

Evolução clínica de um grupo de pacientes com TB multirresistente atendidos em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro*

Clinical evolution of a group of patients with multidrug-resistant TB treated at a referral center in the city of Rio de Janeiro, Brazil

Helio Ribeiro de Siqueira, Flávia Alvim Dutra de Freitas, Denise Neves de Oliveira, Angela Maria Werneck Barreto, Margareth Pretti Dalcolmo, Rodolpho Mattos Albano

Resumo

Objetivo: Analisar as características clínicas e a evolução de um grupo de pacientes com culturas de escarro positivas para *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MR) e tratados em um centro de referência no município do Rio de Janeiro. **Métodos:** A partir dos resultados de *M. tuberculosis* MR em culturas de escarro, foram selecionados 50 pacientes cujos dados clínicos foram obtidos através do Banco de Dados TBMR do Ministério da Saúde. Foram considerados a frequência de abandono, as recidivas, as falências e os tratamentos prévios para TB até o diagnóstico de TBMR. O padrão radiológico foi classificado em uni- ou bilateral, e cavitário ou não. Dois anos após o término do tratamento padronizado para TBMR, o desfecho (cura, falência, abandono ou óbito) de cada paciente foi avaliado e repetido a cada dois anos. O período de seguimento foi de oito anos após o tratamento. **Resultados:** A média do número de tratamentos prévios foi de $2,3 \pm 0,9$. O tempo médio entre o diagnóstico inicial e o desenvolvimento de TBMR foi de $2 \pm 1,7$ anos. Após dois anos do tratamento inicial para TBMR houve 2 abandonos, 8 óbitos, 18 curas e 22 falências. A análise bivariada mostrou que o comprometimento pulmonar bilateral e o padrão cavitário reduziram acentuadamente a chance de cura, com risco relativo de 1-0,6 (40%) e 1-0,7 (30%), respectivamente. Ao final do seguimento, houve 2 abandonos, 9 falências, 17 curas e 22 óbitos. **Conclusões:** O comprometimento pulmonar bilateral e lesões cavitárias reduziram a possibilidade de cura dos pacientes com TBMR. A maioria dos pacientes com falha de tratamento evoluiu para óbito no período de 8 anos.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Resultado de tratamento; Sobrevida livre de doença; Recusa do paciente ao tratamento; Falha de tratamento.

Abstract

Objective: To analyze the clinical characteristics and evolution of a group of patients with positive sputum cultures for multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* and treated at a referral center in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Methods:** Based on the positive results in sputum cultures for MDR *M. tuberculosis*, 50 patients were selected, and their clinical data were obtained from the Brazilian Ministry of Health MDR-TB Database. The frequencies of noncompliance, relapses, failures and previous treatments for TB up to diagnosis of MDR-TB were compiled. The radiological patterns were classified as unilateral or bilateral, and with or without cavitation. Two years after the end of the standard treatment for MDR-TB, the outcome (cure, failure, noncompliance or death) for each patient was evaluated and reassessed every two years. The post-treatment follow-up period was eight years. **Results:** The mean number of previous treatments was 2.3 ± 0.9 . The mean interval between the initial diagnosis and the development of MDR-TB was 2.0 ± 1.7 years. Two years after the initial treatment for MDR-TB, 2 patients had abandoned treatment, 8 had died, 18 had been cured, and 22 had presented treatment failure. The bivariate analysis showed that bilateral pulmonary involvement and cavitary pattern markedly reduced the chances for cure, with a relative risk of 1-0.6 (40%) and 1-0.7 (30%), respectively. At the end of the follow-up period, 2 patients had abandoned treatment, 9 had presented treatment failure, 17 had been cured, and 22 had died. **Conclusions:** Bilateral pulmonary involvement and cavity pattern greatly reduced the chances for cure of the patients with MDR-TB. Most patients who presented treatment failure died within the 8-year follow-up period.

Keywords: Tuberculosis, multidrug-resistant; Treatment outcome; Disease-free survival; Treatment refusal; Treatment failure.

* Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Helio Ribeiro de Siqueira, Rua Pontes Correa, 38, apto. 501, Tijuca, CEP 20510-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel 55 21 2208-0015. E-mail: drhelio@infolink.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 10/3/2008. Aprovado, após revisão, em 26/5/2008.

Introdução

A TB permanece como a doença infecciosa, por agente único, que mais mata no mundo.⁽¹⁾ A situação se agrava pela emergência de bactérias resistentes aos principais medicamentos em uso e pela sua grande capacidade de disseminação.⁽²⁾ No Brasil, em 2004, ocorreram 81.485 novos casos de TB, que correspondem à incidência de 48,5 casos/100.000 habitantes—com grandes variações regionais—e a mortalidade estimada é de 5.000 casos por ano.⁽³⁾ O estado do Rio de Janeiro tem a maior incidência de TB do país, com 87,5/100.000 habitantes. Na cidade do Rio de Janeiro, este número sobe para 105/100.000 habitantes, atingindo proporções bem maiores em alguns bolsões de pobreza.^(4,5) Em nosso país, um inquérito epidemiológico em nível nacional do Ministério da Saúde (MS), realizado nos anos de 1996-1997, mostrou que a resistência adquirida para a associação isoniazida (INH) e rifampicina (RMP) foi de 7,9% e a resistência primária, de 1,1%.⁽⁶⁾ Este valor é baixo, o que permite o uso do esquema 1 (E-1), com três medicamentos: INH, RMP e pirazinamida (PZA) para casos de TB não anteriormente tratados, distintamente do esquema com quatro fármacos, padronizado em muitos países.⁽⁷⁾

A irregularidade ou o abandono do tratamento são as principais causas de mortes da TB multirresistente (TBMR) e do aumento progressivo da resistência primária.⁽⁸⁾ Considera-se, como definição internacional de TBMR, a resistência à pelo menos INH e RMP. Como existe no Brasil o esquema 3 (E-3)—estreptomomicina (SM), PZA, etambutol (EMB) e etionamida—padronizado pelo MS e aplicado nos postos de saúde,⁽⁷⁾ considera-se como TBMR a resistência à INH, RMP e a pelo menos mais um dos medicamentos (SM, PZA ou EMB) ou a resistência à INH e RMP e falência do E-3. Estas são as definições de TBMR adotadas neste trabalho.^(9,10) O tratamento padronizado pelo MS para a TBMR compreendia o uso de cinco medicamentos: clofazimina, EMB (ou PZA), amicacina, terizidona e ofloxacina. A partir de 2005, a clofazimina foi retirada do esquema, por recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Este tratamento, dispensado através do Centro de Referência para Tuberculose Professor Hélio Fraga do MS, e administrado de 18 a 24 meses, é sabidamente menos efetivo

do que os regimes de primeira linha, bem como apresentam maiores efeitos colaterais e tem custo muito mais elevado.⁽¹¹⁾

O banco de dados da vigilância epidemiológica da TBMR demonstra que, entre 2000 e 2006, foram notificados 2.600 novos casos dessa forma da doença no Brasil. Em 96% dos casos, a resistência foi adquirida, com 2,8 tratamentos prévios em média. A resistência primária foi de 4%, e houve 8% de associação com a infecção por HIV. Os dados revelam que 66% dos casos apresentavam cavidades pulmonares bilaterais e 12%, cavidades unilaterais. Dos pacientes tratados, 56% se curaram, 8% abandonaram o tratamento, 25% faleceram e 11% evoluíram com falência do tratamento e doença crônica. No período entre 2000 e 2002, 45% dos casos de TBMR ocorreram no estado do Rio de Janeiro.⁽¹²⁾

O *Mycobacterium tuberculosis* tem a mutação genética como principal mecanismo de resistência para os medicamentos atualmente em uso. Este mecanismo ocorre sempre que a bactéria permanece, por um tempo variável, em contato com o medicamento em concentração abaixo da concentração inibitória mínima, ou a cepa já apresenta mutação natural específica que lhe dá resistência ao fármaco e é selecionada por um esquema inadequado de tratamento.⁽¹³⁾

Este trabalho originou-se de uma pesquisa, em colaboração com o centro de referência, sobre cepas de *M. tuberculosis* MR de culturas de escarro, isoladas em meio Löwenstein-Jensen (LJ), utilizando-se um método de biologia molecular. Cada cultura correspondia a um paciente. O objetivo foi saber o dano que aquelas bactérias geneticamente modificadas produziram nos doentes, e como eles evoluíram clinicamente.

Métodos

A pesquisa que originou este trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

Inicialmente, foram examinados os dados dos 58 pacientes moradores na cidade do Rio de Janeiro e cidades próximas com base na identificação das respectivas culturas, cujos testes

de sensibilidade foram realizados em meio LJ, pelo método das proporções.⁽¹⁴⁾ As informações foram obtidas do banco de dados da vigilância epidemiológica de TBMR do MS. A opção de incluir apenas pacientes do Rio de Janeiro nos permitiu a consulta aos prontuários e melhor análise dos casos. Oito casos foram descartados por apresentarem dados incompletos. O grupo de 50 pacientes se tornou uma coorte em que as observações se dividiram em duas etapas: a primeira, do diagnóstico inicial de TB ao desenvolvimento de TBMR, e a segunda etapa, do diagnóstico de TBMR até o desfecho final de cura, falência, óbito ou abandono definitivo do tratamento. A segunda etapa foi dividida, para facilitar a análise, em períodos de dois anos de evolução de cada paciente, até oito ou mais anos. Nos primeiros dois anos, os doentes foram tratados para TBMR com o esquema padronizado com os cinco medicamentos já citados, com algumas modificações, conforme as necessidades de cada caso. Os desfechos neste período foram os seguintes: cura, com a negativação consistente das culturas até o 12º mês de tratamento, mantendo-se negativas por mais seis meses de tratamento e sem sinais clínicos e radiológicos de doença ativa; abandono definitivo; óbito; e falência do tratamento, com a persistência de culturas positivas até o 12º mês de tratamento.⁽¹¹⁾

Consideramos para a análise os testes de sensibilidade; ano e idade dos pacientes

no início do tratamento para TB ainda não TBMR; sexo; cor da pele; escolaridade; comorbidades; resultados dos tratamentos com o E-1, E-1R (esquema E-1 mais EMB) e E-3, conforme padronização pelo MS⁽⁹⁾; número de tratamentos, abandonos, curas seguidas de recidivas e falências antes do diagnóstico de TBMR; tipo de resistência (adquirida ou primária); tempo de evolução até TBMR; padrão radiológico (lesão uni- ou bilateral, cavitada ou não-cavitada) quando do diagnóstico de TBMR; variação do peso corporal entre o início do tratamento para TBMR e o desfecho final; internações durante a evolução do caso; e desfecho. A resistência primária foi definida como TBMR adquirida de um contato conhecido de TB, geralmente familiar, e ausência de abandono durante o tratamento inicial. Os casos índices não constam de nossa casuística. Os tratamentos foram autoadministrados ou parcialmente supervisionados. Neste grupo, nenhum paciente foi submetido à cirurgia com o objetivo de cura para TBMR.

Como rotina do centro de referência, os pacientes, durante o tratamento para TBMR, foram acompanhados mensalmente, quando realizavam culturas de escarro. Os que evoluíam para falência eram acompanhados a cada três meses e mantinham o esquema terizidona, EMB e ofloxacina por todo o tempo de evolução.

As informações colhidas foram armazenadas em um arquivo eletrônico no programa Excel®

Tabela 1 - Resistência aos medicamentos das cepas isoladas dos pacientes durante a fase de TB multiresistente.

Número de medicamentos com cepas resistentes	Medicamentos testados e padrão de resistência ^a	Número de cepas resistentes (n = 50)
5	RMP-INH-PZA-EMB-SM	12
4	RMP-INH-PZA-EMB-SM ⁵	3
	RMP-INH-PZA-EMB ⁵ -SM	2
	RMP-INH-PZA-/-SM	1
	RMP-INH-/-EMB-SM	3
3	RMP-INH-/-EMB-SM ⁵	7
	RMP-INH-/-EMB ⁵ -SM	6
	RMP-INH-/-/-SM	1
	RMP-INH-/-EMB-/-	4
	RMP-INH-PZA-EMB ⁵ -SM ⁵	6
	RMP-INH-PZA ⁵ -EMB-SM ⁵	1
	RMP-INH-PZA-/-/-	1
2	RMP-INH-PZA ⁵ -EMB ⁵ -SM ⁵	3

RMP: rifampicina; INH: isoniazida; PZA: pirazinamida; EMB: etambutol; SM: estreptomicina. As barras (/) indicam ausência de resultado. Houve falta de informação em 21 cepas para PZA, 3 para EMB e 2 para SM. ⁵Medicamentos sensíveis.

2003 e analisadas com o apoio do programa de domínio público Epi Info, versão 3.4 e do programa *Number Cruncher Statistical System* 2000 (NCSS Inc., Kaysville, UT, EUA). Os resultados provenientes da análise de variáveis categóricas foram apresentados como porcentagens e aqueles das variáveis contínuas como médias acompanhadas dos respectivos dp. A força da associação entre os fatores de risco e o desfecho estudado foi medida por meio do risco relativo (RR), acompanhado do respectivo IC95%. A significância estatística das diferenças observadas entre variáveis dicotômicas foi analisada pelos testes do qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, quando indicado, e, para as variáveis numéricas, pelo teste de Kruskal-Wallis. Gráficos foram utilizados visando dar maior visibilidade aos resultados.

Resultados

A Tabela 1 lista os resultados dos testes de sensibilidade das culturas aos medicamentos de primeira linha. Em 21 casos, não houve resultado para a PZA pela dificuldade em se manter um pH ácido no meio LJ durante o teste de sensibilidade. Em 3 casos, não se conseguiu resultado para EMB e em 2, para SM. O tratamento inicial da TB foi feito entre 1991 e 2003 e o diagnóstico de TBMR ocorreu entre 1995 e 2003. A idade dos pacientes no início do tratamento variou de 14 a 66 anos (média \pm dp: 33,8 \pm 13,3 anos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62,0%). Pacientes de cor parda ou negra predominaram em relação às demais categorias (58,0%). Observou-se que a maioria dos pacientes havia completado os níveis de ensino fundamental ou básico (48,0%), e apenas 8,0% eram analfabetos. Quanto às comorbidades, 12 pacientes (24,0%) apresentavam condições prévias, tais como alcoolismo (6 casos), infecção pelo HIV/AIDS (3), asma (1), DPOC (1) e doença mental (1). Dos 50 casos, todos receberam inicialmente o E-1. Destes, 21 abandonaram o tratamento, 18 apresentaram falência (1 foi retratado com E-1, 3, com E-1R; e os outros, com E-3) e 9 tiveram cura seguida de recidiva. Não obtivemos informações sobre 2 casos. Dos 48 pacientes remanescentes, 34 receberam E-3 com falha (29) ou abandono de tratamento (5), enquanto que 14 casos não receberam o E-3. O número médio de tratamentos para TB

Tabela 2 – Variáveis demográficas e clínicas dos 50 pacientes, no período de tratamento para TB e no período de tratamento para TB multirresistente.

Variável	Resultado
Idade, média \pm dp	33,8 \pm 13,3
Sexo, n (%)	
Masculino	31 (62,0)
Feminino	19 (38,0)
Cor, n (%)	
Branca	21 (42,0)
Parda	13 (26,0)
Negra	10 (20,0)
Ignorada	6 (12,0)
Anos de estudo, n (%)	
0 (analfabeto)	4 (8,0)
1 a 3	13 (26,0)
4 a 7	11 (22,0)
8 a 11	8 (16,0)
Comorbidades, n (%)	
Sim ^a	12 (24,0)
Não	38 (76,0)
Tratamento inicial da TB, média \pm dp	
Número de curas e recidivas,	0,3 \pm 0,6
Número de abandonos	0,8 \pm 0,9
Número de falências	1,2 \pm 0,8
Tempo em anos até o diagnóstico de TBMR, média \pm dp	2 \pm 1,7
Comprometimento pulmonar, n (%)	
Bilateral	38 (76,0)
Unilateral	12 (24,0)
Padrão radiológico, n (%)	
Cavitário	36 (72,0)
Não-cavitário	14 (28,0)
Internação hospitalar, n (%)	
Sim	21 (42,0)
Não	21 (42,0)
Ignorado	8 (16,0)
Evolução clínica após 2 anos, n (%)	
Cura	18 (36,0)
Falência	22 (44,0)
Óbito	8 (16,0)
Abandono do tratamento	2 (4,0)
Evolução clínica após 8 anos, n (%)	
Cura	17 (34,0)
Falência	9 (18,0)
Óbito	22 (44,0)
Abandono do tratamento	2 (4,0)

TBMR: tuberculose multirresistente. Comorbidades: Alcoolismo (6 casos), HIV/AIDS (3), doença mental (1), asma (1) e DPOC (1).

foi de 2,3 (variando entre 1 e 6), enquanto que o de abandonos foi de 0,8 (variação, 0-3) e o de falências foi de 1,2 (variação, 0-3). A resistência foi adquirida por 44 pacientes (84%) e 6 apresentaram resistência primária. O tempo médio de evolução até o diagnóstico de TBMR foi de 2 anos (variando entre menos de 1 ano e 6 anos). Ao diagnóstico de TBMR, a idade média dos doentes era de 36,4 anos (variação, 14-69 anos; a doente de 14 anos era um caso de resistência primária, logo diagnosticada). Dos 48 pacientes que receberam tratamento para TBMR e foram avaliados no primeiro período de 2 anos (2 abandonos nesta fase), 12 apresentavam inicialmente doença pulmonar unilateral (24%), 36 apresentavam lesões bilaterais (76%) e 72% apresentavam cavidades. Neste período, dos 12 pacientes com doença unilateral, 6 curaram (12,5%), 1 faleceu com 26 dias de tratamento—HIV e abscesso mediastínico por TBMR (2%)—e os 5 restantes (10,4%) tiveram falha do tratamento. Dos 36 casos com comprometimento bilateral, 12 curaram (25%), 17 tiveram falha de tratamento (35,4%) e 7 faleceram (14,6%) também em 2 anos (Figura 1). Os demais aspectos epidemiológicos e clínicos estão apresentados na Tabela 2. O tempo entre o diagnóstico de TBMR e a última informação obtida sobre o paciente variou

entre menos de 1 ano e 10 anos (média \pm dp: $2,9 \pm 2,4$ anos). O número de doentes com evolução para cura, falência e óbito conforme o tempo de seguimento está apresentado na Figura 2. Após o segundo ano de tratamento, não houve mais curas. Uma doente considerada curada recidivou, foi retratada e evoluiu para falência. Preferimos não usar a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier por acharmos que a Figura 2 oferece mais informações. Este gráfico foi construído levando-se em conta o tempo de evolução de cada paciente. O último período se refere ao tempo de evolução de 8 ou mais anos. Ao final deste período, dos 50 doentes diagnosticados com TBMR, 2 (4%) abandonaram o tratamento, 17 foram curados (34% de efetividade do tratamento), 9 (18%) permaneceram com falha no tratamento e 22 (44%) faleceram.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados da análise bivariada visando identificar os fatores associados à cura da infecção por TBMR após os primeiros 2 anos de seguimento. Foram excluídos os 2 casos já citados que abandonaram o tratamento. Observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que evoluíram para a cura e os demais no que diz respeito à média de idade (38,9 vs. 30,5 anos, respecti-

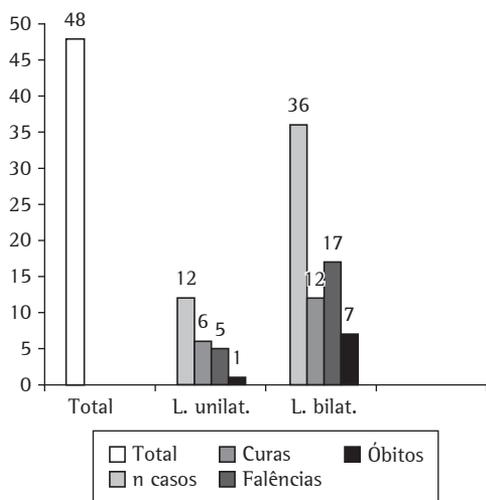


Figura 1 – Número de pacientes após dois anos de tratamento para TB multiresistente (dois abandonos) e tipo de desfecho após dois anos de tratamento destes pacientes em função do tipo de lesão pulmonar diagnosticada no início do tratamento: lesão unilateral (L Unilat) ou lesão bilateral (L Bilat).

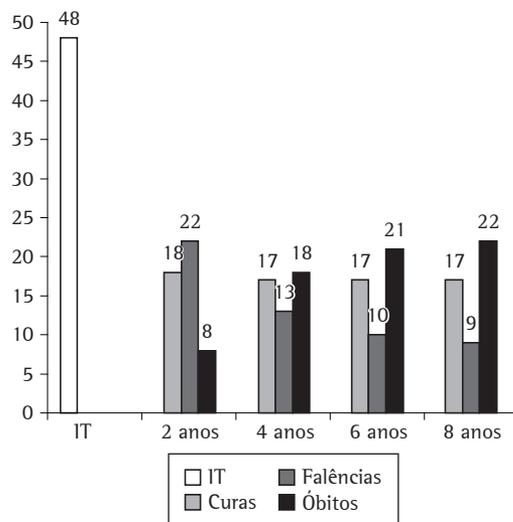


Figura 2 – Tipo de desfecho dos pacientes desde o período inicial de tratamento (IT) para TB multiresistente até oito anos de evolução dos pacientes. Após os primeiros dois anos, não houve mais curas. Houve apenas um caso de recidiva.

vamente; $p = 0,04$), Houve diferença de peso, estatisticamente significativa na fase inicial do tratamento, para os grupos de cura e não-cura (58,0 vs. 49,0 kg; $p = 0,02$) e na fase final de cura e não-cura (63,8 vs. 47,8 kg; $p < 0,001$). Embora as demais variáveis não tenham mostrado diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos analisados, há que se ressaltar que, entre os pacientes que foram curados, houve um menor percentual de comprometimento pulmonar bilateral (66,7% vs. 80,0%) e um menor percentual de doença cavitária (60,0% vs. 76,7%). O comprometimento pulmonar bilateral reduziu em 40% o risco de cura em 2 anos (RR, 1-0,6), enquanto que, para pacientes com padrão

radiológico cavitário, esse risco diminuiu em 30% (RR, 1-0,7), conforme mostra a Tabela 3.

Discussão

No período entre 2000 e 2006, houve 2.600 novos casos de TBMR no Brasil.⁽¹¹⁾ Mas, no mesmo período, faleceram cerca de 30.000 pacientes (5.000 por ano),⁽⁴⁾ muitos possivelmente ainda sensíveis ao E-1 ou pelo menos ao E-3 ou que nunca receberam o diagnóstico de TB.⁽¹⁵⁾ A impossibilidade de procurar ou de encontrar tratamento médico adequado, o abandono do tratamento e recidivas, muitas vezes ligados ao alcoolismo, condições socioeconômicas ruins e à coinfeção pelo HIV explicam a alta mortalidade e a evolução para

Tabela 3 – Análise bivariada dos fatores associados à cura da TB multirresistente após dois anos de seguimento (n = 48).

Variável	Cura (n = 18)	Não-cura (n = 30)	RR	p
Idade, média ± dp	38,9 ± 13,5	30,5 ± 12,2	---	0,04*
Peso inicial, média ± dp	58,0 ± 8,8	49,3 ± 11,1	---	0,02*
Peso final, média ± dp	63,8 ± 8,2	47,8 ± 12,0	---	< 0,001*
Número de tratamentos anteriores, média ± dp	2,4 ± 1,1	2,2 ± 0,7	---	0,96
Número de curas, média ± dp	0,29 ± 0,5	0,26 ± 0,7	---	0,56
Número de abandonos do tratamento, média ± dp	1,1 ± 1,0	0,59 ± 0,7	---	0,09
Número de falências, média ± dp	1,1 ± 0,8	1,4 ± 0,7	---	0,18
Sexo, n (%)				
Feminino	5 (27,8)	13 (43,3)	2,0 (0,5-8,5)	
Masculino	13 (72,2)	17 (56,7)	1	0,28
Cor, n (%)				
Negra	4 (22,2)	9 (30,0)	0,7 (0,1-3,0)	0,73
Outra	12 (66,6)	17(60,4)	1	
Comorbidades, n (%)				
Sim	4 (22,2)	6 (20,0)	1,1 (0,5-2,6)	1,0
Não	14 (77,8)	24 (80,0)	1	
Tipo de resistência, n (%)				
Primária	2 (11,1)	4 (13,3)	0,9 (0,3-3,0)	1,0
Adquirida	15 (83,3)	25 (83,3)	1	
Comprometimento pulmonar, n (%)				
Unilateral	6 (33,3)	6 (16,7)	0,6 (0,3-1,2)	0,29
Bilateral	12 (66,7)	24 (80,0)	1	
Comprometimento pulmonar, n (%)				
Cavitário	12 (60,0)	23 (76,7)	0,7 (0,4-1,6)	0,51
Não-cavitário	6 (40,0)	7 (23,3)	1	
Internação, n (%)				
Sim	8 (44,4)	19 (63,3)	0,6 (0,3-1,3)	0,2
Não	10 (55,6)	11 (36,7)	1	

RR: risco relativo. *Significância estatística.

a TBMR.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ A estratégia de tratamento diretamente observado e de curta duração tem sido o método de maior sucesso para diminuir o abandono, o número de óbitos e a TBMR, e sua implementação foi adotada como prioridade no país, ainda que isto aconteça, até o momento, de modo lento e desigual.⁽¹⁹⁾ Devem-se ressaltar os poucos casos de HIV/AIDS e de alcoolismo na nossa casuística. Isso possivelmente ocorreu porque os pacientes já haviam sido selecionados de um grupo maior por sobrevida à doença inicial. O padrão ouro de diagnóstico de resistência primária é o teste de sensibilidade do material obtido antes do primeiro tratamento. Operacionalmente isto é difícil e por isso usou-se a definição apresentada, o que permitiu que se fizesse diagnóstico mais rápido de TBMR nos 6 pacientes, e apenas 1 paciente chegou a receber o E-3.⁽²⁰⁾ Técnicas de identificação de *clusters* são capazes de diagnosticar com certeza a identidade da cepa da resistência primária com a do caso índice.⁽²¹⁾ A Tabela 3 mostra diferenças muito pequenas, para os grupos de cura e não-cura, em relação aos itens número de tratamentos anteriores, abandonos, recidivas e falências, que resultaram em TBMR. Logo, o grande diferencial foi a gravidade das lesões pulmonares, dependente da virulência do bacilo e da imunidade do paciente nesta fase.⁽²²⁾ No período inicial de 2 anos de tratamento para a TBMR, houve proporcionalmente pior evolução e mais mortes nos pacientes com lesão bilateral e cavitária que naqueles com lesão unilateral, e o número de mortes foi 7 vezes maior nos doentes com lesões bilaterais. As mulheres têm menor incidência de TB, e os pacientes mais jovens têm maior sobrevida.⁽²³⁾ Na presente casuística, o grupo com mais idade foi curado mais frequentemente que o grupo mais jovem, e o número de mulheres que evoluiu para cura foi 2 vezes menor que o de homens (RR = 2). A gravidade das lesões pulmonares no início do tratamento para TBMR foi mais importante que os fatores naturais de proteção. O período inicial de 2 anos, em que ocorreu o tratamento para TBMR, definiu a cura e não-cura dos casos (óbito ou falência). Os pacientes que foram curados apresentaram nítido ganho de peso; a piora do caso e a evolução para a morte eram anunciadas pela perda gradativa de peso durante toda a evolução do paciente.⁽²⁴⁾

No Brasil, um estudo de coorte que analisou pacientes com TBMR, notificados entre 2000 e 2004, mostrou que a efetividade do tratamento foi de 65% na fase final da pesquisa.⁽¹¹⁾ Nossa percentagem de cura foi de 34% (considerando 48 doentes e 2 abandonos) e todos os casos ocorreram nos primeiros 2 anos de tratamento. Como a cidade do Rio de Janeiro apresenta uma das maiores incidências de TB e de TBMR do país, a menor percentagem de cura relatada pode estar ligada à maior gravidade dos casos. Foi óbvia a maior associação entre internações e óbitos. As recidivas freqüentes, como as que ocorreram na fase inicial do tratamento para TB, se relacionam a tomadas irregulares dos medicamentos, em que a cura se dá com a manutenção de significativo número de bacilos persistentes que voltam a se desenvolver, mas já com resistência.⁽²⁵⁾

Existe um nítido contraste entre o período inicial do tratamento para TB e o período de tratamento para TBMR em relação ao número de abandonos, recidivas e falências. No período de tratamento para TBMR, houve 7 abandonos, 2 definitivos e 5 parciais. Isso se deve à busca ativa no controle do abandono pelo centro de referência e a melhor conscientização da gravidade da TBMR por parte dos pacientes. Apenas 1 caso apresentou recidiva, foi retratado e evoluiu para falência. A rotina de atendimento do centro de referência mantém um tratamento básico para os doentes com falha de tratamento (terizidona, ofloxacina, EMB), pois a suspensão completa dos medicamentos acelera a evolução da doença. Com o equilíbrio instável entre a virulência do bacilo e a imunidade do doente, auxiliada pela manutenção dos medicamentos, os casos de falha foram gradativamente falecendo e, após 8 anos, a percentagem de óbitos foi maior que a de curas, havendo somente 9 casos vivos (Figura 2). O paciente com o maior tempo de evolução (10 anos em 2007) apresentava, em 2006, radiografia de tórax com cavidades bilaterais importantes.

A falência do tratamento traz sempre a possibilidade de transmissão de TBMR para os familiares, profissionais de saúde e para a população em geral.^(20,26) Epidemias de TBMR e a disseminação de cepas MR, produzida por movimentos migratórios, têm sido relatadas na literatura. Atualmente, o surgimento de cepas

chamadas pela OMS de *extensively drug resistant tuberculosis*, definidas como inicialmente resistentes à INH, RMP, um antimicrobiano quinolônico, e mais uma medicação injetável (amicacina, capreomicina ou canamicina), vem se constituindo em uma grande ameaça para o mundo.^(2,27) O momento atual, após um longo período sem investimentos da indústria farmacêutica nesse domínio, é promissor, com a esperança de novos esquemas ou novos fármacos para o tratamento da TB sensível e resistente, e resgate de doentes falidos.⁽²⁸⁾ A associação de medicamentos como a linezolida, novos quinolônicos, capreomicina, fármacos ainda sensíveis e novos medicamentos ainda em pesquisa são possibilidades de cura para esses pacientes, embora a expectativa de sua aplicação, realisticamente, será efetivada daqui a, no mínimo, 5 anos.^(29,30)

Agradecimentos

Às funcionárias do Centro de Referência Professor Helio Fraga: Assistente Social Maria das Graças Ferreira Marques, Enfermeira Lidismar Pereira da Silva, Quilma Araujo Penna e Débora Menezes da Silva. Ao Professor Rogério Rufino da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

Referências

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. 2003;362(9387):887-99.
2. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):843-9.
3. Bierrenbach AL, Duarte EC, Gomes AB, Souza MF. Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(Supl 1):15-23.
4. Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LM, Guedes R, Bethlem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2005;14(4):310-4.
5. Mendes JM, Lourenço MC, Ferreira RM, Fonseca LS, Saad MH. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from sputum samples from symptomatic outpatients - Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):579-82.
6. Braga JU, Barreto AM, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11(1):76-81.
7. Brasil. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; Centro de Referência Professor Hélio Fraga;

- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: Uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.
8. Natal S. Emergência da resistência às drogas. *Bol Pneumol Sanit*. 2002;10(2):57-70.
9. Seiscento M, Fiúza de Melo FA, Ide Neto J, Noronha AM, Afiune JB, Inomata T, et al. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. *J Pneumol*. 1997;23(5):237-44.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Pneumol*. 2004;30(supl 1):S2-S56.
11. Brasil. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; Centro de Referência Professor Hélio Fraga; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Projeto MSH. Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2006.
12. Centro de Vigilância Epidemiológica -CVE-SES/SP [homepage on the Internet]. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo [cited 2007 Dez 28]. Tuberculose no Brasil. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/tb_num/tb_brasil.pps
13. Forbes BA, Pfyffer G, Eisenach KD. Molecular diagnosis of mycobacterial infection. In: Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs Jr WR, editors. Tuberculosis and the Tubercle Bacillus. Washington, DC: ASM Press; 2005. p. 85-98.
14. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; Centro de Referência Prof. Helio Fraga; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2005.
15. Selig L, Belo M, Cunha AJLA, Teixeira EG, Brito R, Luna AL et al. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Pneumol*. 2004;30(4):327-34.
16. Severo NP, Leite CQ, Capela MV, Simões MJ. Clinical and demographic characteristics of patients hospitalized with tuberculosis in Brasil between 1994 and 2004. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):565-71.
17. Albuquerque MF, Leitão CC, Campelo AR, Souza WV, Salustiano A. Prognostic factors for pulmonary tuberculosis outcome in Recife, Pernambuco, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;9(6):368-74.
18. Barroso EC, Mota RM, Santos RO, Sousa AL, Barroso JB, Rodrigues JL. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. *J Pneumol*. 2003;29(2):89-97.
19. World Health Organization. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2007.
20. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(4):321-8.
21. Valim AR, Possuelo LG, Cafune PI, Borges M, Ribeiro MO, Rossetti ML, et al. Evaluation and genotyping of multidrug-resistant cases of tuberculosis in southern Brazil. *Microb Drug Resist*. 2006;12(3):186-91.
22. Ruffino-Netto A. Recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):xxvii-xxviii.

23. Pelaquin MH, Souza e Silva R, Ribeiro SA. Factors associated with death by tuberculosis in the eastern part of São Paulo city, 2001. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):311-7.
24. Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):344-8.
25. Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, Ferreira RL, Jarczewski CA, Vieira PR. Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(5):572-8.
26. Kritski AL, Dalcolmo MP, Souza RB, Hollanda T, Gontijo PP, Fiúza de Melo F. Tuberculose entre profissionais de saúde. Risco ocupacional? *J Pneumol.* 1993;19(12):113-21.
27. Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D, Centis R, Girard E, Raviglioni M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: epidemiology and control. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(5):857-71.
28. Dalcolmo MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Publica.* 2007;41(Supl 1):34-42.
29. Pablos-Mendez A, Gowda DK, Frieden TR. Controlling multidrug-resistant tuberculosis and access to expensive drugs: a rational framework. *Bull World Health Organ.* 2002;80(6):489-95; discussion 495-500.
30. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)--a report of ten cases. *J Infect.* 2006;52(2):92-6.

Sobre os autores

Helio Ribeiro de Siqueira

Professor de Pneumologia e Tisiologia. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Flávia Alvim Dutra de Freitas

Mestranda. Laboratório de Genoma do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Denise Neves de Oliveira

Biomédica. Laboratório de Genoma do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Angela Maria Werneck Barreto

Chefe do Laboratório de Micobactérias de Referência Nacional, Centro de Referência Professor Helio Fraga, Fundação Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Margareth Pretti Dalcolmo

Coordenadora de Assistência Ambulatorial de Multirresistência, Centro de Referência Professor Helio Fraga, Fundação Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Rodolpho Mattos Albano

Chefe do Laboratório de Genoma do Instituto de Biologia Molecular Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.