



Resistência bacilar primária em tuberculose multidrogarresistente e fatores preditivos associados à cura, em um centro de referência da cidade de São Paulo

Marcia Telma Guimarães Savioli^{1,a}, Nelson Morrone^{2,b}, Ilka Santoro^{1,c}

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
 2. Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-0606-4967>
b. <http://orcid.org/0000-0002-5079-2320>
c. <http://orcid.org/0000-0002-9575-8361>

Submetido: 9 março 2018.
Aprovado: 12 agosto 2018.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar resistência transmitida ou primária entre casos de tuberculose multidrogarresistente e fatores preditivos associados à cura da tuberculose multidrogarresistente após o primeiro tratamento. **Método:** Estudo descritivo de uma coorte de 2006 a 2010, em uma unidade de referência em tuberculose no estado de São Paulo, Brasil. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos. Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para classificar resistência transmitida e adquirida. Resistência primária estendida por definição, neste estudo, abrange também casos inicialmente tratados com esquema padrão, porém sem sucesso terapêutico, e teste de sensibilidade colhido pré-tratamento demonstrou presença de resistência. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 156 doentes com tuberculose multidrogarresistente e suas respectivas amostras de escarro. Apenas 7% dos doentes eram positivos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tratamento prévio aconteceu em 95% da amostra. A taxa de cura após o primeiro tratamento foi de 54%. A mediana do tempo de conversão bacteriológica dos que se curaram foi de um mês. Dos 156 doentes, 100 (64%) e 56 (36%) foram classificados como resistência adquirida e resistência transmitida, respectivamente. Pela regressão logística, os doentes que se apresentaram com tuberculose multidrogarresistente primária (razão de chance — RC = 6,29), sem comorbidade (RC = 3,37) e com maior peso inicial (RC = 1,04) foram associados ao desfecho cura ao final do primeiro tratamento. **Conclusão:** A detecção precoce da resistência bacilar e o tratamento adequado favorecem a cura. Dessa forma, é indispensável conhecer com exatidão a taxa de resistência primária evitando o uso de tratamentos inadequados, a ampliação da resistência bacilar e a sua transmissão.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Resistência a medicamentos; Resultado do tratamento.

INTRODUÇÃO

O aparecimento de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) no mundo tornou-se problema de saúde pública. Portanto, os ajustamentos estratégicos para elevar a taxa de cura e as medidas para evitar a disseminação da doença devem ser adotados rapidamente.⁽¹⁾

A multirresistência bacilar é um fenômeno biológico que pode ser considerado iatrogênico e multifatorial, visto que a exposição de *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos durante o período de tratamento da doença provoca pressão seletiva, que favorece a permanência de linhagens bacilares resistentes.⁽²⁾

Fatores que contribuem para a existência da resistência bacilar são programas de controle da tuberculose deficientes, difícil acesso ao sistema, falta ou atraso do diagnóstico, falta de adesão ao tratamento, baixa porcentagem de cura, que leva à persistente transmissão, e aumento dos indivíduos com infecção latente (ILT) com bacilo resistente, os quais poderão vir a adoecer.⁽¹⁾

A resistência aos fármacos é classificada em: resistência natural, que surge no processo de multiplicação do

bacilo; resistência primária, em pacientes nunca tratados para tuberculose, infectados por bacilos previamente resistentes; e, finalmente, resistência adquirida por pacientes com tuberculose inicialmente sensível, os quais se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos.⁽³⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015 relatou que o teste de sensibilidade (TS) para diagnóstico de resistência bacilar foi realizado em apenas 58% dos doentes previamente tratados de tuberculose e em 12% dos casos novos, perdendo-se a possibilidade de obter diagnóstico precoce da resistência.⁽⁴⁾ Em 2012, a instituição já havia estimado que 3,7% dos casos novos e 20% dos previamente tratados para tuberculose no mundo eram casos TB-MDR. Em algumas regiões, essa proporção foi ainda maior.^(5,6)

No Brasil, é formalmente recomendado realizar cultura e TS fenotípico para todos os casos de retratamento, porém nem sempre essa norma é cumprida.⁽⁷⁾ Assim, a magnitude do problema não é totalmente conhecida, o que torna difícil a avaliação real da situação.^(3,7) Mesmo

Endereço para correspondência:

Marcia Telma Guimarães Savioli. Av. Estácio de Sá, 1.586, Granja Viana 2, CEP 06076-005, Cotia, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 3722-3211/98313-0120. E-mail: mtgs@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

sabendo que nenhum TS fenotípico é completamente acurado,⁽⁸⁾ é indiscutível sua importância.⁽⁹⁾

A complexidade desses doentes associada à dificuldade do manejo, ambas agravadas pela associação da coinfeção tuberculose e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) — que no Brasil em 2013 foi de 10,4% —,⁽⁷⁾ torna esse processo um enorme desafio. O conhecimento das características e peculiaridades dos doentes com TB-MDR, em determinadas regiões do país, constitui uma base de dados importante para a elaboração de novas medidas de controle, diagnóstico e propostas terapêuticas.

São Paulo é o segundo estado da federação brasileira em número de casos de TB-MDR. No período do estudo, de 2006 a 2010, notificaram-se 453 casos, dos quais 190 (42%) foram matriculados e tratados no Instituto Clemente Ferreira, que é um centro de referência ambulatorial para TB-MDR da Secretaria de Estado da Saúde da cidade de São Paulo.^(10,11)

Este estudo teve por objetivo identificar resistência primária estendida entre casos de TB-MDR e fatores preditivos, entre variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, associados à cura da TB-MDR após o primeiro tratamento.

MÉTODOS

População de estudo

No Instituto Clemente Ferreira, 190 pacientes foram diagnosticados por TS fenotípicos e, de acordo com a definição da OMS,⁽¹²⁾ como portadores de TB-MDR aqueles com resistência à isoniazida e rifampicina, no período de 2 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2010.

Este projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e conduzido de acordo com os princípios éticos presentes na Declaração de Helsinque.

Crítérios de inclusão

- idade igual ou superior a 18 anos;
- ambos os sexos;
- diagnóstico de TB-MDR pelo critério da OMS;⁽¹²⁾
- estar em tratamento para TB-MDR no Instituto Clemente Ferreira.

Crítérios de exclusão

- resistência inicial à quinolona e/ou resistência inicial a um fármaco injetável de segunda linha;
- uso prévio de quinolona para tratamento de tuberculose.

Protocolo do estudo

Estudo descritivo de uma coorte aninhada em um banco de dados estruturado para acompanhamento de doentes adultos, portadores de TB-MDR.

Na avaliação do prontuário médico, foram anotadas:

- variáveis demográficas, como sexo, idade no momento do TS fenotípico positivo para TB-MDR, idade do início da doença tuberculosa, presença de hospitalização;

- variáveis sociais, como privação de liberdade, em situação de rua;
- história clínica, como intervalo de tempo entre a data do primeiro episódio de tuberculose supostamente droga sensível e o surgimento da TB-MDR (primeiro episódio TB/TB-TBMDR), número de tratamentos prévios, número de tratamentos prévios com fármacos de primeira linha e outros esquemas de tratamento, tempo de negatificação da cultura, contatos com tuberculose (sensível ou resistente), resistência primária e resistência adquirida.

Em relação aos dados clínicos, foram anotados peso inicial, presença de comorbidades referidas no prontuário médico (HIV, diabetes mellitus e hepatopatia), alterações observadas em radiografia de tórax (lesão pulmonar e cavidade, uni ou bilaterais), além de também os resultados das diversas culturas de cada doente, seus TS fenotípicos e a identificação da micobactéria por método fenotípico ou molecular, durante todo o tempo de acompanhamento, sem periodicidade preestabelecida. Os TS fenotípicos foram feitos no sistema automatizado Bactec MGIT Sire kit (SAT/Sire), e, para os fármacos de segunda linha, aplicou-se a metodologia de determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A não realização de TS para fármacos de segunda linha concomitantemente com os de primeira linha foi ocasional.

Os TS fenotípicos ocorreram no laboratório de microbiologia do Instituto Clemente Ferreira e no Instituto Adolfo Lutz, ambos de referência e mantidos sob rigoroso controle de qualidade.

Ao final do primeiro tratamento de TB-MDR, isto é, 18 meses, foram avaliados os eventos do desfecho inicial: abandono, falência, cura e óbito, segundo definições da OMS⁽¹³⁾ e do Ministério da Saúde.⁽³⁾ Após observar os registros em prontuário médico, a resistência bacilar foi categorizada em:

- resistência primária estendida: definida em nosso estudo como a constatada em três situações distintas: doentes nunca tratados para tuberculose; indivíduos tratados por menos de 30 dias,⁽³⁾ e aqueles nunca tratados para tuberculose que iniciaram o primeiro tratamento com fármacos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), porém com evolução clínica, radiológica e microbiológica insatisfatória e com posterior confirmação de padrão TB-MDR, em cultura de escarro colhida antes de começar o tratamento;^(8,14)
- resistência adquirida: definida em doentes com tuberculose inicialmente droga sensível que se tornaram resistentes após a exposição aos fármacos.^(3,12)

O esquema de tratamento para TB-MDR foi o preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), do Ministério da Saúde, para o período do estudo.⁽³⁾

Análise estatística

No tocante à amostra de conveniência, as variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta

e relativa (porcentagens) e as variáveis numéricas em médias, desvios padrão (DP), medianas e intervalo interquartilico.

Para a análise das características demográficas, clínicas e radiológicas, foram usados o teste χ^2 e o teste exato de Fisher, ou o teste ANOVA One-Way, com pós-teste de Bonferroni, e o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Mann-Whitney, na dependência da natureza da distribuição da variável.

Análise univariada de regressão logística foi aplicada para conhecer a associação dos fatores que favoreceram a cura entre as variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, e as que apresentaram $p < 0,10$ foram selecionadas para testar o modelo de regressão logística múltipla, pelo método Stepwise.

Foi considerado o valor de 5% para rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes, e utilizou-se para os cálculos estatísticos o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19.0.

RESULTADOS

No período de 2006 a 2010, no Instituto Clemente Ferreira, foram isoladas por meio de TS fenotípico 531 amostras de escarro com presença de bacilos resistentes à rifamicina e isoniazida, provenientes de 190 doentes.

Foram excluídos nove doentes (12 amostras), por transferência de unidade de saúde; nove doentes (25 amostras), por uso prévio de droga injetável de segunda linha; e 16 doentes (34 amostras), por TS fenotípico com padrão TB pré-XDR, isto é, resistência bacilar in vitro à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência à quinolona ou a uma droga injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina),⁽¹⁵⁾ e com padrão tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), definida como resistência bacilar in vitro à rifampicina e isoniazida associada à resistência às duas drogas, à quinolona e a uma droga injetável de segunda linha.⁽¹²⁾

Portanto, foram elegíveis para o estudo 156 doentes e suas respectivas amostras de escarro (Figura 1).

Nessa coorte, composta de doentes portadores de TB-MDR, a média de idade foi de 39,5 anos (DP \pm 12,5), sendo a maioria do sexo masculino (60%), e o peso médio basal foi de 57,2 kg (DP \pm 11,8). Relatou-se o primeiro diagnóstico de tuberculose com média de idade de 35,8 anos (DP \pm 13,2). A hospitalização por tuberculose foi apontada por 1/3 dos doentes. Apenas 11 indivíduos (7%) foram privados de liberdade em algum momento de sua doença, e seis (4%) estavam em situação de rua (Tabela 1). Apenas 6% dos doentes eram virgens de tratamento.

A Tabela 1 apresenta a mediana do número de tratamentos prévios com drogas de primeira linha. Ainda, foram descritos o tempo mediano de evolução do primeiro episódio de tuberculose até diagnóstico de TB-MDR e o tempo para negatização da cultura de escarro nos doentes que obtiveram cura.

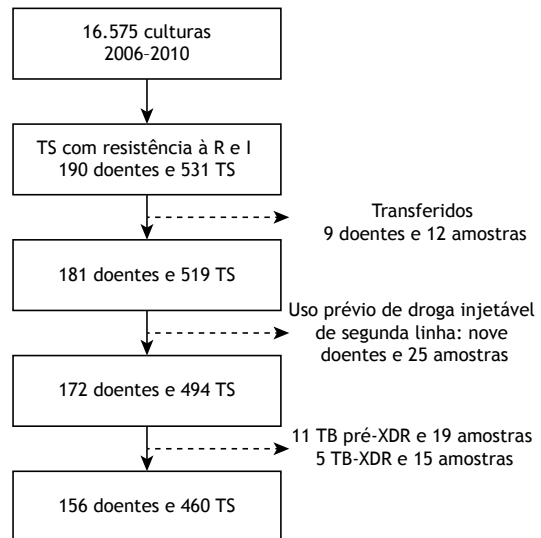


Figura 1. Fluxograma da amostra de estudo sobre tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR). TS: teste de sensibilidade; TB pré-XDR: tuberculose pré-extensivamente drogarresistente; TB-XDR: tuberculose extensivamente drogarresistente.

A maioria dos doentes (72%) negou contato prévio com sujeitos portadores de tuberculose. Por outro lado, 19 (12%) confirmaram contato com doente portador de tuberculose droga sensível, enquanto 25 (16%) mencionaram contato com portador de TB-MDR.

Dos 156 doentes, 100 (64%) e 56 (36%) foram classificados como resistência adquirida e resistência primária, respectivamente. (Tabela 1)

Uma proporção maior de doentes sem cavidade pulmonar foi associada ao evento cura, enquanto nos eventos abandono e falência houve maior associação com a presença de cavidade pulmonar (uni ou bilateral) ($p = 0,008$). A presença de lesão parenquimatosa unilateral foi associada ao evento cura ($p = 0,040$) (Tabela 2).

O evento cura foi associado aos doentes virgens de tratamento, enquanto os eventos negativos (falência e abandono), a doentes com tratamento prévio ($p < 0,001$) (Figura 2).

Entre os indivíduos que se curaram, 56% eram portadores de resistência primária, e 79% dos indivíduos do grupo falência e 86% do grupo abandono, portadores de resistência adquirida ($p < 0,001$).

Análise múltipla foi utilizada para avaliar a associação dos fatores que favoreceram o evento cura ajustados para prováveis variáveis confundidoras. Assim, após o ajuste do modelo para tempo entre a data do primeiro episódio de tuberculose supostamente droga sensível e o surgimento da TB-MDR (primeiro episódio tuberculose/TB-TBMDR) e ausência de cavidade bilateral, os doentes que se apresentaram com maior peso inicial (razão de chance — RC = 1,04), sem comorbidade (RC = 3,37) e com TB-MDR primária (RC = 6,29) foram

Tabela 1. Características demográficas dos 156 doentes portadores de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) incluídos no estudo.

Variável	
Idade (anos) média ± DP	39,5 ± 12,5
Idade de início da tísica (anos) média ± DP	35,8 ± 13,2
Masculino n (%)	94 (60)
Peso (kg)	57,2 ± 11,8
Hospitalização n (%)	50 (32)
Privado de liberdade n (%)	11 (7)
Em situação de rua n (%)	06 (4)
T. TB droga sensível – TB-MDR (anos) Md [IQR]	1,0 [0,5 - 2,5]
Tratamentos prévios	
Número de tratamentos Md [IQR]	2,0 [1 - 3]
n (%) de esquema prévio com drogas de primeira linha	
Virgem de tratamento	09 (06)
1	53 (34)
2	49 (31)
3 ou mais	45 (29)
Tempo para negatificação (meses) Md [IQR]	1 [1 - 2]
Contato com TB n (%)	
Sem contato	112 (72)
Contato TB droga sensível	19 (12)
Contato com TB-MDR	25 (16)
Resistência n (%)	
Adquirida	100 (64)
Primária	56 (36)

DP: desvio padrão; n: número; T.: tempo; TB: tuberculose; Md: mediana; IQR: intervalo interquartilício.

Tabela 2. Características clínicas e radiológicas dos doentes em relação aos eventos no desfecho inicial.

Variáveis n = 156	Desfecho inicial					Total n (%)
	A (23)	F (37)	C (85)	O (11)	P	
Tratamentos prévios n (%)	23 (96)	37 (100)	77 (91)	10 (91)	0,25§	146 (94%)
Número de tratamentos Md [IQR]	3 [2-3]	3 [2-3]	1 [1-2]	2 [1-3]	< 0,001¥	2 [1-3]
Contato TB n (%)					0,64§	
Sem contato	18 (78)	29 (78)	56 (66)	9 (82)		112 (72)
TB droga sensível	01 (4)	04 (11)	13 (15)	1 (9)		19 (12)
TB-MDR	04 (18)	04 (11)	16 (19)	1 (9)		25 (16)
Lesão parenquimatosa					0,040	
Unilateral	02 (9)	04 (11)	25 (30)	03 (30)		34 (22)
Bilateral	21 (91)	33 (89)	59 (70)	07 (70)		120 (78)
Cavidade					0,008	
Ausente	00 (0)	01 (03)	15 (18)	03 (30)		19 (12)
Unilateral	11 (50)	15 (40)	45 (54)	04 (40)		75 (49)
Bilateral	11 (50)	21 (57)	24 (28)	03 (30)		59 (39)
Comorbidades	11 (50)	13 (35)	23 (28)	10 (91)	< 0,001	57 (37)
Diabetes mellitus	02 (9)	04 (11)	13 (16)	01 (9)	0,77	20 (13)
Hepatite	02 (9)	01 (3)	03 (4)	01 (9)	0,59	07 (5)
HIV	04 (19)	03 (9)	00 (0)	03 (37)	< 0,001	10 (7)

n: número de doentes; Md: mediana; TB: tuberculose; TB-MDR: tuberculose multidrogarresistente; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida; A: abandono; F: falência; C: cura; O: óbito; §: teste χ^2 (complementado pela partição do teste); ¥: teste de Kruskal-Wallis.

associados com cura ao final do primeiro tratamento para TB-MDR (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Em quatro anos de estudo no Instituto Clemente Ferreira, foram realizadas 16.575 culturas de escarro para *Mycobacterium tuberculosis*, das quais apenas

3,2% demonstraram resistência ao binômio rifampicina-isoniazida, valor inferior em relação a determinadas regiões do mundo.^(5,16)

A amostra de 156 doentes portadores de TB-MDR foi composta principalmente de pacientes do sexo masculino, com média de idade em torno de 39 anos.

Nos grupos de doentes em situação especial como os que necessitaram de hospitalização, quer fosse pela gravidade da doença, quer fosse por sua condição social, os que foram privados de liberdade^(17,18) em algum período da doença e os que viviam em situação de rua foram a minoria, mas elevam a complexidade da conduta tanto do ponto de vista clínico como social. São grupos que requerem atenção especial, pois estão expostos à localidade de alta incidência de tuberculose, com mais chance de reinfecção exógena, isto é, resistência primária, o que pode exigir medidas estratégicas específicas.^(19,20)

O tempo, em mediana, entre o primeiro diagnóstico de tuberculose e a confirmação de resistência compatível com a definição de TB-MDR foi de um ano, gerando a possibilidade de utilizar inúmeros tratamentos com drogas de primeira linha,⁽²¹⁾ perpetuando a transmissão de bacilo droga sensível e/ou droga resistente. Esse cenário corrobora para identificar as fragilidades do programa de controle da tuberculose e do manejo de eventos desfavoráveis pós-tratamento.⁽²²⁾

Apenas 1/3 relatou contato com tuberculose, e não foi obrigatoriamente com doentes portadores

de TB-MDR, porém houve predomínio de relato de contato com TB-MDR. Esses achados mantêm-se semelhantes ao longo do tempo na instituição onde estudo prévio foi executado por Melo et al.⁽²³⁾ Em 89% dos doentes deste estudo, a negatificação ocorreu em até seis meses. Esse resultado sugere o benefício de criar critérios para diagnóstico precoce da falência de tratamento, evitando assim a manutenção de um esquema inadequado e conseqüente ampliação da resistência bacilar.⁽²⁴⁾

Foi surpreendente encontrarmos a proporção de 36% de TB-MDR primária nessa amostra, uma vez que, no Brasil, a taxa desse descritor é muito baixa, com valores em torno de 4%.^(3,11,23,25-27) Vale lembrar que muitos pacientes com resistência procediam de outros serviços e foram posteriormente atendidos no centro de referência apontado aqui, o que caracteriza que a porcentagem da população geral é menor que a averiguado na amostra.

A referida taxa de resistência primária, de 4%, foi fundamentada na definição clássica,^(3,8) a mais aplicada, porém pode subestimar sua presença,^(8,14,28) pois TS não é universalmente oferecido antes de iniciar-se o primeiro esquema terapêutico para tuberculose.^(26,29)

Assim, a definição aplicada neste estudo foi a de resistência primária estendida, em que se acrescentaram ao grupo da definição clássica os casos de doentes nunca tratados por tuberculose, mas que começaram o primeiro tratamento com esquema tríplice ou esquema básico, como orienta a norma do PNCT, do Ministério da Saúde, supondo-se portadores de tuberculose por bacilos sensíveis às drogas de primeira linha, porém com evolução clínica, radiológica e microbiológica insatisfatória que não curaram e com posterior confirmação da resistência bacilar compatível com padrão TB-MDR, por meio de TS fenotípico, em amostra colhida antes do início do tratamento.^(8,14,30-32)

Essa definição estendida só pôde ser proposta porque na instituição onde ocorreu este estudo, antes de iniciar qualquer modalidade de tratamento, a cultura para *Mycobacterium tuberculosis* em escarro e TS fenotípico⁽³³⁾ para fármacos de primeira linha foi realizada de rotina para todos os doentes matriculados, e, caso se confirmasse a presença de TB-MDR, era feito o TS para fármacos de segunda linha.

Seguindo essa orientação do PNCT, apenas oito doentes (5%) negaram uso de tratamento prévio com fármacos antituberculose. Nesse cenário, possivelmente, existiram doentes que poderiam ser casos de

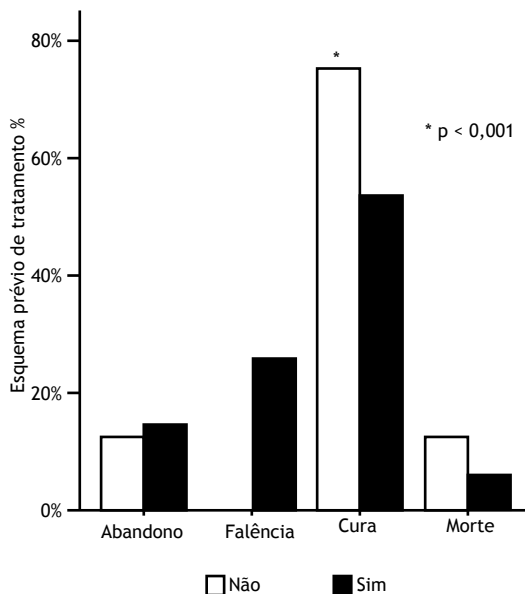


Figura 2. Associação do número de tratamentos prévios dos doentes com tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR) com drogas de primeira linha em relação aos eventos do desfecho inicial: teste de χ^2 acrescido do teste de partição do χ^2 . *: significância.

Tabela 3. Fatores de risco associados à cura, após 18 meses de tratamento, para os 156 doentes portadores de tuberculose multidrogarresistente (TB-MDR): -2-Log-likelihood 138.271.

Variável	Razão de chance (RC)	IC95%	P
Peso inicial	1,04	0,99-1,08	0,072
T. TB droga sensível - TBMDR	1,03	0,89-1,18	0,716
Sem comorbidade	3,37	1,41-8,09	0,006
Sem cavidade bilateral	2,60	1,14-5,91	0,023
TB-MDR primária	6,29	2,35-16,79	< 0,001

T. tempo; TB: tuberculose; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

TB-MDR primária não diagnosticada. Infelizmente, a manutenção dessa recomendação, a nosso ver, leva ao atraso do diagnóstico da resistência bacilar e à utilização de esquema de tratamento inadequado, o que pode facilitar a ampliação da resistência e, conseqüentemente, o agravamento das condições clínicas, além da manutenção da transmissão de bacilos multidrogarresistentes.^(26,30,34,35)

Nesse mesmo sentido, Günther et al., em estudo desenvolvido em 16 países europeus, também relataram taxa elevada de TB-MDR, provavelmente por transmissão de bacilo multidrogarresistente, pois 52,4% dos doentes não haviam realizado tratamento prévio.⁽³³⁾

No Brasil, em estudo realizado no estado do Espírito Santo, a taxa de resistência primária foi de 19,3%.⁽³⁶⁾ Com recurso de método molecular, semelhante situação ocorreu em uma pesquisa feita em São Paulo em doentes portadores de HIV⁽³⁷⁾ e no estado de Minas Gerais. Dantas et al. relataram casos de TB-MDR por transmissão primária em 20 a 30% dos doentes.⁽²⁸⁾

Essa variabilidade deve-se também ao fato da existência de diferentes ferramentas para definir o mesmo parâmetro. Portanto, associar métodos de genotipagem de *Mycobacterium tuberculosis* torna possível explorar a transmissão dinâmica do bacilo, além da diferenciação da doença por reinfeção exógena ou por reativação endógena.^(33,36,38)

A utilização ampla do teste molecular rápido (Xpert RIF/MTB) como primeira abordagem do doente deverá colaborar para o diagnóstico rápido e a conduta adequada da resistência bacilar.

É de suma importância a diferenciação entre resistência primária e resistência adquirida, pois podem haver implicações na estratégia programática no controle da transmissão do bacilo multidrogarresistente.

Também, faz-se indispensável realizar TS fenotípico para todos os casos de tuberculose previamente ao tratamento, porque sem ele se tornam impossíveis uma avaliação e medidas adequadas e precisas para controle de transmissão. Essa caracterização pode servir de indicador de eficiência do programa de controle da tuberculose, auxiliando nos ajustes e no desenvolvimento de ferramentas para controle da TB-MDR.^(32,34)

Finalizando, na análise múltipla, após ajuste para variáveis confundidoras, foi observado que os doentes

portadores de TB-MDR com resistência primária, sem comorbidades e com maior peso inicial eram aqueles com maior chance de cura após o tratamento inicial de 18 meses. A regressão logística confirmou o esperado na clínica diária. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado em doentes com boas condições clínicas favorecem o evento cura.^(21,38,39)

O esquema de tratamento para TB-MDR no Brasil é padronizado pelo PNCT, sendo composto, no período deste estudo, de cinco fármacos, totalizando 18 a 24 meses, conforme tempo de negativação da cultura e avaliação clínica radiológica. Nos primeiros seis meses, são ministrados amicacina, levofloxacina ou ofloxacina, etambutol, terizidona e pirazinamida, e nos 12 meses seguintes, ofloxacina ou levofloxacina, etambutol e terizidona.⁽⁶⁾ Em algumas situações, um esquema alternativo para TB-MDR foi utilizado e composto de três ou quatro fármacos de primeira linha e de segunda linha (todos incluíam ofloxacina), ou, como já dito, com drogas de primeira linha. Houve modificação desse esquema em 2017. Atualmente, o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde para o Brasil é outro, conforme norma informativa do órgão.⁽⁴⁰⁾

Como limitações do estudo, pode-se citar o fato de ele ser retrospectivo e ter sido realizado em um único centro, onde as informações foram retiradas dos prontuários de doentes atendidos por diferentes médicos e com informações fornecidas pelo próprio doente, porém todas as informações relevantes foram pontuadas em um relatório estruturado, previamente estabelecido, no sentido de minimizar os possíveis vieses. Além disso, mesmo que ocasionalmente, não foi realizado TS fenotípico para os fármacos de primeira linha nem para os de segunda concomitantemente para todos os doentes no início do tratamento de TB-MDR, o que poderia implicar mais precisão da taxa de resistência primária.

Estudos com delineamento prospectivos com TS fenotípicos e genotípicos deverão acrescentar informações mais precisas a este estudo.

Conclui-se que a resistência primária entre casos de TB-MDR foi mais elevada e que os fatores preditivos associados à cura da patologia após o primeiro tratamento foram: presença de TB-MDR primária, ausência de cavidade bilateral e falta de comorbidade após o ajuste para peso inicial do doente e tempo entre tuberculose droga sensível e diagnóstico de TB-MDR.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. van Deun A, Barrera L, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3501-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01209-09>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde; 2011.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2014.
6. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2013.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
8. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.

9. Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(1):24-42. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0221>
10. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose. Rio de Janeiro: CRHF-SVS-MS, 2013.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância da TB-MDR do Ministério da Saúde. Banco de dados da VE TBMR [Internet]. Rio de Janeiro: Centro de Referência Hélio Fraga; 2007 [acessado em 14 maio 2014]. Disponível em: <http://tbmr.ensp.fiocruz.br/tbmr/Login>
12. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2009.
13. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2014.
14. van Rie A, Warren R, Richardson M, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, et al. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet*. 2000;356(9223):22-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02429-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02429-6)
15. Klopper M, Warren RM, Hayes C, Gey van Pittius NC, Streicher EM, Müller B, et al. Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):449-55. <https://doi.org/10.3201/EID1903.120246>
16. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) up to date. Geneva: World Health Organization; 2014.
17. Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee MJ, Blumberg HM. Acquired Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):992-1001. <https://doi.org/10.3201/eid2106.141873>
18. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010;7(12):e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>
19. Bauer J, Yang Z, Poulsen S, Andersen AB. Results from 5 years of nationwide DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in a country with a low incidence of *M. tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*. 1998;36(1):305-8.
20. Bollela VR, Puga FG, Moya MJ, Andrea M, Oliveira ML. A Decade Trend of Multidrug Resistant Tuberculosis in Sao Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:77. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658077>
21. Shin SS, Keshavjee S, Gelmanova IY, Atwood S, Franke MF, Mishustin SP, et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):426-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1768OC>
22. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyiska E, Koleva A, et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009-2010. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(2):131-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.03.005>
23. Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EA, Spada DT, Antelmo AN, et al. [Epidemiological features of multidrug-resistant tuberculosis in a reference service in Sao Paulo city]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(1):27-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000100005>
24. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160-70. <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
25. Matos ED, Lemos AC, Bittencourt C, Mesquita CL. Anti-tuberculosis drug resistance in strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients in a tertiary hospital in Bahia. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(3):331-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000300007>
26. Silva Garrido M, Ramasawmy R, Perez-Porcuna TM, Zaranza E, Chrusciak Talhari A, Martinez-Espinosa FE, et al. Primary drug resistance among pulmonary treatment-naive tuberculosis patients in Amazonas State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):559-63. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0191>
27. Souza MB, Antunes CM, Garcia GF. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* at a referral center for infectious diseases in the state of Minas Gerais, Brazil: sensitivity profile and related risk factors. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):430-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000500010>
28. Dantas NG, Suffys PN, Carvalho W da S, Gomes HM, de Almeida IN, de Assis LJ, et al. Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Minas Gerais State, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2015;15:306. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1057-y>
29. Centers for Disease Control and Prevention. Primary multidrug-resistant tuberculosis—Ivanovo Oblast, Russia, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(30):661-4.
30. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):123-34.
31. Odone A, Calderon R, Becerra MC, Zhang Z, Contreras CC, Yataco R, et al. Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146642>
32. World Health Organization. Drug resistance among new cases is used to evaluate recent transmission reference Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization; 2008.
33. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):409-16. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2103.141343>
34. Wang SF, Zhou Y, Pang Y, Zheng HW, Zhao YL. Prevalence and Risk Factors of Primary Drug-Resistant Tuberculosis in China. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(2):91-8. <https://doi.org/10.3967/bes2016.010>
35. Ramalho DMP, Miranda PFC, Andrade MK, Brígido T, Dalcomo MP, Mesquita E, et al. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17:571. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2669-1>
36. Vieira R, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel E. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(1):56-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2007000100007>
37. Ferrazoli L, Palaci M, Marques LR, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(1):18-25.
38. Yang C, Gao Q. Recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in China: the implication of molecular epidemiology for tuberculosis Control. *Front Med*. 2018;12(1):76-83. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0609-5>
39. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)9573-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)9573-1)
40. Rabahi MF, Silva Júnior JLR, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):472-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>