ministério da Saúde. PNCT/Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil. J Pneumol 1993;19:1-3.
16. Fiuzza de Melo FA, Seiscento M, Afiune JB, Ide Neto J, Noronha A. Tuberculose multirresistente no Brasil: uma definição operacional ou bacteriológica? J Pneumol 1996;22:1-2.
17. Dalcomo MP, Fiuzza de Melo FA, Afiune JB, Seiscento M, Noronha AML, Gerhard G. Esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente. Bol Pneumol Sanit 1996;2:26-34.
18. Seiscento M, Fiuzza de Melo FA. Tuberculose multirresistente. In: Veronesi R, Focaccia R, eds. Tratado de infectologia. São Paulo: Ed. Atheneu, 1996;954-957.
19. Picon PD, Rizzon CFC, Severo LC, Tarasconi JC. Tuberculose pulmonar: análise terapêutica de 62 casos crônicos. Rev Amrigs 1980;24: 36-38.
20. Ide Neto J, Medici LFR, Cestari Fº C et al. Evolução dos pacientes eliminadores crônicos de bacilos tratados no Instituto Clemente Ferreira. J Pneumol 1984;10(Suppl 1):255.
21. Kritski AL, Andrade GN, Souza NB et al. Disease among contacts of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients. Am Rev Respir Dis 1993;147:A-117.
22. Janini F, Pereira SD, Campos O et al. Fatores biopsicológicos e socioeconômicos no aparecimento e manutenção de tuberculosos eliminadores crônicos de bacilos. J Pneumol 1982;8(Suppl):133.

23. Ulanin C. Saúde mental em unidades básicas: valor da psicoterapia breve e da escala diagnóstica adaptativa operacionalizada como recursos auxiliares no tratamento e prognóstico da tuberculose pulmonar. São Paulo: Tese de Mestrado, Instituto de Psicologia da USP, 1986.
24. Ide Neto J. Projeto de implementação do serviço de assistência a pacientes com tuberculose crônica. Tuberculose pulmonar crônica: aspectos de um perfil assistencial. São Paulo: Texto datilografado, Arquivos do ICF-SES, 1986.
25. Fiuza de Melo FA, Cestari F<sup>o</sup> F. Novas drogas para tuberculose: são necessárias? Rev Paul Med 1989;107:119-121.
26. Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Pinto JA, Seiscento M, Gonçalves MJPR, Afiune JB. Investigação retrospectiva e prospectiva sobre pacientes portadores de tuberculose pulmonar, em particular sobre crônicos. São Paulo: Texto datilografado, Arquivos do ICF-SES, 1991.
27. Seiscento M, Ide Neto J, Fiuza de Melo FA, Noronha AML, Alves MF et al. Programa de assistência ao portador de tuberculose multirresistência do Instituto Clemente Ferreira. J Pneumol 1994;20(Suppl 3):211.
28. Canetti G, Fox W, Khomenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchilson DA, Rist N, Smelev NA. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bull WHO 1969;41:21.
29. Fiuza de Melo FA, Afiune JB. Drogas antituberculosas no Brasil: multirresistência. Ars Curandi 1992;25:51-58.
30. Seiscento M, Felice EAA, Noronha AML, Ide Neto J, Fiuza de Melo FA, Batista J, Afiune JB. Fatores de risco de multirresistência do *Mycobacterium tuberculosis* baseados na história clínica. J Pneumol 1994;20 (Suppl 3):122-123.
31. Pretet S, Lebeaut A, Parrot R et al. Combined chemotherapy including rifabutin or rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. Group for the study and treatment of resistant mycobacterial infection. Eur Respir J 1992;5:680-684.
32. Busillo CP, Lessnau KD, Sanjana V et al. Multidrug resistant mycobacterium in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1992;102:797-801.
33. Goble M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:27-32.
34. Simões NR, Cerqueira CM, Giudice M, Lemos ACM. Tuberculose crônica - estudo de 15 casos tratados com ciprofloxacina e amicacina. J Pneumol 1992;18(Suppl 1):22.
35. Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Seiscento M, Castelo A. Comparison of ofloxacin and norfloxacin for treating multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis 1995;76:89.
36. Comissão de terceira linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. J Pneumol 1995;21: 215-224.
37. Harkin TJ, Harris HW. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, eds. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Co., 1996;843-850.