

RESISTÊNCIA PÓS-PRIMÁRIA DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ÀS DROGAS ANTITUBERCULOSAS SEGUNDO OS ANTECEDENTES TERAPÊUTICOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE SÃO PAULO*

Fernando A. Fiuza de Melo¹, Cristina B. Penteadó², Elisabete Aparecida de Almeida³,
Delurce Tadeu Araujo Spada⁴, Manoel Armando Azevedo dos Santos⁵

Resumo

Foi revisito o perfil da resistência pós-primária (RPP) do *Mycobacterium tuberculosis* isolado do escarro de 349 pacientes portadores de tuberculose pulmonar, matriculados para retratamento em uma Unidade de Referência na Cidade de São Paulo, em 1995, 1996 e 1997. Os pacientes foram classificados, de acordo com a história de tratamento anterior constante nos prontuários, como RA (retorno após abandono), RC (recidiva após a cura), F1 (falência ao esquema inicial ou ao retratamento, reforçado ou não com droga adicional) e MR (falência ao esquema de segunda linha). A sensibilidade aos antimicrobianos foi obtida pelo métodos das proporções, por repique, após primo cultivo em meio de Lowenstein Jensen. O perfil da RPP mostrou a taxa total de 69%, 38% para os RA, 41% para os RC, 79% para os F1 e 100% para os MR. A RPP para um antimicrobiano foi de 15% e a dois ou mais foi de 54%. Considerando somente os RA e os RC, a RPP foi de 39% para o total, 29% para um fármaco, 10% para dois ou mais e 6% para a dupla rifampicina e isoniazida. A resistência do etambutol foi de 2% para os RA e RC, 9% para os F1 e 47% para os MR.

Palavras-chave: Tuberculose, resistência

Summary

The *Mycobacterium tuberculosis* post primary resistance (PPR) profili was restudy from 349 stool samples of pulmonary tuberculosis patients, during the retreatment action at Tuberculosis Reference Unity of São Paulo City – Brazil, during 1995, 1996, and 1997 years, with was classified according the previous therapeutic action in: RA, including the patient returning with active tuberculosis after treatment ab andonment; RC, patients with tuberculosis receding after cure of initial treatment; F!, patients with first line of treatment failure, and MR second line of treatment failure. The sensitivity test was done after *M. tuberculosis* isolation at Lowesinstein Jensen Medium. The PPR profile show a global result of 69%, 38% RA. 41% RC, 79% F1, and 100% MR. The PPR just for one drug was 15%, and for two or more 54%. If just for RA and RC patients, the PPR was evaluated at 39% resistance level, 29% for two or more drugs. The rifampin and isoniazid cuple showed 6% resistance, and 2% just for ethambutol.

Key word: Tuberculosis, resistance

Artigo recebido em 13/11/02 e aprovado em 22/11/02

* O presente trabalho que foi tema da Dissertação de Mestrado de Cristina B. Penteadó, aprovada no ICB-II-USP-SP, foi desenvolvido no Instituto Clemente Ferreira-Secretaria de Estado da Saúde-SP, em colaboração com o Instituto de Ciências Biomédicas II-Laboratório de Micobactérias-USP-SP.

.1- Médico do ICF-SP. Médico do Serv. de Doenças do Aparelho Respiratório do HSPE-SP; 2- Veterinária, mestranda do ICB II – Lab. de Micobactéria – USP; 3- Biomédica do Lab. de Micobactérias do ICF-SP; 4- Farmacêutica do Lab. de Micobactérias do ICF-SP; 5- Professor Responsável pelo Lab. de Micobactérias do ICB II – USP-SP

Introdução

A emergência de cepas resistentes do *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente as multirresistentes à rifampicina (R) e à isoniazida (H), vêm preocupando o mundo e o país, suscitando a necessidade de um monitoramento sistemático^(1,2,3,4).

No Brasil, a atenção com formas resistentes é antiga e o Ministério da Saúde (MS) sempre reservou esquemas alternativos para os pacientes que apresentam falência com o tratamento inicial de primeira linha⁽⁵⁾. Esta preocupação ocorreu quando da reorganização do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, em 1979, ocasião em que foram introduzidos no país a R e o esquema de curta duração⁽⁶⁾. Para os pacientes sem tratamento anterior a indicação foi o Esquema-1 (E-1), associando R (rifampicina) e H (isoniazida) por seis meses e pirazinamida (Z) nos dois meses iniciais. O retratamento com o mesmo E-1, foi preconizado para os que apresentassem recidiva ou doença ativa após abandono ou irregularidade, acrescido do etambutol (E) por seis meses na revisão de 1995. Para aqueles com falência ao E-1 ou ao retratamento, a norma estabelecia um esquema de reserva ou segunda linha, o Esquema-3 (E-3), com uso de estreptomina (S) e Z por três meses, E e etionamida (Et) por doze meses^(6,7).

Seguindo uma tradição da luta contra a tuberculose (TB) no país⁽⁵⁾, em julho de 1992, uma reunião de peritos do MS, estabeleceu, para facilitar as indicações operacionais normativas, uma classificação dos pacientes com base nos antecedentes terapêuticos⁸. Classificou como VT (virgens de tratamento), os pacientes sem tratamento anterior ou tratados com esquemas anteriores à introdução da R, com indicação do E-1; como RC (recidiva após cura), os que adoecessem depois de curados com o E-1; como RA (retorno após abandono), os que retornassem com doença ativa depois de interromper após o primeiro mês o E-1, com indicação do E-1R (retratamento com E1 reforçado com E); como F1 (falência ao E-1), os falidos ao esquema inicial ou ao retratamento com este esquema, com indicação do E-3; e, como MR (multirresistentes), os falidos com o esquema de reserva, com indicação de esquemas com drogas alternativas⁽⁸⁾.

De certa forma, esta classificação responde à baixa oferta de Testes de Sensibilidade (TS) no país, realizados apenas por Laboratórios Centrais (LACENS), não presente em todos os estados, muitos deles limitando os

exames a casos com problemas terapêuticos mais complicados. Tal carência, dificulta o estabelecimento de esquemas associando drogas de acordo com o perfil de resistência, além de complicar a avaliação da resistência no país, dificultando o monitoramento sistemático da resistência primária (RP) e da pós-primária (RPP) ou adquirida.

Quanto a esta última, os estudos com base em exames dos LACENS, apresentam dificuldades para relacionar os resultados à história clínica dos pacientes presentes nos prontuários de várias e distantes unidades de saúde, não discriminando a RPP aos diferentes momentos dos antecedentes terapêuticos. Assim, estudos em unidades mais complexas, como o Instituto Clemente Ferreira na cidade de São Paulo (ICF-SP), referência ambulatorial que realiza rotineiramente testes de sensibilidade para todos os pacientes com TB pulmonar e cultura positiva, embora com demanda viciada, acabam por constituir um dos poucos controles possíveis, indicativos das características e tendências do perfil da RP ou da RPP.

Foi este o contexto que justificou o presente trabalho.

Objetivos

Estudar o perfil da RPP do *M. tuberculosis* recuperado no escarro de portadores de TB pulmonar tratada, total ou parcialmente, uma ou mais vezes, estratificada segundo os antecedentes terapêuticos dos pacientes.

Material e métodos

Estudo retrospectivo e linear do perfil de resistência do *M. tuberculosis* às principais drogas antituberculosas usuais no país (R,H,S,E), em pacientes portadores de TB pulmonar com história clínica de tratamento anterior por mais de um mês, matriculados ou rematriculados nos anos de 1995, 1996 e 1997, no ICF-SP.

A sensibilidade/resistência foi discriminada por TS, pelo método das proporções, após repique de colônias de escarro positivo semeado em meio de Lowenstein-Jensen. Na presença de mais de um exame por paciente, foi tomado apenas o resultado do primeiro ou do primeiro positivo. Os exames foram considerados como elegíveis após caracterização do *M. tuberculosis* por métodos fenotípicos.

O diagnóstico da TBP, a cultura em meio de Lowenstein-Jensen, o TS e a caracterização fenotípica do bacilo, seguiram as normas adotadas pelo Manual de Bacteriologia da Tuberculose de 1994⁽⁹⁾.

Os pacientes, com história clínica de tratamento anterior igual ou maior que um mês, foram classificados segundo as definições estabelecidas em recomendação do Ministério da Saúde em RA, RC, F1, MR⁽⁹⁾.

Foram excluídos os pacientes com TB pulmonar sem TS ou com teste incompleto devido a contaminação, pacientes portadores de micobactérias atípicas, pacientes com testes realizados em outras instituições e aqueles, cujas informações clínicas contidas nos prontuários, não permitiram que fossem agrupados na classificação estabelecida.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da USP-SP.

Resultados

Dos 1.307 portadores de TBP registrados no período, a maioria VT, 349 foram elegíveis para o estudo, sendo 84 RA, 73 RC, 56 F1 e 136 MR.

A RPP total foi de 69%, com 38% para os RA, 41% para os RC, 79% para os F1 e 100% para os MR. Considerando somente os RA e RC, a RPP total foi de 39%, com 6% para a dupla R+H. Os F1 apresentaram uma RPP de 32% para a S e de 9% para o E. Entre os MR, 83% apresentam RPP a S e 47% ao E (Tabela e Figuras).

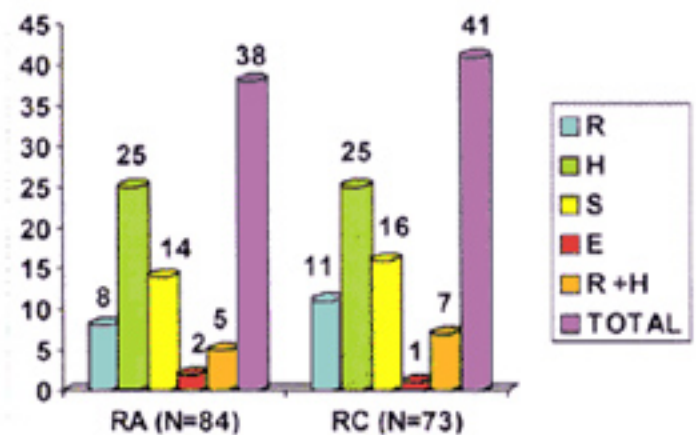
Tabela 1 - Resistência Pós-Primária do *Mycobacterium tuberculosis*, isolado de 349 pacientes com tratamento anterior, segundo antecedentes terapêuticos, matriculados ou rematriculados no ICF-SP, nos anos de 1995, 1996 e 1997.

PERFIL DE RESISTÊNCIA	RA N=84	RC N=73	F1 N=56	MR N=136	TOTAL N=349
RESISTENTE	32 (38%)	30 (41%)	44 (78%)	136 (100%)	242 (69%)
SENSÍVEL	52 (62%)	43 (59%)	12 (21%)		107 (31%)
R	7 (8%)	8 (11%)	23 (41%)	136 (100%)	174 (50%)
H	21 (25%)	18 (25%)	38 (68%)	136 (100%)	213 (61%)
S	12 (14%)	12 (16%)	18 (32%)	113 (83%)	155 (44%)
E	2 (2%)	1 (1%)	5 (9%)	64 (47%)	72 (21%)
R+H	4 (5%)	5 (7%)	40 (71%)	136 (100%)	185 (53%)
1 DROGA	25 (30%)	20 (27%)	7 (12%)		52 (15%)
2 DROGAS	4 (5%)	6 (8%)	20 (36%)	9 (7%)	39 (11%)
3 OU MAIS	3 (3%)	4 (6%)	17 (30%)	127 (93%)	151 (43%)

Tabela 2 - Resistência Pós-Primária do *Mycobacterium tuberculosis*, isolado de 157 pacientes que retornaram com tuberculose pulmonar ativa após iniciar ou curar um primeiro tratamento, matriculados ou rematriculados no ICF-SP, nos anos de 1995, 1996 e 1997.

PERFIL DE RESISTÊNCIA	RA N=84	RC N=73	TOTAL N=157
RESISTENTE	32 (38%)	30 (41%)	62 (39%)
SENSÍVEL	52 (62%)	43 (59%)	95 (61%)
R	7 (8%)	8 (11%)	15 (10%)
H	21 (25%)	18 (25%)	39 (25%)
S	12 (14%)	12 (16%)	24 (15%)
E	2 (2%)	1 (1%)	3 (2%)
R+H	4 (5%)	5 (7%)	9 (6%)
1 DROGA	25 (30%)	20 (27%)	45 (29%)
2 DROGAS	4 (5%)	6 (8%)	10 (6%)
3 OU MAIS	3 (3%)	4 (6%)	7 (4%)

Figura 1 - Taxas de resistência por drogas e total para os pacientes classificados como RA e RC, matriculados no ICF-SP, nos anos de 1995, 1996, 1997



Discussão

O Brasil adota não uma única proposta de tratamento para a TB, mas um sistema de esquemas com indicações operacionais específicas, conforme a história clínica dos antecedentes terapêuticos, independente do perfil de resistência aos medicamentos propostos. Esta iniciativa tem como fundamento um anti-

go estudo realizado pelos ingleses na Índia, no final da década de 50, que demonstrou a inutilidade do teste de sensibilidade prévio para regimes associando três drogas⁽¹⁰⁾. Desde então, nenhum outro estudo com desenho semelhante foi realizado, até por questionamentos éticos.

Os anos passaram, os conhecimentos foram ampliados e os questionamentos se multiplicaram. A formulação de que os esquemas de tratamento, por pior que fossem, diminuiriam a mortalidade, deu lugar a concepção de que é preciso descobrir o maior número de casos e tratá-los com esquemas de alta eficácia e efetividade para realmente controlar a tuberculose.

A emergência de cepas multirresistentes e a possibilidade de sua disseminação, especialmente as refratárias à R e à H, grande parte delas resultado da deterioração dos programas de controle por falta de investimentos adequados e das altas taxas de abandono, colocam na ordem do dia o monitoramento sistemático da resistência micobacteriana^(2,11,12).

Acompanhando o problema da TB multirresistente (TBMR) no país, alguns estudos indicam que o principal contingente desta forma da doença se deve à RPP (74-80%), seja pelo abandono/irregularidade (45-54%) ou pelo baixo rendimento dos esquemas de retratamento (14-23%)^(13,14,15), tornando fundamental, além do conhecimento da RP o dimensionamento da RPP, especialmente relacionada aos diversos momentos das propostas terapêuticas do MS. Quanto à RPP, as questões a serem respondidas são: se o perfil de resistência *ad initium* poderia interferir nos resultados do retratamento, diferentemente do tratamento inicial estudado pelos ingleses; e, qual o papel do monitoramento da RPP sobre a avaliação dos esquemas de retratamento propostos.

Estudos de RPP realizados no país não têm comparado os resultados à história terapêutica, alguns até relacionam a maior ocorrência de resistência a mais de um abandono ou retratamento^(4,12,16). Outros estudam os esquemas de retratamento pelo seu rendimento⁽¹⁷⁾ ou abordagem epidemiológica⁽¹⁸⁾. Nenhum destes, entretanto, revê a RPP dos que tratam de forma estratificada, de acordo com o antecedente terapêutico, tal como o que propõe o desenho do presente trabalho. A fragilidade do estudo atual ocorre pela demanda viciada de uma unidade de referência o que impede a sua universalização.

As taxas de RPP aqui encontradas foram bem maiores que as de inquérito nacional dos anos de 1996 e 1997, que levantou 2.095 pacientes sem tratamento e 793 com tratamento prévio⁽¹²⁾, apresentadas na Tabela 3. É provável que esta diferença ocorra por ser o presente estudo realizado numa região metropolitana e que os achados no inquérito nacional, pela sua natureza, tenham diluído a influência do maior abandono das grandes capitais^(3,4).

Tabela 3 – Inquérito nacional de resistência, Brasil – 1998

Druga	Resistência primária	Resistência adquirida
R	0,2%	0,8%
H	3,7%	6,7%
E	0,1%	0,2%
S	2,5%	3,9%
Multidroga		
Resistência		
R + H	0,8%	5,7%
R + H + S	0,3%	1,4%
Total	9,2%	21,8%

Fonte: CRPH/FUNASA/MS

A RPP, como era de se esperar, cresce com o uso de regimes seqüenciais, passando de 38 e 41% para aqueles com indicação de RE-1 ou E-1R (RA e RC), 76% para o E-3 (F1) e 100% para esquemas com drogas alternativas (MR). A RPP entre os RA e os RC, cuja expectativa era de que seria mais elevada nos primeiros, apresentou-se semelhante (38% e 41%). Resultados mais desfavoráveis no retratamento de RA do que de RC, deve-se mais ao maior abandono que se repete nos RA⁽¹⁹⁾ ou por avaliação inadequada da cura⁽¹⁸⁾.

As altas taxas de RPP nos F1 (79%) em especial a S (37%) justificam a preocupação de al-

guns estudos para incorporar uma fluoroquinolona no E-3^(15,17), proposta aceita e com protocolo em discussão no MS. As taxas de RPP entre os MR, justificam a necessidade de tratamento totalmente alternativo para estes pacientes, com o eventual acréscimo do E (47%), o que confirma a proposta do MS para a TBMR no país⁽²⁰⁾.

Conclusões

1) O perfil de resistência estudado é próprio de uma Unidade de Referência e não pode ser universalizado.

2) Por discriminar a RPP de acordo com os antecedentes terapêuticos, pode se constituir num modelo útil para a avaliação dos esquemas de retratamento e comportamentos evolutivos da RPP.

3) Os resultados, se confirmados por novos e mais amplos estudos, contribuem para a tendência de indicação de TS para todos os pacientes com TB ativa e tratamento anterior, com os esquemas de retratamento estabelecidos segundo o perfil da RPP.

Referências bibliográficas

- Center Diseases Control Preventions-CDC. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. Meetin the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 1992;41 (RR-11).
- Valderzis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszio A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:1-7.
- Diniz LS, Gerhardt G, Miranda JA, Manceau JN. Efetividade do tratamento da tuberculose em oito municípios de capitais brasileiras. *Bol Pneumol Sanit* 1995;3: 6-19.
- Natal S. Fatores de predição para a resistência aos tuberculostáticos. [tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2000.
- Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Tuberculose. Orientações sobre tratamento e internação de pacientes tuberculosos. *Rev Serv Nac Tuberc* 1966;10:105-6.
- Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80. Documento básico. *Bol Pneumol Sanit* 1992 (nº esp):9-87.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4ª ed. Brasília: 1995.
- Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil. Recomendações de reunião técnica; jun 1992.
- Ministério da Saúde. Plano Nacional de Combate a Tuberculose. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Manual de bacteriologia da tuberculose. 2ª ed. Rio de Janeiro: 1994.
- Toman K. Tuberculosis: case-finding and chemotherapy. Questions and answers. World Health Organization / WHO; 1979.
- Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug resistant tuberculosis: review of worldwide situation and the World Health Organization-WHO. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease-IUATLD global surveillance projet. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl):121-30.
- Ministério da Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: CNCT/NUTES; 2002.
- Seiscento M, Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Noronha AML, Afiune JB, Inomata T, Cruz ML. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol* 1997; 23:237-44.
- Dalcolmo MP, Fortes A, Melo FAF, Motta R, Ide Neto J, Cardoso N, Andrade M, Barreto AW, Gerhardt G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999;25:70-77.
- Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Almeida EA, Spada DTA, Antel ANL, Cruz ML. Aspectos epidemiológicos da

- tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:733-40.
16. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Souza ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Pneumol* 2003;29:89-97.
 17. Campos HS, Fiuza de Melo FA. Efetividade do esquema 3 (3sSZEEt/9Eet) no retratamento da tuberculose na rotina das unidades de saúde. *Bol Pneumol Sanit* 2000 jan/jun; 8 (1):7-14.
 18. Campos HMA, Albuquerque MFM, Campelo ARL, Souza W. Brito AM. O retratamento da tuberculose no município de Recife, 1977: uma abordagem epidemiológica.
 19. Picon PD, Espina CAA, Ferreira RLT. Carta sobre a inclusão do etambutol no retratamento dos casos de tuberculose enviada para reunião de lançamento da 4ª. edição do Manual de Normas para o Controle da Tuberculose. Pará/Belém: 1995.
 20. Dalcolmo MP, Fiuza 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.