

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia

**TRATAMENTO DE TUBERCULOSOS COM MULTIRRESISTÊNCIA SECUNDÁRIA  
ATRAVÉS DE UM NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO DE TERCEIRA LINHA -  
OFLOXACINA-AMICACINA-TIACETAZONA-HIDRAZIDA:  
ANÁLISE DE 40 CASOS.**

**Luiz Carlos Corrêa da Silva**

**TESE APRESENTADA NO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
PNEUMOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

**Orientador: Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini**

**PORTO ALEGRE**

**1996**

T 1148

## AGRADECIMENTOS

### FICHA CATALOGRÁFICA

---

C824\*

Corrêa da Silva, Luiz Carlos

Tratamento de tuberculosos com multirresistência secundária através de um novo esquema terapêutico de terceira linha - ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida: análise de 40 casos / Luiz Carlos Corrêa da Silva ; orient. Bruno C. Palombini. - Porto Alegre : UFRGS, 1996.

120 p.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia.

1. Tuberculose. 2. Ofloxacina. 3. Amicacina. 4. Tiacetazona. 5. Hidrazida. I. Palombini, Bruno Carlos. II. Título.

---

CDD: 616.995

CDU: 616.24-002.5

Bibliotecária responsável: Helen Rose Flores

Registro: CRB - 10-1042

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a colaboração da equipe técnica do Hospital Sanatório Partenon, sem a qual não seria possível realizar este trabalho. Particularmente aos componentes da “Comissão de Terceira Linha do HSP”:

- Dra. Tânia Mariza de Freitas, que pelo desempenho de uma rotina abnegada possibilitou o contato com médicos e pacientes de todo o estado, a seleção inicial dos casos, e vários itens de infraestrutura fundamentais ao atendimento dos pacientes.
- Dr. Luciano Müller Corrêa da Silva, por seu auxílio incansável em itens fundamentais do trabalho: revisão bibliográfica, redação de textos, acompanhamento da rotina, questionamentos e soluções, e um entusiasmo que estimula a todos nesta jornada..
- Dr. Renato Lajús Breda, pelas avaliações e acompanhamento psiquiátrico, e pelo apoio abnegado e ponderado aos problemas individuais e de grupo.
- Assistente Social Yolanda Carvalho Silveira, pelas entrevistas e acompanhamento de pacientes e familiares, e pelo grande empenho para a solução de dificuldades cotidianas dos pacientes.
- Enfermeira Ana Maria Vieira Cardoso, pela assistência prestada aos pacientes.
- Prof. Oscar Pignone Silva, pelo seu trabalho na equipe de recreacionistas do HSP.

Também, não poderia deixar de mencionar pessoas que direta ou indiretamente deram sua contribuição:

- Dra. Dolores Bender, ex-Diretora Técnica do HSP, e Dra. Cândida Neves, que participaram da fase inicial deste projeto.
- Dr. Jarbas Figueira Osório, Dr. Joaquim Maurício Vidal e Dr. Cesar Trein, ex-Diretor Geral e ex-Diretores Administrativos da Instituição, que supriram itens da infraestrutura importantes ao projeto, sempre com muito apoio e entusiasmo.
- Sr. Celso Vicari, representante do Laboratório Cilag-Janssen, que supriu ofloxacina possibilitando o tratamento de vários pacientes na fase inicial do projeto.
- Dra. Vânia Marques da Rocha e Dra. Suzana Jardim, responsáveis pelos exames microbiológicos.

- Dr. Carlos F. C. Rizzon, Diretor Geral do HSP e Dr. Paulo Picon, Diretor Médico do HSP, que estão reestruturando o Hospital, adequando-o às necessidades atuais, e, com isto, provendo recursos e condições que garantem a continuidade deste projeto.
- Médicos, enfermeiros e funcionários do HSP que com seu trabalho possibilitam que os pacientes tísicos tenham uma nova esperança de vida.
- Médicos e auxiliares de saúde das Unidades Sanitárias da SSMA-RS pela sua assistência continuada aos pacientes tuberculosos.
- Dr. Pedro Dornelles Picon, que tornou possível este trabalho por ter transformado o Hospital Sanatório Partenon num serviço onde se procura fazer uma rotina bem feita, com muita seriedade e critérios adequados. Além disso, junto com sua equipe, estruturou na década de 70 um protocolo para assistência aos pacientes tuberculosos com multirresistência secundária aos esquemas de 1ª e 2ª linhas usados na ocasião.

Finalmente, agradeço a pessoas que influíram decisivamente na minha formação e que continuam a nortear os melhores caminhos a percorrer:

- Dr. Nelson da Silva Porto, meu mestre de sempre, responsável por muito da pneumologia/medicina que se faz no nosso meio. Considero-o um dos maiores pilares da minha vida médica e sinto-me privilegiado de poder ter o seu convívio nestes quase trinta anos de Pavilhão Pereira Filho.
- Dr. Bruno Carlos Palombini, meu orientador de muitas ocasiões, uma das pessoas que melhor sabe manejar com o trinômio fundamental para a Universidade Brasileira do futuro: clínica-pesquisa-ensino, simultâneas e indissociáveis.
- Dr. Jorge Lima Hetzel e Dr. José da Silva Moreira, companheiros diários de quase trinta anos de Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, com quem troco idéias e aprendo muito, diariamente.
- Dr. Antonio Afonso Rocha, para mim um exemplo de abnegação e solidariedade humana, que influenciou numa fase importante da minha formação.
- Enf. Maria Deoniles de Mello, que muito me ensinou na Unidade de Tisiologia (antigo Centro de Saúde-3) durante mais de quinze anos.
- Dr. Werner Paul Ott, que ensinou a todos nós o que é tuberculose!

## SUMÁRIO

### Agradecimento especial

À Carmen,

Minha eterna e terna companheira de todas as horas,  
que propicia condições para que eu possa dedicar-me  
quase inteiramente às minhas atividades profissionais.  
Que me compreende no fundamental e  
com quem divido a autoria de tudo que faço ...

Aos meus filhos,

Luciano, Daniel e Felipe  
que sempre compreenderam minhas ausências  
e perdoaram as muitas falhas que cometi  
como pai e ser humano,  
a quem dedico este trabalho ...

### **3 - MATERIAL E MÉTODOS / 61**

3.1 - Seleção dos pacientes / 62

3.2 - Avaliação dos pacientes / 64

3.3 - Esquema terapêutico / 68

3.4 - Eventos de interesse / 69

3.5 - Testes estatísticos / 70

### **4 - RESULTADOS / 71**

### **5 - DISCUSSÃO / 79**

5.1 - Considerações gerais / 80

5.2 - Comparação com séries que usaram quinolonas e amicacina / 82

5.3 - Comparação com séries que não usaram quinolonas e amicacina / 86

5.4 - Considerações adicionais / 89

### **6 - CONCLUSÕES / 92**

6.1 - Conclusões principais / 93

6.2 - Conclusões secundárias / 93

### **7 - SUGESTÕES / 95**

### **8 - BIBLIOGRAFIA / 97**

8.1 - Bibliografia referida no texto / 98

8.2 - Bibliografia consultada / 108

### **9 - APÊNDICE / 109**

9.1 - Relato de caso / 110

9.2 - Custos do esquema terapêutico OATH / 115

9.3 - Publicações anteriores referentes a este trabalho / 116

Resumo

Abstract

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Esquema terapêutico de terceira linha OATH. / 68
- Tabela 2 - Características iniciais dos 40 pacientes com TBMRS tratados pelo esquema OATH. / 72
- Tabela 3 - Motivos associados à irregularidade dos tratamentos prévios dos 40 pacientes com TBMRS. / 73
- Tabela 4 - Resultados dos testes de sensibilidade aos tuberculostáticos de 16 pacientes com TBMRS tratados com o esquema OATH. / 73
- Tabela 5 - Caracterização e desfechos dos 40 pacientes com TBMRS tratados pelo esquema OATH. / 75
- Tabela 6 - Negativação do escarro de 27 pacientes com TBMRS curados através do esquema OATH. / 77
- Tabela 7 - Resultados do tratamento de 40 pacientes com TBMRS através do esquema OATH. / 77
- Tabela 8 - Tempo de seguimento de 27 pacientes curados com o esquema OATH. / 78
- Tabela 9 - Resultados do esquema OATH e de outras séries que utilizaram quinolonas e amicacina, entre outros fármacos, para o tratamento de pacientes com TBMRS que completaram todo o esquema terapêutico. / 83
- Tabela 10 - Resultados do esquema OATH e de outras séries que não utilizaram quinolonas e amicacina para o tratamento de pacientes com TBMRS que completaram o esquema terapêutico. / 87

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Resistência secundária do bacilo tuberculoso. / 39
- Figura 2 - Resistência primária do bacilo tuberculoso. / 39
- Figura 3 - Curvas baciloscópicas de diversas situações de tratamento antituberculoso. / 47
- Figura 4 - Populações bacterianas especiais (Mitchison, 1979) / 53
- Figura 5 - Mês de negatificação do escarro, em percentagem cumulativa, de 27 casos de TBMRS curados com o esquema de 3ª linha OATH e de 338 casos VT curados com o esquema de 1ª linha RHZ. / 90
- Figura 6 - Curvas baciloscópicas dos esquemas de 1ª e 2ª linhas.(caso n° 29) / 111
- Figura 7 - Curva baciloscópica do esquema OATH. (caso n° 29) / 111
- Figura 8 - Radiogramas de tórax do início e do término do tratamento OATH. É difícil perceber a regressão das lesões, o que não ocorre com as tomografias computadorizadas ilustradas nas figuras 9 e 10. (caso n° 29) / 112
- Figura 9 - Tomografias computadorizadas do tórax do início e do término do tratamento OATH. Verifique-se a notável regressão da cavidade necrótica. (caso n° 29) / 113
- Figura 10 - Tomografias computadorizadas do tórax do início e do término do tratamento OATH. Verifique-se a notável regressão das lesões consolidativas e nodulares. (caso n° 29) / 114



## LISTA DE ABREVIATURAS

|             |   |
|-------------|---|
| ANCT        | - Amicacina-Norfloxacina-Clofazimina-Tiacetazona              |
| AOCT        | - Amicacina-Ofloxacina-Clofazimina-Tiacetazona                |
| BAAR        | - Bacilo Álcool-Ácido Resistente                              |
| BCG         | - Bacilo de Calmette-Guérin                                   |
| BMRC        | - British Medical Research Council                            |
| CDC         | - "Center for Disease Control"                                |
| CIM ("MIC") | - Concentração inibitória mínima                              |
| CIM-90      | - CIM para 90% das colônias testadas                          |
| DBPOC       | - Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica                    |
| DNA         | - Ácido Desoxirribonucléico                                   |
| E           | - Etionamida  |
| ELISA       | - "Enzyme-linked immunosorbent assay"                         |
| Gama-GT     | - Gama-glutamil transferase                                   |
| H           | - Hidrazida   |
| HIV         | - Vírus da Imunodeficiência Humana                            |
| HSP         | - Hospital Sanatório Partenon                                 |
| HT/CB       | - História terapêutica/curva baciloscópica                    |
| IPB         | - Instituto de Pesquisas Biológicas                           |
| LJ          | - Löwenstein-Jensen   |
| M           | - Etambutol   |
| MR          | - Multirresistência   |
| OATH        | - Ofloxacina-Amicacina-Tiacetazona-Hidrazida                  |
| PAS         | - Ácido Paraminossalicílico                                   |
| R           | - Rifampicina   |
| RFLP        | - "Restriction-fragment length polymorphisms"                 |
| RHZ         | - Rifampicina-Hidrazida-Pirazinamida (1ª linha)               |
| RJ          | - Rio de Janeiro  |
| RS          | - Rio Grande do Sul   |
| S           | - Estreptomicina  |
| SEMZ        | - Estreptomicina-Etionamida-Etambutol-Pirazinamida (2ª linha) |
| SIDA        | - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ("AIDS")             |
| SSMA-RS     | - Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul |
| TBMR        | - Tuberculose multirresistente                                |
| TBMRP       | - Tuberculose multirresistente primária                       |
| TBMRS       | - Tuberculose multirresistente secundária                     |
| TST         | - Teste de sensibilidade aos tuberculostáticos                |
| VT          | - Virgem de tratamento  |
| Z           | - Pirazinamida  |

## DEFINIÇÕES

- Adesão- grau de seguimento dos pacientes à orientação médica.
- Comunicante- indivíduo que se expõe a contato com paciente tuberculoso infectante por período prolongado (por exemplo, que habita o mesmo domicílio).
- Concentração Inibitória Mínima (CIM ou "MIC")- concentração mínima de um fármaco capaz de inibir o crescimento microbiano (deve ser especificada a proporção de colônias inibidas: 50% ou 90%).
- Eficácia- é a proporção de pacientes curados para o total dos que *completaram* o tratamento, isto é, é a proporção entre o número de eventos de interesse cura e o número de eventos de interesse cura mais falência. A eficácia é demonstrada restringindo o estudo a pacientes que cooperaram integralmente com a orientação médica. A *eficácia imediata* refere-se ao momento da alta do tratamento quimioterápico. A *eficácia tardia* refere-se ao momento em que foi encerrado o acompanhamento dos pacientes após a alta. A diferença entre eficácia imediata e tardia deve-se às recidivas que podem ocorrer após a alta. O mesmo pode aplicar-se à *efetividade: imediata e tardia*.
- Efetividade- é a proporção de pacientes curados para o total daqueles que *iniciaram* o tratamento. A efetividade é estabelecida oferecendo um tratamento ou programa a pacientes num contexto que possam aceitá-lo ou rejeitá-lo, como no contexto habitual.
- Esquema de 1ª linha- é o esquema padronizado para primeiro tratamento da tuberculose. No Brasil, atualmente, usa-se a associação RHZ. Também conhecido como "esquema 1".
- Esquema de 2ª linha- é o esquema padronizado para o tratamento das falências à 1ª linha. No Brasil, atualmente, usa-se a associação SEMZ. Também conhecido como "esquema 3".
- Esquema de 3ª linha- é o esquema utilizado para os casos de falência aos tratamentos de 1ª e 2ª linhas. Não existe atualmente esquema padronizado para este nível terapêutico, podendo ser escolhidos os fármacos conforme a história terapêutica e/ou o teste de sensibilidade. Na história terapêutica, o dado fundamental refere-se à curva baciloscópica obtida com o resultado das baciloscopias de escarro realizadas mensalmente (no item 1.3.7 encontram-se informações detalhadas sobre este tópico).

-Fármaco- qualquer agente químico capaz de modular uma função biológica num organismo; esta expressão é mais apropriada do que o termo "droga" que pode significar tanto "medicamento" como "substância entorpecente", "tóxico", "coisa de pouco valor".

-Resistência primária- situação em que um paciente virgem de tratamento (VT) é portador de bacilos resistentes, presumivelmente porque tenha sido infectado por esta estirpe de bacilos já adquiridos como tais de outros pacientes. Embora o termo resistência verdadeiramente seja um atributo do bacilo, na prática o referimos como uma condição do hospedeiro que é a real vítima da circunstância.

-Resistência adquirida- situação em que o paciente, inicialmente portador de bacilos sensíveis, devido ao uso inadequado ou irregular de esquema terapêutico, tem suas lesões habitadas por uma população de bacilos mutantes resistentes selecionados.

-Tuberculose multirresistente (TBMR)- segundo o conceito adotado internacionalmente, nesta condição a doença é causada por bacilos resistentes a múltiplos fármacos, pelo menos à hidrazida e à rifampicina, geralmente sendo esta resistência primária e detectada pelos testes de sensibilidade aos tuberculostáticos. Quando ficar bem caracterizada esta última situação, denominaremos tuberculose multirresistente primária (TBMRP). Se não for possível caracterizar se a MR é primária ou secundária, ou uma série de casos envolver ambas situações, chamaremos genericamente TBMR.

-Tuberculose multirresistente secundária (TBMRS)- no presente estudo, implica em resistência secundária aos fármacos de 1ª e 2ª linhas (H, R, Z, S, E e M), substituindo a expressão "tuberculose crônica", também usada nestas situações em que se desenvolve resistência secundária devido a reiterados tratamentos irregulares.

-Tuberculostático- fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, independentemente de ter efeito bactericida ou bacteriostático.

-Virgem de Tratamento (VT)- indivíduo que nunca foi tratado com medicamentos antituberculosos.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 - O PROBLEMA

O esquema de primeira linha - RHZ (Rifampicina-Hidrazida-Pirazinamida) de curta duração (9 meses), preconizada pelo Ministério da Saúde para pacientes VT (vírgens de tuberculose) ou para aqueles que mesmo já tratados não apresentaram resistência e com alta eficácia acima de 97% e um índice de recidiva bacteriológica de apenas 1% (DIX, 1985). No Brasil, num estudo de campo entre 1981 e 1984, observou-se eficácia de 97,3% e índice de falência inferior a 2%; e a sobrevivência, que depende de fatores como de acesso dos pacientes ao programa de controle, variou de acordo com o tempo, entre 75 e 80%. (GERHARDT, MIRANDA, TEIXEIRA et al. 1992a)

Quanto ao uso de outros esquemas RHZ, o que já caracteriza a situação de insucesso pelo critério internacional bacteriológico, preconiza-se o esquema de segunda linha SEMZ (Streptomizina-Etambutol-Pirazinamida), que tem duração de 12 meses. Esta conduta não é utilizada em outros países. Na literatura não se encontram dados sobre os resultados deste esquema, a não ser os fornecidos pela Secretaria de Saúde e de Bem-Estar do Estado do Rio Grande do Sul (SSMA-RS), mencionados a seguir. (DIX, PAPPAS, FERREIRA, 1990)

Segundo dados da SSMA-RS, o tratamento da tuberculose, com o esquema RHZ tem eficácia de 97,3%, índice de abandono de 10%, falência de 3,3% e 0,3% de altas por motivos não relacionados ao diagnóstico, efeitos adversos ou óbitos. Para os casos de falência de RHZ, utiliza-se o esquema SEMZ, que tem eficácia de 75% e

FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS HCPA  
BIBLIOTECA

# 1 - INTRODUÇÃO

## 1.1 - O PROBLEMA

O esquema de primeira linha RHZ (Rifampicina-Hidrazida-Pirazinamida) de curta duração (6 meses), padronizado pelo Ministério da Saúde para pacientes VT (virgens de tratamento) ou para aqueles que mesmo já tendo utilizado estes medicamentos não apresentam resistência a eles, tem eficácia acima de 97% e um índice de recidiva bacteriológica de apenas 1% (FOX, 1985). No Brasil, num estudo de coorte entre 1981 e 1988, encontrou-se eficácia de 97,3% e índice de falência inferior a 2%; a efetividade, que depende fundamentalmente da adesão dos pacientes ao programa de controle, variou, de região para região, entre 75 e 80%. (GERHARDT, MIRANDA, TEIXEIRA et al, 1992a) Quando ocorre falência ao esquema RHZ, o que já caracteriza a situação de multirresistência pelo conceito internacional bacteriológico, preconiza-se o esquema de segunda linha SEMZ (Estreptomicina-Etionamida-Etambutol-Pirazinamida), que tem duração de 12 meses. Esta conduta não é utilizada em outros países. Na literatura não se encontram dados sobre os resultados deste esquema, a não ser os fornecidos pela Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul (SSMA-RS), mencionados a seguir. (HENN, ESPINA, FERREIRA, 1990)

Segundo dados da SSMA-RS, o tratamento da tuberculose, com o esquema RHZ tem efetividade de 80%, índice de abandono de 10%, falência de 3,5%, e 6,5% de altas por motivos diversos (mudança do diagnóstico, efeitos adversos ou óbito). Para os casos de falência ao esquema RHZ, utiliza-se o esquema SEMZ, que tem efetividade de 75% e

índice de falência de 14%. Para os pacientes que não curam nem com 1ª e nem com 2ª linhas, que representam aproximadamente 0,5% de todos os casos de tuberculose do RS, não se tem uma solução definida, pois a SSMA-RS, da mesma forma que as demais congêneres do país, dispõe apenas destes dois esquemas terapêuticos padronizados para tuberculose. Estes pacientes tornam-se eliminadores de bacilos multirresistentes e, geralmente, falecem após um período de tempo variável. Para estes casos de tuberculose multirresistente secundária (TBMRS), pode ser realizado tratamento quimioterápico com esquema de fármacos escolhidos com base na história terapêutica/curva baciloscóptica (HT/CB) e/ou no teste de sensibilidade aos tuberculostáticos (TST). Como no nosso meio os resultados dos TST nos casos de TBMRS têm apresentado disparidade com os dados da HT/CB, pela sua maior fidedignidade, tem-se usado exclusivamente as informações da HT/CB. (PICON, RIZON, OTT, 1993) Quando as lesões são restritas a um pulmão deve ser considerado o tratamento cirúrgico complementar, mas como os pacientes com TBMRS do Hospital Sanatório Partenon geralmente apresentam lesões bilaterais e/ou escassa reserva funcional pulmonar, esta modalidade terapêutica, salvo por exceção, não pode ser utilizada.

Em 1991, havia 77 pacientes com TBMRS no nosso Estado aguardando alguma solução terapêutica. Baseados nos dados anteriores, pode-se estimar que no RS, em que são inscritos a cada ano aproximadamente 5.000 casos novos de tuberculose, ocorram cerca de 25 casos de falência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas, o que representa uma proporção de 0,5% dos 5.000 casos novos anuais e uma incidência anual de 0,28 casos novos de TBMRS/100.000 habitantes.

Para estes pacientes com TBMRS, tanto no nosso país como no exterior, até o momento não se dispõe, no nível de saúde pública, de esquema terapêutico efetivo

avaliado por estudo metodologicamente adequado. (ISEMAN, 1993; PICON, RIZZON e OTT, 1993)

## 1.2 - A BUSCA DE SOLUÇÃO

Duas décadas atrás, o grupo do Hospital Sanatório Partenon (HSP) procurou solucionar o problema dos pacientes com TBMRS aos esquemas vigentes de 1ª e 2ª linhas pelo uso de esquemas de 3ª linha que incluíam kanamicina e terizidona. Os esquemas eram complementados pela associação de outros fármacos já utilizados previamente que apresentassem chance de serem eficazes pela análise da história terapêutica/curva baciloscópica individual. Além do tratamento farmacológico, o manejo dos pacientes incluía o atendimento multidisciplinar pelos profissionais da saúde do HSP, procurando-se seguir os critérios estabelecidos pelo protocolo. Posteriormente, este tratamento foi desativado devido à retirada daqueles fármacos do mercado nacional. No tópico discussão, são apresentados alguns dados daquela série. (PICON, RIZZON, OTT, 1993)

Para conseguir uma solução para o grupo de pacientes referido acima, portadores de TBMRS e sem perspectivas de cura pelos recursos habituais, decidiu-se, a partir de 1991, iniciar um estudo com um esquema que se baseasse em fármacos disponíveis, não utilizados de rotina, que houvessem demonstrado razoável efeito antimicobacteriano *in vitro* e *in vivo*, e que não apresentassem efeitos adversos significativos. Dentre os produtos com estas características, destacavam-se: amicacina, quinolonas, derivados da rifamicina (p.ex. rifabutina), clofazimina, tetraciclina, e amoxicilina-clavulanato. Nenhum destes fármacos havia sido testado, até então, em esquemas múltiplos para o tratamento da TBMR (primária ou secundária), em estudos com delineamento adequado (randomização, número

adequado de casos, grupo controle, etc), e, portanto, seu papel no tratamento da tuberculose não estava bem definido, embora fossem usados em casos selecionados.

Em observações anteriores verificou-se que o número de recidivas após tratamento com 3ª linha era elevado, provavelmente como consequência do baixo poder esterilizante dos esquemas terapêuticos. (PICON, RIZZON, OTT, 1993) Por isso, alguns autores preconizam que no tratamento da TBMR a combinação da quimioterapia com tratamento cirúrgico possa oferecer benefícios e melhorar a taxa de cura para pacientes com doença predominante num lobo ou pulmão. (ISEMAN, MADSEN, GOBLE et al, 1990) Portanto, esta modalidade terapêutica, que é sempre considerada em casos selecionados do HSP, também poderia contribuir para o tratamento de alguns destes casos, ressalvados dois importantes fatores limitantes já mencionados: extensão das lesões e baixa reserva funcional pulmonar.

Com base em dados da literatura e considerando a disponibilidade de produtos no nosso meio, optou-se pela utilização de um esquema centralizado no emprego de OFLOXACINA e de AMICACINA. A estes, associou-se TIACETAZONA, tuberculostático atualmente disponível utilizado em esquema padronizado duas décadas atrás, mas que não mais faz parte dos esquemas padronizados. Pelo fato de a tiacetazona apresentar-se associada, no mesmo comprimido, à HIDRAZIDA, esta última foi incluída no esquema terapêutico proposto.

## 1.2.1 - Fundamentos teóricos sobre os fármacos

A OFLOXACINA (O) é um derivado oxazínico com atividade *in vitro* (TSUKAMURA, 1983; TSUKAMURA, 1985; TSUKAMURA, NAKAMURA, YOSHII et



al, 1985; FENLON, CYNAMON, 1986; CROWLE, ELKINS, MAY, 1988; CHEN, SHIH, LINDHOLM-LEVY et al, 1989) e *in vivo* (TSUKAMURA, 1985a; ICHIYAMA, TSUKAMURA, 1987; KOHNO, KOGA, KAKU et al, 1992) contra *M. tuberculosis* e outras micobactérias. Estes autores concluíram que a ofloxacina é menos efetiva que a rifampicina mas mais efetiva que a kanamicina, a etionamida e a ciclosserina. Não há resistência cruzada entre fluoroquinolonas e outros tuberculostáticos. (COLLINS, UTTLEY, 1985) Seu mecanismo de ação parece ser inibição de uma DNA-girase (topoisomerase II), uma enzima bacteriana essencial. As topoisomerasas são requeridas para a replicação do DNA, bem como para certos aspectos envolvidos na transcrição, reparo do DNA, recombinação e transposição. As quinolonas, ligando-se à subunidade A da DNA-girase da bactéria, impedem o resselamento dos filamentos de DNA rompidos durante o processo de superespirilamento. Desta forma, há interferência na duplicação celular. A biodisponibilidade oral da ofloxacina é de 90%, sendo bem absorvida em jejum - a presença de alimento no estômago retarda sua absorção. A taxa de ligação protéica é de 8-30%, e a excreção renal é responsável por 70 a 90% de sua depuração. As cepas de *M. tuberculosis* selvagens, isto é, provenientes de pacientes ainda não tratados, têm seu crescimento inibido por uma CIM-90 de 0,5 a 1 µg de ofloxacina/ml. (HEIFETS, LINDHOLM-LEVY, 1987) CHEN, SHIH, LINDHOLM-LEVY et al (1989) observaram que a CIM-90 mais elevada, tanto em cepas de bacilos selvagens provenientes da Tailândia como dos Estados Unidos, foi 2,0 µg/ml em meio de cultura 7H12. Uma dose oral de 500 mg fornece um pico sérico de 10 µg/ml após 2 a 4 horas. Sua meia-vida de eliminação é de 4-6 horas. O fármaco possui boa afinidade pelo tecido pulmonar, e o nível de ofloxacina no escarro chega a 3,0 µg/ml, usando-se 400 mg duas vezes ao dia. (LEYSEN, HAEMERS, PATTYN, 1989) YEW, KWAN, MA et al (1990) demonstraram que a

ofloxacina associada a outros fármacos de 2ª linha negativava a cultura de escarro mais rapidamente na dose de 800 mg do que na dose de 300 mg/dia. Também, apresenta boa penetração no Sistema Nervoso Central. Além de todas estas propriedades, a ofloxacina tem boa penetração celular, particularmente em macrófagos e neutrófilos (HOOPER, WOLFSON, 1991), o que lhe confere boa atividade contra germes intracelulares. (PEREA, 1990) Assim, é provável que a ofloxacina, à semelhança da pirazinamida, tenha poder esterilizante, podendo contribuir para um esquema de curta duração.

Algumas interações medicamentosas ocorrem com a ofloxacina, conforme se menciona a seguir. Antiácidos (alumínio, magnésio e cálcio) e sulfato ferroso diminuem sua absorção devido à quelação. A ranitidina retarda sua absorção oral. Embora cloranfenicol e rifampicina antagonizem sua atividade bactericida *in vitro*, a importância clínica desta interação ainda não está definida. O uso concomitante de warfarin pode acarretar aumento do tempo de protrombina, com maior risco de sangramento. (BACIEWICZ, ASHAR, LOCKE, 1993) Embora exista controvérsia sobre a importância clínica da interação entre antiinflamatórios não-esteróides e quinolonas, os pacientes em uso desta associação devem ser supervisionados para efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central, pois descreveu-se a ocorrência de convulsões com a associação de enoxacina e fenbufen. Admite-se que isto ocorra pelo aumento do deslocamento do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico causado pelas quinolonas quando associadas com antiinflamatório não-esteróide. (HOOPER, WOLFSON, 1991; MANDELL, PETRI, 1996)

Embora as quinolonas sejam geralmente bem toleradas, podem ocorrer efeitos adversos numa minoria de pacientes. Os sintomas gastrintestinais são os mais comuns (3 a 6%) e incluem, em ordem decrescente, náuseas, desconforto abdominal, vômitos e diarreia.

Em segundo lugar, estão os sintomas referentes ao sistema nervoso central (1 a 4%) que incluem cefaléia, tonturas, agitação e distúrbios do sono. Reações alérgicas cutâneas são infreqüentes (0,5 a 2%) e mais comumente manifestam-se como erupção ou prurido. Febre, urticária, angioedema, reações anafilactóides e vasculite por hipersensibilidade são muito raros. (HOOPER, WOLFSON, 1991)

A observação de erosões de cartilagens em articulações submetidas à sustentação do peso corporal em animais jovens contra-indica, até o presente, o uso de quinolonas em crianças, adolescentes, grávidas, e na fase de amamentação. (HOOPER, WOLFSON, 1991; WALKER, WRIGHT, 1991) No entanto, relatos mais recentes de casos de crianças que utilizaram ciprofloxacina a médio e longo prazos não demonstraram o efeito observado em animais (SCHAAD, STOUPIIS, WEDGWOOD et al, 1991; HUSSEY, KIBEL, PARKER, 1992). Atualmente o uso de quinolonas em crianças deve ser limitado aos casos em que os benefícios superem em larga margem os riscos, em situações nas quais uma terapia potencialmente mais segura não seja disponível. Quando do uso prolongado, se possível, deve-se realizar ressonância magnética dos joelhos para detectar precocemente alterações articulares.

Como a freqüência de abortos é maior em animais que receberam altas doses de norfloxacina e ciprofloxacina, as quinolonas devem ser evitadas em gestantes. (HOOPER, WOLFSON, 1991)

Numa de suas primeiras publicações, TSUKAMURA (1985a) descreveu que num modelo de tuberculose experimental, em ratos tratados com ofloxacina, houve uma apreciável redução no número de germes no fígado. No mesmo ano, este autor usou ofloxacina em uma série de 19 pacientes com TBMRS, na dose de 300 mg/dia, durante 6 a 8 meses. Embora houvesse redução do número de bacilos no escarro em 12 pacientes,

obtendo-se negatificação da cultura em 5 deles, desenvolveu-se resistência à ofloxacina em todos os casos. A ofloxacina foi o único fármaco do esquema múltiplo utilizado nesta série ao qual o *M. tuberculosis* não era resistente inicialmente. Em 2 casos não foi possível a avaliação, pois os pacientes faleceram devido a cor pulmonale. Não se observou efeito adverso e nem alteração laboratorial importante pelo uso prolongado (6-8 meses) da ofloxacina. (TSUKAMURA, NAKAMURA, YOSHII et al, 1985)

Tanto quanto se saiba, o único ensaio clínico randomizado utilizando ofloxacina, foi feito em pacientes tuberculosos como esquema de 1ª linha. Nesse trabalho, constatou-se que a associação rifampicina-hidrazida-ofloxacina é tão efetiva quanto a associação rifampicina-hidrazida-etambutol. O tempo de tratamento foi de 9 meses em ambos os grupos, obtendo-se negatificação da cultura de escarro a partir do 3º mês em 98% dos pacientes do grupo da ofloxacina e em 94% no grupo do etambutol; no 6º mês todos os casos de ambos os grupos haviam negativado a cultura. Após dois anos de seguimento, não se registrou nenhum caso de recidiva em ambos os grupos. Concluíram os autores que a ofloxacina é tão eficaz quanto o etambutol no tratamento da tuberculose quando em combinação com hidrazida e rifampicina. Este estudo, no entanto, não define por si a eficácia da ofloxacina pois, na comparação entre os referidos esquemas, a presença de etambutol ou de ofloxacina pode ser irrelevante em face da eficácia da dupla hidrazida-rifampicina. . (KOHNO, KOGA, KAKU et al, 1992)

Numa série de casos, WILLCOX, GROENEWALD, MACKENZIE (1993), incluíram pacientes com TBMRS, com resistência secundária pelo menos à hidrazida e à rifampicina. Os pacientes usaram previamente em média 6,6 fármacos e havia resistência no TST, em média, a 4,5 fármacos/8 testados. A ofloxacina foi administrada em associação a outros três fármacos, escolhidos segundo o TST e que, de preferência, não

tivessem sido previamente utilizados. O período de tratamento variou entre 1 e 24 meses, tendo 26 pacientes sido tratados por mais de 6 meses. A ofloxacina foi usada na dose de 400 mg, 2 vezes ao dia, no período de internação, e de 800 mg, uma vez ao dia, no período ambulatorial. Dos 39 pacientes que iniciaram tratamento, 8 (20,5%) o interromperam: 2 pacientes no 1º mês devido a efeitos adversos (pesadelos e ansiedade), 1 por lesões bolhosas labiais no 12º mês, 1 fugiu do hospital no 2º mês com escarro ainda positivo, 4 abandonaram o tratamento antes do 6º mês. Considerou-se como resultado favorável a negatificação da baciloscopia e da cultura do escarro pelo menos em dois meses consecutivos, o que ocorreu em 25/31 pacientes (80,6%). A falência foi definida pela permanência da positividade da cultura do escarro além do 6º mês de tratamento, tendo ocorrido em 6/31 casos (19%). A conversão do escarro ocorreu em um período médio de 2,6 meses.

Recentemente, em Nova Iorque, descreveram-se casos de tuberculose com resistência às fluoroquinolonas. Dos 22 pacientes descritos, em 16 desenvolveu-se resistência secundária devida a tratamento inadequado; entre os outros 6, com resistência primária, 5 tiveram contágio nosocomial; havia 18 casos HIV(+). Os autores concluem que o uso de fluoroquinolonas na tuberculose deve restringir-se aos casos de TBMR ou àqueles que apresentam intolerância aos outros tuberculostáticos, e que o tratamento deve ser diretamente observado. (SULLIVAN, KREISWIRTH, PALUMBO et al, 1995)

A AMICACINA (A) é um aminoglicosídeo com atividade altamente bactericida *in vitro* e *in vivo* contra *M. tuberculosis*. (SANDERS, HARTWIG, SCHNEIDER et al, 1982; SABOLLA, MIRADOLI, PENATI et al, 1983; ALLEN, 1983) Seu mecanismo de ação é por inibição da síntese protéica bacteriana através da ligação à subunidade 30S do

ribossoma, induzindo formação de proteínas inadequadas à viabilidade dos microrganismos, com sua conseqüente lise. (BARROS, 1992) O fármaco é rapidamente absorvido por via intramuscular, e picos de concentrações séricas no plasma de aproximadamente 20  $\mu\text{g/ml}$  são atingidos após 30 a 90 minutos com uma dose de 7,5 mg/Kg. A meia-vida é de aproximadamente 2 a 3 horas. (SANDE, MANDELL, 1990) A CIM-90 em um meio com ovo, para cepas de *M. tuberculosis*, incluindo aquelas resistentes a outros tuberculostáticos, foi de no máximo 5  $\mu\text{g/ml}$ . (SABOLLA, MIRADOLI, PENATI et al, 1983) A amicacina não apresenta resistência cruzada com a estreptomicina, mas, sim, com a kanamicina. (ALLEN, 1983; ISEMAN, 1993) Seu maior efeito adverso é nefrotoxicidade, devendo as doses serem ajustadas na vigência de insuficiência renal; pode, também, causar disfunção vestibular e hipoacusia.

Em trabalho experimental com ratos infectados com *M. tuberculosis* (SANDERS, HARTWIG, SCHNEIDER et al, 1982) a amicacina foi mais eficaz na diminuição do número de bacilos que a estreptomicina e a kanamicina. As informações disponíveis na literatura sobre tratamento de pacientes tuberculosos com amicacina são muito escassas. Nos poucos trabalhos existentes evidenciou-se resistência cruzada com kanamicina e melhora clínica e radiológica de casos isolados (SABOLLA, MIRADOLI, PENATI et al, 1983).

A TIACETAZONA (T), disponível na Alemanha desde 1946 e introduzida no tratamento da tuberculose na década de 60, é um produto sintético, semicarbazônico, com baixa eficácia contra *M. tuberculosis*. As cepas sensíveis são inibidas por 1  $\mu\text{g/ml}$ . Os picos de concentração plasmática são de 1-2  $\mu\text{g/ml}$ . Tem boa absorção digestiva, com metabolização hepática e excreção renal. A dose para adultos é de 150 mg/dia ou 2,5

mg/Kg/dia. É um produto muito barato, sendo usado em regiões pobres como é o caso de alguns países da África. No Brasil, dispõe-se do produto em associação com a hidrazida em comprimidos amarelos (cada comprimido contém 150mg de tiacetazona e 400mg de hidrazida). Seus principais efeitos adversos são dermatológicos, desde erupções simples até dermatite exfoliativa grave, necrólise epidérmica tóxica e síndromes de Stevens-Johnson e Lyell, às vezes de conseqüência fatal. Estas reações são mais freqüentes em pacientes HIV(+), sendo contra-indicado seu uso nesta situação. (HARRIS, 1990) Ainda, podem ocorrer náuseas, vômitos, tonturas, icterícia, anemia hemolítica e hipoplasia medular reversível. (PICON, RIZZON, OTT, 1993).

Reações cutâneas graves e fatais foram um dos principais motivos da retirada da tiacetazona dos esquemas padronizados no nosso meio. (FERREIRA, BERNARDI, GERBASE et al, 1981) Um estudo recente, realizado na Tanzânia, (IPUGE, RIEDER, ENARSON, 1995) mostrou que os casos fatais atualmente ocorrem numa taxa muito inferior à esperada, provavelmente pelo melhor manejo da situação: suspensão mais precoce da tiacetazona e sua substituição mais liberal pelo etambutol. A maioria das reações adversas e mortes observadas por estes autores ocorreram nos primeiros 20 dias de tratamento. Observou-se que há uma variação regional nos efeitos adversos da tiacetazona, haja vista que os africanos do leste toleram-na melhor que os asiáticos.

A HIDRAZIDA (H), sintetizada em 1912 mas apenas introduzida como agente antituberculoso quatro décadas depois, é o tuberculostático mais importante e mais utilizado na prática médica. Em muitos aspectos, é um fármaco ideal: bactericida, de pequena toxicidade, de administração fácil, e barato. É muito ativo contra *M. tuberculosis* - a maioria das cepas são inibidas *in vitro* por concentrações de 0,05 a 0,20 µg/ml. Tem ação

marcadamente seletiva para micobactérias, sendo requeridas concentrações acima de 500 µg/ml para inibir o crescimento de outros germes. (MANDELL, PETRI, 1996) Pelo seu pequeno tamanho molecular, tem ampla distribuição no organismo atingindo níveis bem superiores à concentração inibitória mínima em todos os tecidos, inclusive focos caseosos, interior de células fagocíticas e espaço subaracnóideo. Portanto, penetra bem nas células, ao contrário da estreptomicina, tendo boa ação contra bacilos intracelulares. Seu mecanismo de ação é desconhecido. TAKAYAMA (1975) sugeriu uma ação primária da hidrazida por inibição da biossíntese dos ácidos micólicos, importantes constituintes da parede celular micobacteriana. Como os ácidos micólicos existem apenas nas micobactérias isto explicaria a seletividade da ação da hidrazida contra estes microrganismos. Sua absorção intestinal é quase total, com pico de concentração sérica após 1-2 horas da ingesta. Uma dose usual de 3 a 5 mg/Kg/dia produz um pico de 3 a 5 µg/ml. De 75 a 95% da dose é excretada na urina dentro de 24 horas, principalmente como metabólitos. Os principais mecanismos de eliminação da hidrazida são acetilação e oxidação enzimáticas via sistema do citocromo p-450, sendo o primeiro deles determinado geneticamente como um caráter autossômico recessivo, podendo os indivíduos serem acetiladores lentos ou rápidos. (EVANS, 1960) A dose diária de 5 mg/Kg/dia com um máximo de 300 mg/dia é recomendada por ter eficácia terapêutica e um mínimo de efeitos adversos. Hepatite medicamentosa pode ocorrer com uma freqüência que é dependente da faixa etária, sendo rara abaixo dos 35 anos, e chegando a 1-2% entre 50 e 64 anos. Sua ocorrência aumenta significativamente quando existem condições predisponentes como hepatopatia crônica (hepatite alcoólica, cirrose), hepatite granulomatosa (que ocorre na vigência de tuberculose miliar) e desnutrição. (PICON, RIZZON, OTT, 1993) Erupções cutâneas ocorrem em 2%, febre em 1,2% e neurite periférica em apenas 2% dos casos. A



neurite periférica deve-se à depleção dos estoques de piridoxina induzida pela hidrazida, sendo dose-dependente (ocorre em 40% dos casos que usam doses tão altas como 20 mg/Kg/dia. (SNIDER, 1980) A resistência do bacilo tuberculoso à hidrazida pode ocorrer por uma mutação do gene *inhA* micobacteriano envolvido na biossíntese do ácido micólico. (BANERJEE, 1994) O uso da hidrazida, neste esquema terapêutico, também poderia ser justificado se atentarmos para o fato de que uma proporção da população bacteriana pode permanecer sensível a este fármaco, e, ademais, que estes bacilos sensíveis podem ser mais virulentos que os resistentes. Além disso, como já foi citado, a hidrazida é de baixo custo e mínima toxicidade.

### 1.2.2 - Tratamento da TBMR no Brasil

Da mesma forma que no nível internacional, também a experiência brasileira com quinolonas e amicacina é pequena. Como já mencionado anteriormente, a experiência com o tratamento da TBMR no Brasil refere-se ao grupo de pacientes com resistência secundária (TBMRS), adquirida pelo mau uso dos esquemas de 1ª e 2ª linhas, sendo poucos os centros de referência que utilizaram quinolonas e amicacina na composição de esquemas de 3ª linha:

-No Rio Grande do Sul, o Hospital Sanatório Partenon cuja experiência anterior está citada em outros setores deste trabalho (PICON, RIZZON e OTT, 1993) e que utiliza estes fármacos desde 1991;

-Em Salvador, no Hospital Otávio Mangabeira, houve um estudo com uma série de casos que é comentada posteriormente;(SIMÕES, CERQUEIRA, GIUDICE et al ,1992)

-Em São Paulo, o Instituto Clemente Ferreira, cuja experiência está traduzida nos trabalhos de FIUZA DE MELO, IDE NETO, SEISCENTO et al (1993 e 1994), referidos mais adiante;

-Existe um protocolo de pesquisa para "Avaliação de Eficácia e Efetividade de Esquemas Alternativos para o Tratamento da Tuberculose Multirresistente", coordenado por uma comissão do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga do Rio de Janeiro e do Instituto Clemente Ferreira de São Paulo, em andamento. (DALCOLMO, GERHARDT, FIUZA DE MELO et al, 1995)

### 1.2.3 - Tratamento diretamente observado

Nosso intento de achar solução para estes pacientes não poderia restringir-se à simples composição de um novo esquema farmacológico, mas, também, deveria garantir sua **adesão** ao tratamento, e possibilitar uma melhora global dos seus mecanismos de defesa. Assim, manter estes pacientes, geralmente em más condições de nutrição, hospitalizados durante todo o tratamento para receberem **medicação supervisionada** e alimentação adequada, foi a melhor maneira de equacionarmos estes problemas. E o Hospital Sanatório Partenon da SSMA-RS, por sua característica de hospital de referência para tuberculose no Rio Grande do Sul e que possui uma equipe multidisciplinar de reconhecido nível técnico, apresentava condições adequadas para desenvolver este projeto.

## 1.3 - TUBERCULOSE: CONCEPÇÕES BÁSICAS

### 1.3.1 - Generalidades

É possível que a história da tuberculose seja tão antiga quanto a da humanidade em si, mas as descobertas científicas sobre a doença são recentes e relativamente escassas. A demonstração de que sua causa era o *M. tuberculosis*, anunciada por Robert Koch em 1882, a certeza de que era uma infecção transmissível, o uso da radiologia para o seu diagnóstico, e a revolução quimioterápica iniciada pela descoberta da eficácia da estreptomicina contra a doença, foram os principais marcos que possibilitaram chegarmos ao estágio atual.

A tuberculose é certamente a doença que mais suscitou estudos para o estabelecimento de padrões de tratamento. Um grande número de pesquisas clínicas randomizadas foram realizados nas últimas cinco décadas, estabelecendo-se inicialmente a eficácia da quimioterapia, a seguir, que era tão mais eficaz quanto mais prolongada e que deveria ser usada regularmente, e, finalmente, conseguiu-se um regime mais elaborado que possibilitou a quimioterapia de curta duração.

A tuberculose foi a principal causa de morte na Europa e nos Estados Unidos até o início deste século, desafiando e ocupando a posição de maior destaque na medicina e na ciência desde Hipócrates até Robert Koch. Mesmo com as descobertas até agora conseguidas, continua sendo a principal causa infecciosa de morte em todo o mundo.

Um terço da população mundial (1,7 bilhões de pessoas) está infectada pelo bacilo tuberculoso. Este enorme reservatório de bacilos possibilita que, a cada ano, 8 milhões de pessoas adoçam e, entre estas, 2,9 milhões venham a falecer. Destes 8 milhões de casos

novos anuais, 7,6 milhões (95%) ocorrem em países em desenvolvimento e 0,4 milhões em países industrializados. (KOCHI, 1991) O continente asiático é responsável por 5 milhões (65%) do total de 7,6 milhões de casos que ocorrem no terceiro mundo. Dentre os óbitos, apenas 40.000 ocorrem em países desenvolvidos. Estima-se que cause 7% de todas as mortes e 26% de todas as mortes preveníveis no mundo, a maioria ocorrendo em indivíduos jovens.

No Brasil, estima-se que ocorram aproximadamente 115.000 casos novos de tuberculose anualmente o que significa 1 milhão de casos em uma década. Isto situa nosso país em 6º lugar, vindo logo após de Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão. Também a mortalidade continua alta no nosso país, estando ao redor de 5.000 óbitos por ano.

Nas últimas décadas, após a introdução da quimioterapia, a queda anual da incidência da tuberculose nos países mais adiantados chegou a 10-15%. Este rápido declínio levou à impressão de que a doença havia sido resolvida e, no nível internacional, o interesse no controle e na pesquisa da tuberculose esmoreceu sob a pressão de novas prioridades de saúde. No entanto, a partir do início da década de 80, não só esta queda foi desacelerada como ainda, em certos países, observou-se um aumento da incidência, o que coincidiu e em grande parte foi atribuído ao surgimento da SIDA, ao grande contingente de pessoas infectadas no passado, ao aumento da miséria nos países em desenvolvimento, aos bolsões de miséria e de promiscuidade observado em alguns países desenvolvidos, e ao crescente número de imigrantes para países ricos oriundos de regiões de alta prevalência da tuberculose. Estes fatos, associados à desorganização dos Serviços de Saúde e à deterioração das estruturas sociais, propiciou o ressurgimento do problema tuberculose que parecia estar a caminho da sua solução. A multirresistência do bacilo tuberculoso foi mais

uma das conseqüências negativas deste conjunto de dificuldades. (BARNES e BURROWS, 1993)

### 1.3.2 - Histórico

A história da tuberculose é um capítulo excepcional da História da Medicina que revela concepções que vão desde o mais extremado misticismo até a notável visão científica, fruto da argúcia dos pesquisadores. Os relatos de AYVAZIAN (1993), de ROSSMAN e MacGREGOR (1995), de SUTCLIFFE e DUIN (1992) e de SCHRIBER e MATHYS (1991) apresentam com grande propriedade os principais fatos que marcaram a história e a evolução da terapêutica da doença que são descritos resumidamente a seguir.

Demonstraram-se lesões típicas de tuberculose em esqueletos neolíticos na Europa e em múmias egípcias datadas de 3700 a.C. Hipócrates (460-377 a.C.), que primeiro descreveu a doença, denominando-a com a expressão "*tísica*", acreditava que sua transmissão ocorria através da expectoração. Galeno (século II), médico grego que praticou e deixou registros escritos em Roma, chamou a atenção sobre os princípios básicos do tratamento que praticamente não sofreram modificações no milênio seguinte: repouso, combate à tosse, cataplasma torácico, adstringentes para sangramento (gargarejos de ácido tânico misturado com mel), ópio para tosse violenta, e ênfase na dieta. Avicena (980-1037) realizou um estudo cuidadoso dos fenômenos da tuberculose, indicando que os doentes fossem viver em locais montanhosos. Na Idade Média, introduziu-se o costume de curar a tísica dos pacientes com escrofulose pelo "toque real", e poucos suplicantes queixavam-se do toque real! A Renascença nada acrescentou ao tratamento da tuberculose. Em 1667, 25% das mortes em Londres lhe eram atribuídas.

Embora no início do século XIX alguns cientistas já chamassem a atenção de que a tuberculose era transmissível e até conseguissem convencer governantes a introduzir leis de quarentena para proteger o povo, médicos importantes como Laënnec (1781-1826) ainda cometiam o equívoco de não acreditar no contágio da doença. Este notável pesquisador, contudo, descreveu minuciosamente as manifestações clínicas e anatômicas da tuberculose em seu famoso tratado de 1819, e, por ironia do destino, tornou-se ele próprio vítima de processo consumptivo vindo a falecer tuberculoso, aos 45 anos.

Em 1839, Johann Schönlein sugeriu pela primeira vez o nome "tuberculose", e, em 1861, Oliver Wendell Holmes usou a expressão "peste branca" para chamar a atenção à prevalência devastadora da doença na sociedade.

Em 1865, Jean Antoine Villemin deu o grande passo para a descoberta do agente infeccioso da tuberculose ao demonstrar que coelhos inoculados com pus de cavidades pulmonares de tísicos desenvolviam tubérculos. O nascimento da ciência da bacteriologia preparou o caminho para o histórico relato de Robert Koch que, em 1882, descreveu o *Mycobacterium tuberculosis* e, sucessivamente, pelo preenchimento dos postulados de doença infecciosa, demonstrou ser este bacilo a causa da tuberculose. Assim, ficou provado que a consumpção não era hereditária, mas, sim, uma doença transmissível. Por esta descoberta, Koch recebeu o Prêmio Nobel de 1905.

Durante o século XIX, um senso cultural romântico tornou-se associado com a tuberculose, talvez, porque tenha atingido tantos artistas, poetas e escritores! Seu caráter consumptivo tornou-se quase uma marca de distinção, sendo a palidez causada pela doença considerada parte de um certo padrão de beleza.

O século XIX testemunhou tanto a melhor quanto a pior das abordagens terapêuticas da tuberculose. De 1800 a 1860 os pacientes enfrentaram a era dos

antiflogísticos e da terapêutica revulsiva, em que os médicos empregavam fricções com terebentina sobre as áreas afetadas do tórax, eméticos, catárticos, sangrias, e manipulações dietéticas que frequentemente contribuíam para um estado de desnutrição e morte do paciente. O creosoto, agindo como poderoso balsâmico, era usado por via inalatória, digestiva, retal, cutânea e hipodérmica. (CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD, 1901)

Uma crescente insatisfação com esta abordagem levou à indicação de viver no campo, andar a cavalo, fazer exercícios e alimentar-se com dietas brandas. Acreditando que o ar fresco e frio das montanhas estimularia a atividade cardiopulmonar, melhorando a circulação e favorecendo a cura, Hermann Brehmer (1826-1899) abriu o primeiro Sanatório para tuberculose em Gomersdorf (Alemanha), em 1854. O Sanatório tornou-se então um importante foco do tratamento da tuberculose. A fluoroscopia, a partir de 1895, começou a ajudar no acompanhamento do tratamento pela monitorização das lesões. Em 1890, Koch afirmava que "se poderia obter a cura da tísica injetando sob a pele um extrato glicerinado de culturas tuberculosas com bacilos inativados". Denominou-se a este produto "linfa de Koch"; Koch chamou-o "tuberculina". Como esta tentativa de tratamento fracassou completamente, a tuberculina foi abandonada como recurso terapêutico passando a ser utilizada apenas como meio diagnóstico da tuberculose bovina (CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD, 1901) e, mais tarde, da tuberculose humana.

A colapsoterapia, introduzida em 1895 pelo italiano Carlo Forlanini (1847-1918), surgiu pela observação de que o pneumotórax espontâneo frequentemente levava à cura. As primeiras tentativas foram com injeção pleural de nitrogênio. A seguir, pneumoperitônio e esmagamento do nervo frênico, e, mais tarde, toracoplastia, perseguiram o mesmo intento.

Antes da descoberta dos quimioterápicos eficazes para o tratamento da tuberculose, aproximadamente metade dos pacientes morria dentro de 2 anos, um quarto recuperava-se,

e um quarto sobrevivia com doença ativa crônica. (STYBLO, 1980) O risco de recidiva seguindo-se ao estacionamento da doença era 25% entre os pacientes saídos dos sanatórios.

Em 1944, foi relatado o uso da estreptomicina em um paciente, (SCHATZ, BUGIE, WAKSMAN, 1944) sendo este o primeiro fármaco antituberculoso bem sucedido registrado na literatura. (PFUITZE, PYLE, HINSHAW et al, 1955) Em setembro de 1945, foi publicada a primeira série de casos de tuberculose tratada com estreptomicina. (HINSHAW, FELDMAN, 1945) Quase simultaneamente ao desenvolvimento da estreptomicina, Jorgen Lehmann, na Suécia, produzia o PAS (ácido paraminossalicílico). Em março de 1944, iniciou-se seu uso em humanos, com a aplicação tópica em ferimentos abertos de osteomielite tuberculosa e, em outubro de 1944, registrou-se pela primeira vez o uso sistêmico do PAS para tuberculose pulmonar. Em 1948, foi publicado o primeiro ensaio clínico realizado em tuberculose e um dos primeiros da história da medicina. (BMRC, 1948) Nesta pesquisa, os pacientes foram divididos em dois grupos de tratamento randomizados: um que utilizou estreptomicina (E) durante quatro meses e repouso, outro tratado somente com repouso (R). Observou-se marcada diferença na mortalidade, sendo de 7% no grupo E e 27% no grupo R. Apesar disso, houve surgimento de resistência significativa do bacilo tuberculoso à estreptomicina em 85% dos casos ao final de seis meses. Em muitos destes, observou-se também piora clínica.

O problema da resistência bacteriana (MITCHISON, 1950) atenuou o impacto destas descobertas, pois a sobrevivência dos pacientes tratados com estreptomicina, após 5 anos, não era muito melhor do que o tratamento em Sanatório. Também, sua toxicidade para o oitavo par craniano constituía uma séria limitação. A associação da estreptomicina com o PAS mostrou resultados excelentes quanto ao problema da resistência bacteriana, (BMRC, 1950) pois observou-se que após 6 meses de tratamento combinado o número de



germes resistentes era muito reduzido. No entanto, o tratamento para ser efetivo devia se prolongar por 18-24 meses.

Iniciou-se, então, a busca de novos fármacos que pudessem ser associados à estreptomicina em esquemas mais eficazes e menos tóxicos, usando-se uma metodologia científica mais adequada. Em 1952, a hidrazida foi introduzida com grande alarde por apresentar várias vantagens sobre seus antecessores: mais potente, mais barata, efetiva por via oral, de boa aceitação pelos pacientes, e com baixa toxicidade.

As opções terapêuticas tradicionais de hospitalização prolongada, repouso no leito, colapsoterapia, cirurgia, e reabilitação individual perderam sua prioridade. Também o isolamento começou a ser questionado.

Durante os anos 50, outros agentes antituberculosos surgiram para uso clínico: injetáveis como viomicina, capreomicina, kanamicina e amicacina, e orais como pirazinamida, tiacetazona, etionamida e ciclosserina. No entanto, da forma como eram usados na ocasião, apresentavam significativas toxicidade e efeitos adversos. Na década de 60, o etambutol provou ser um excelente fármaco por via oral com baixas toxicidade e efeitos adversos, vindo logo a substituir o PAS como companheiro da hidrazida.

O próximo grande avanço após a hidrazida foi a rifampicina, que foi introduzida para uso clínico em 1967. Rapidamente absorvida por via oral, chegando a altos níveis séricos, de pequena toxicidade e com alta ação bactericida contra o *M. tuberculosis*, foi anunciada como uma nova era na quimioterapia da tuberculose. Inicialmente foi usada em esquemas de 2ª linha para tratar os casos resistentes à hidrazida, com resultados espetaculares. Logo descobriu-se que, combinada com a hidrazida, a rifampicina esterilizava as lesões tuberculosas mais rapidamente que qualquer outra associação medicamentosa. O único ponto negativo era seu alto custo. Na década de 70, esta dupla

constituiu-se no melhor esquema poliquimioterápico contra a tuberculose. O acréscimo da pirazinamida possibilitou que se encurtasse o tempo de tratamento para 6 meses. Os esquemas intermitentes, em que se utilizam fármacos duas vezes por semana, também mostraram utilidade.

Nas três últimas décadas, pensou-se que se os fármacos disponíveis fossem adequadamente utilizados o problema da tuberculose estaria controlado dentro de algumas décadas em todo o mundo. Isto levou a uma certa complacência dos serviços de saúde, das universidades e da indústria farmacêutica. Foi dada pouca prioridade à pesquisa dedicada à tuberculose em geral e particularmente à descoberta de novos produtos. (BATES, 1995)

Hoje em dia, embora se disponha de fármacos potentes que possibilitam curar a subtotalidade dos pacientes tuberculosos, ainda há problemas terapêuticos a resolver: multirresistência, dificuldade de manter tratamento regular, comorbidez (p.ex. hepatopatia ou nefropatia crônica). Para estas situações, devem-se ajustar os esquemas vigentes e continuar buscando novos fármacos mais adequados.

Contudo, pelo que se observa nos nossos dias, tanto nas diretrizes governamentais como nas condutas individuais, parece que as primeiras lições sobre o tratamento da tuberculose ou foram esquecidas ou nunca foram aprendidas. A falha em assegurar que os pacientes completem o tratamento regularmente, a miséria das regiões em desenvolvimento, e o impacto da SIDA na incidência da tuberculose fazem dela a primeira causa de morte por doença infecciosa, e, segundo estimativas, sua incidência global aumentará em 57,6% entre os anos 1990 e 2005.

### 1.3.3 - Resistência do *M. tuberculosis*

O tratamento quimioterápico, apropriadamente prescrito e administrado, cura 98-99% dos pacientes tuberculosos nunca tratados anteriormente (VT), desde que a doença seja causada por *M. tuberculosis* sensível. Bacilos nunca expostos a fármacos podem apresentar resistência como consequência de mutação casual. Esta resistência costuma não ter importância prática, pois os bacilos resistentes a um fármaco são sensíveis aos outros, de modo que com a associação de dois ou mais tuberculostáticos os bacilos resistentes são exterminados. Esquemas terapêuticos inadequados podem levar à emergência de cepas resistentes, desenvolvendo-se RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA ou ADQUIRIDA. Estes bacilos resistentes, uma vez transmitidos a outros indivíduos, por sua vez, podem desenvolver doença ativa com consequente RESISTÊNCIA PRIMÁRIA. (STEINER, CHAVES, LYONS et al, 1970)

Expor-se a paciente com TBMR, ou habitar em região com alta prevalência de TBMR, ou simplesmente com índices de resistência primária à hidrazida superiores a 4%, são fatores de risco para resistência primária. (BASS, FARER, HOPEWELL et al, 1994) A resistência secundária ocorre em pacientes submetidos a tratamento anterior, com esquema inadequado ou usado irregularmente. Há unanimidade em afirmar-se que *a frequência de resistência primária numa região é determinada principalmente pela qualidade do seu Programa de Controle da Tuberculose*. Nos Estados Unidos, três décadas atrás, 1 a 3% dos pacientes eram portadores de bacilos resistentes a um fármaco, enquanto que atualmente 8,8% dos pacientes nunca tratados e 23% dos previamente tratados têm bacilos resistentes a um ou mais fármacos. (CAUTHEN, KILBURN, KELLY et al, 1988) De acordo com o CDC, nos Estados Unidos, em 1991, 14,2% dos casos eram

resistentes pelo menos a um fármaco, 10% à hidrazida e/ou à rifampicina, e 3,5% a ambos, hidrazida e rifampicina, estes últimos rotulados como portadores de tuberculose com multirresistência primária (TBMRP). (BLOCH, CAUTHEN, ONORATO et al, 1994)

Num estudo recente, em 518 pacientes de Nova Iorque, foi demonstrada resistência a pelo menos um fármaco em 33% das culturas de *M. tuberculosis*, e a ambas, hidrazida e rifampicina, em 19% dos casos. Em algumas localidades da Ásia observa-se resistência primária em aproximadamente 50% dos casos, níveis característicos de regiões onde o tratamento da tuberculose é feito sem qualquer supervisão.

SNIDER, CAUTHEN, FARER et al (1991) encontraram uma maior proporção de pacientes com bacilos resistentes aos tuberculostáticos num grupo tratado previamente em comparação com um grupo VT.

No Brasil, a incidência de resistência primária aos tuberculostáticos é relativamente baixa, (LIMA FILHO, OLIVEIRA, NISHI et al, 1980; BARRETO e MARTINS, 1988; FIUZA DE MELO, AFIUNE, RIBEIRO et al, 1996) sendo a maioria dos casos de TBMR consequentes à resistência secundária, adquirida pelo mau uso de esquemas terapêuticos - a estes, denominamos TBMRs. No RS, CHATKIN, BASSANESI, LEIRIA et al (1981) encontraram 12,8% de resistência primária a um ou mais tuberculostáticos, com maior índice de resistência à estreptomicina (6,4%) e à hidrazida (5,6%). BARRETO e MARTINS (1988), examinando 928 amostras de escarro procedentes de vários estados brasileiros, encontraram resistência primária a um ou mais tuberculostáticos em 15% dos casos, com a seguinte distribuição: estreptomicina (isolada) = 8,18%, hidrazida (isolada) = 3%, etambutol (isolado) = 0,1%, estreptomicina + hidrazida = 3,44%, hidrazida + rifampicina = 0,32%. Não encontraram cepas resistentes nem à etionamida e nem à

pirazinamida. Resistência à rifampicina e ao etambutol foi rara (0,42 e 0,1%, respectivamente), sendo que em todos os casos de resistência à rifampicina havia resistência associada à hidrazida. Considerando-se a resistência a cada fármaco (isolada + combinada), os índices mais elevados de resistência foram à estreptomicina (11,79%) e à hidrazida (6,76%). Os mais altos índices de resistência foram observados nas regiões Norte e Nordeste em relação à estreptomicina (16 e 12,73%, respectivamente), e em relação à hidrazida (12 e 10,19%, respectivamente). Os autores concluíram que a resistência primária no Brasil não se modificou nas últimas três décadas. GERHARDT, MIRANDA, TEIXEIRA et al (1992) observaram que a taxa de cura de pacientes tratados com 1ª linha é maior nos pacientes VT do que naqueles que fazem retratamento, sugerindo que para este grupo seja acrescentado etambutol nos dois primeiros meses de RHZ para reduzir o risco de resistência.

A resistência do *M. tuberculosis* a fármacos não é mediada por plasmídeos, mas ocorre por seleção natural de mutantes resistentes. Observou-se resistência do *M. tuberculosis* logo após a introdução da estreptomicina, quando YOUMANS, WILLISTON, FELDMAN et al (1946) observaram que, quando usada isoladamente no tratamento da tuberculose pulmonar, o escarro do paciente logo passava a conter germes que cresciam mesmo em meio contendo alta concentração do fármaco. PYLE (1947) demonstrou que durante tratamento monoterápico com estreptomicina a proporção de bacilos resistentes aumentava progressivamente de 1/88.750, antes do tratamento, para 1/367 após 15 semanas do seu início.

CANETTI (1965) estabeleceu que a população bacilar de lesões pulmonares escavadas chegava a  $10^7-10^9$ , enquanto que nas lesões sólidas era inferior a  $10^4-10^5$ , e que a proporção de mutantes resistentes naturais a um fármaco isolado, como hidrazida ou

estreptomomicina, era de 1 bacilo para cada  $10^5$ - $10^6$  bacilos. A chance de resistência à rifampicina é de 1 para cada  $10^8$  bacilos, e a ambos, hidrazida e rifampicina, de 1 para cada  $10^{14}$  ( $10^6 \times 10^8$ ) bacilos. Pelo menos, três fatores concorrem para a seleção de mutantes resistentes: (1) a proporção de mutantes resistentes em cepas de bacilo tuberculoso nunca tratado ("selvagem"), que varia de  $1/10^5$  a  $1/10^8$ , (2) o tamanho da população bacilar - quanto maior for, maior será a chance de conter mutantes resistentes; e (3) a qualidade antimicrobiana do fármaco usado - quanto mais bactericida mais fácil a seleção de mutantes - obviamente se seu uso for isolado.

Estes conhecimentos permitiram entender o mecanismo da resistência do bacilo tuberculoso e o estabelecimento dos princípios básicos da quimioterapia. Estudos posteriores demonstraram que para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana era necessário associar no mínimo dois fármacos efetivos. Devido à possibilidade de resistência primária a um fármaco, a maioria dos Serviços de Saúde Pública optou pelo uso de três fármacos na fase inicial de tratamento.

Conforme se observa na figura 1, como numa grande população de bacilos tuberculosos selvagens existe um pequeno número de mutantes resistentes (a), o tratamento múltiplo eliminará todos os germes (b), enquanto que a monoterapia resultará na seleção de mutantes resistentes (c). Os círculos vazios representam os bacilos sensíveis a todos os tuberculostáticos, enquanto as figuras com letras internas representam bacilos resistentes aos fármacos indicados. Assim, numa lesão rica em bacilos, geralmente escavada, estes germes resistentes se multiplicarão, desenvolvendo-se o fenômeno da resistência secundária.

Na figura 2, é representada a população bacteriana de uma lesão cavitária contendo bacilos selvagens com resistência primária à hidrazida (a). Mutações nesta população

resistente à hidrazida resultarão em bacilos multirresistentes (b). Se o tratamento for realizado com esquema duplo, hidrazida e rifampicina (ou com esquema eficaz mas usado irregularmente), haverá seleção de mutantes resistentes à hidrazida e à rifampicina (e aos demais fármacos usados irregularmente), que substituirão a população bacilar precedente (c).

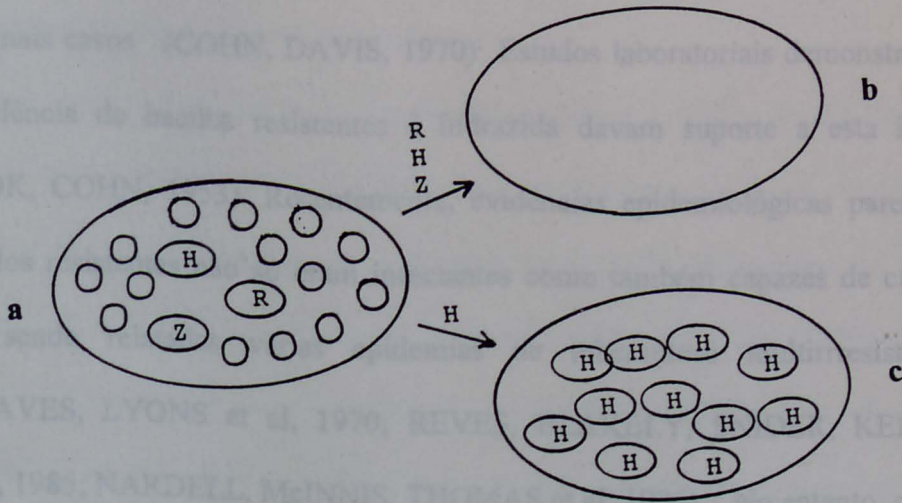


Figura 1 - Resistência secundária do bacilo tuberculoso (vide texto) - (adaptado de Rossman e MacGregor, 1995, pg. 293)

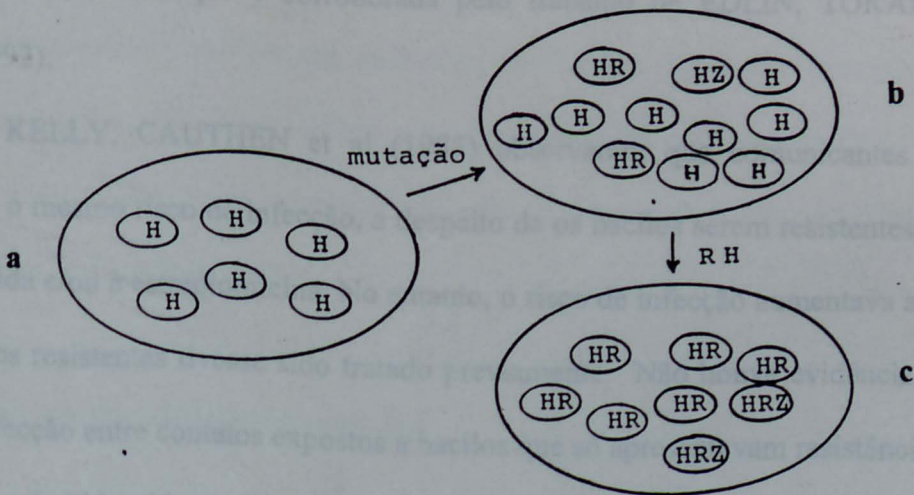


Figura 2 - Resistência primária do bacilo tuberculoso (vide texto) - (adaptado de Rossman e MacGregor, 1995, pg. 293)

### 1.3.4 - Transmissão de Bacilos Resistentes

Anteriormente considerava-se que bacilos resistentes eram menos infectantes e menos patogênicos que bacilos selvagens com sensibilidade preservada, pela observação de que o índice de resistência primária nos comunicantes de tuberculosos crônicos não era diferente dos demais casos. (COHN, DAVIS, 1970) Estudos laboratoriais demonstrando redução da virulência de bacilos resistentes à hidrazida davam suporte a esta idéia. (MIDDLEBROOK, COHN, 1953). Recentemente, evidências epidemiológicas pareciam indicar que bacilos resistentes não só eram infectantes como também capazes de causar doença grave, sendo relatadas várias epidemias de tuberculose multirresistente. (STEINER, CHAVES, LYONS et al, 1970; REVES, BLAKELY, SNIDER, KELLY, CAUTHEN et al, 1985; NARDELL, McINNIS, THOMAS et al, 1986) No entanto, como estes relatos referem-se geralmente a indivíduos síditicos, pode-se inferir que a infecciosidade dos bacilos multirresistentes seja relativamente maior neste grupo populacional, observação esta que é corroborada pelo trabalho de EDLIN, TOKARS, GRIECO et al (1992).

SNIDER, KELLY, CAUTHEN et al (1985) observaram que comunicantes de pacientes VT têm o mesmo risco de infecção, a despeito de os bacilos serem resistentes ou sensíveis à hidrazida e/ou à estreptomicina. No entanto, o risco de infecção aumentava se o doente com bacilos resistentes tivesse sido tratado previamente. Não houve evidência de menor risco de infecção entre contatos expostos a bacilos que só apresentavam resistência a altas concentrações de hidrazida ou de ambos, hidrazida e estreptomicina. Os eliminadores de bacilos mais jovens eram mais contagiantes. As conclusões deste estudo, no entanto, não podem ser extrapoladas para os casos de TBMRS aos esquemas de 1ª e 2ª linhas



porque os autores não consideraram a história terapêutica detalhada dos casos tratados previamente.

KRITSKI, OZORIO MARQUES, RABAHI et al (1996), analisando a transmissão da doença a comunicantes de pacientes portadores de TBMR, observaram que o padrão de resistência nos pacientes bacilíferos e nos contagiados tem diferenças e que o BCG protege os indivíduos expostos prolongadamente à TBMR.

Atualmente é possível identificar se um indivíduo adoece devido a contágio recente ou por reativação endógena, pela utilização de técnicas de biologia molecular: técnica do polimorfismo de restrição do comprimento de fragmentos do DNA ("restriction fragment length polymorphism" - "RFLP") e técnica de impressão digital do DNA ("DNA finger printing"). Em dois estudos separados (SMALL, HOPEWELL, SINGH et al, 1994; ALLAND, KALKUT, MOSS, 1994) relatou-se que 31% dos casos de tuberculose ativa em São Francisco e 40% em Nova Iorque eram devidos a infecções recentes. Estes dados tornaram necessárias uma melhor avaliação epidemiológica e uma escolha mais adequada de esquemas terapêuticos e de profilaxia quando existirem casos de TBMR que possam oferecer risco para seus comunicantes em ambientes confinados, como por exemplo no ambiente familiar, nos hospitais, nos asilos e nas penitenciárias. O uso de BCG nos Estados Unidos também está sendo reconsiderado como recurso profilático para TBMR. (COLDITZ, BREWER, BERKEY, 1994)

### 1.3.5 - O Problema da Multirresistência

Enquanto mutantes casuais do bacilo tuberculoso resistentes isoladamente a determinado fármaco ocorrem com freqüência previsível e não causam problema ao resultado do tratamento com esquema múltiplo, bacilos que se tornam resistentes a

múltiplos fármacos como conseqüência de tratamentos inadequados representam um problema de mais difícil solução. A esta situação denomina-se multirresistência secundária.

A multirresistência (MR) do bacilo tuberculoso é definida em outros centros como toda situação em que o paciente é portador de germes resistentes, pelo menos, à hidrazida e à rifampicina, sendo detectada esta resistência por teste de sensibilidade.

Nos últimos anos, houve grande impacto com o surgimento de casos de tuberculose multirresistente (TBMR), particularmente em grandes centros como Nova Iorque (FRIEDEN, STERLING, PABLOS-MENDES et al, 1993), onde ocorrem mais de 60% de todos os casos de TBMR dos Estados Unidos, e Flórida. Nestas localidades, mais de 95% dos casos de TBMR ocorreram em pacientes HIV (+), com uma mortalidade entre 70 e 90% dentro de poucos meses após o diagnóstico. (PITCHENIK e FERTEL, 1992) Segundo o relato de PARK, GERENA, DAVIS et al (1994) a mortalidade global em 12 meses é de 47%: 32% nos pacientes HIV(-) e 61% nos HIV(+).

Dados de um estudo realizado em 1991, envolvendo várias regiões dos Estados Unidos, mostraram que 3,5% dos casos de tuberculose apresentavam resistência primária simultânea à hidrazida e à rifampicina. (BLOCH, CAUTHEN, ONORATO et al, 1994)

Considerando o conjunto de informações, deduzem as autoridades norte-americanas que inevitavelmente a prevalência de infecções com cepas MR de *M. tuberculosis* continuará a aumentar nos Estados Unidos. (STEVENS, DANIEL, 1995) Como conseqüência, o Serviço de Saúde Pública norte-americano fez algumas recomendações para reduzir a freqüência de falências terapêuticas e a emergência de TBMR: (BLOCH, CAUTHEN, ONORATO et al, 1994)

- testes de sensibilidade antes de iniciar os tuberculostáticos e nos casos com cultura positiva após 3 meses de tratamento ou com outros indícios de falência ou recidiva;
- nas regiões de alta prevalência de TBMR, incluir 4 fármacos na fase inicial do tratamento: R, H, Z e M ou S;
- tratamento diretamente observado para todos os pacientes.

Também, em locais de alta prevalência de TBMR, deve ser considerada a profilaxia secundária com ciprofloxacina-pirazinamida para profissionais da saúde infectados com M. tuberculosis MR. (STEVENS e DANIEL, 1995)

Embora não haja estudos controlados para o tratamento da TBMR, há alguns princípios básicos que devem ser considerados: (GOBLE, 1986; ISEMAN, MADSEN, 1989; ORMEROD et al, 1990; ISEMAN, 1993 e 1996)

- o esquema deve incluir pelo menos 3 fármacos aos quais os germes sejam sensíveis, preferencialmente nunca usados pelo paciente, e incluindo um injetável;
- os medicamentos por via oral devem ser usados por 24 meses após a negatificação da cultura, enquanto o injetável deve ser mantido por pelo menos 4 meses após este evento;
- o tratamento deve ser diretamente observado.

A monitorização do tratamento destes pacientes mostra que a resposta terapêutica é mais lenta do que os casos de tuberculose com bacilos sensíveis, observando-se negatificação do escarro mais tardia. Também, o índice de falências e recidivas é elevado, havendo vantagem em selecionar casos para ressecção cirúrgica combinada com a quimioterapia. (ISEMAN, MADSEN, GOBLE, 1990)

Hoje sabe-se que o problema da multirresistência, que muito abalou a Saúde Pública norte-americana nos últimos anos, é conseqüência de dois fatores principais: "ou os pacientes não usavam seus medicamentos adequadamente, ou não eram tratados

apropriadamente por seus médicos". Retardamento do início do tratamento, esquema monoterápico ou duplo desde o início do tratamento, tratamento durante período muito curto, acréscimo de um fármaco a um esquema que apresentou falência, (MAHMOUD, ISEMAN, 1993) uso irregular dos fármacos, e alterações da imunidade do hospedeiro, são condições que contribuíram decisivamente para o desenvolvimento de multirresistência. (GANGADHARAM, 1993; REICHMAN, 1993 e 1995)

Deve-se salientar que, enquanto em outros centros a TBMR freqüentemente é primária e a maioria dos casos são descobertos pelos TST, no Brasil a TBMR é geralmente secundária, ocorrendo em casos isolados como conseqüência de tratamentos irregulares - é a situação a que também denominamos cronificação. No nosso meio, não se registrou surto epidêmico de TBMRP, mesmo nos centros com alta incidência de SIDA.

### 1.3.6 - Testes de Sensibilidade aos Tuberculostáticos

Embora em outros centros recomende-se usar o teste de sensibilidade aos tuberculostáticos (TST) para orientar os esquemas terapêuticos em casos de TBMR (BASS, FARER, HOPEWELL et al, 1994), no nosso meio há algumas dificuldades neste sentido. Em primeiro lugar, esbarra-se no nível técnico, pois é necessário enviar os materiais para laboratórios de referência (Rio de Janeiro e CDC do Canadá). Em segundo lugar, os resultados chegam com muita demora. E, em terceiro lugar, e o que é mais importante os resultados dos testes freqüentemente contrariam os dados da história terapêutica/curva baciloscóptica e a evolução dos casos com os tratamentos estabelecidos. Por isto, os esquemas terapêuticos para TBMRs devem ser escolhidos basicamente pelos dados da HT/CB.

É difícil comparar os resultados de testes de sensibilidade das diferentes séries porque tanto as características dos pacientes como a metodologia variam amplamente. CANETTI, MITCHISON e RIST afirmaram há três décadas que "A grande freqüência com que são relatados testes de sensibilidade não confiáveis, mesmo nos países mais adiantados, origina dúvidas. Deve ser chamada a atenção sobre o prejuízo que pode resultar ao paciente pela escolha de esquema terapêutico baseado nestes resultados inadequados." (FOX, 1972)

Os TST mais usados nos centros maiores são o método das proporções em meio sólido (teste "convencional") e o BACTEC ("rápido") em caldo. O primeiro pode ser obtido em 3 semanas e o segundo em apenas 1 semana.

### 1.3.7 - Caracterização da Resistência do *M. tuberculosis* aos Fármacos pela História Terapêutica/Curva Baciloscópica

Conforme viu-se anteriormente, os testes de sensibilidade aos tuberculostáticos apresentam alguns problemas que tornam difícil sua utilização, na prática, para tomarem-se decisões na escolha dos esquemas terapêuticos.

FOX (1964) encontrou relação positiva entre história de tratamento antituberculoso prévio e chance de resistência a um ou mais tuberculostáticos (hidrazida, estreptomicina e PAS): a) **pacientes sem terapêutica prévia**: 20% com resistência a 1 ou mais fármacos, 14% com resistência a 1 fármaco, 5% a 2 fármacos, e 2% aos 3 fármacos; b) **pacientes com terapêutica prévia**: 70% com resistência a 1 ou mais fármacos, 35% a 1 fármaco, 25% a 2 fármacos e 11% aos 3 fármacos. Deve-se considerar que estes dados foram obtidos na Índia, onde a incidência de resistência primária e secundária eram relativamente elevadas.

PICON, RIZZON e OTT (1993), considerando a baixa incidência de resistência primária no nosso meio, definem os tuberculostáticos quanto à sensibilidade bacteriana de acordo com a análise da história terapêutica/curva baciloscópica:

1. **Tuberculostático eficaz** - nunca utilizado pelo paciente.
2. **Tuberculostático provavelmente eficaz** - usado por menos de quatro semanas, ou por período maior, porém associado a outros tuberculostáticos potencialmente eficazes pelo mesmo tempo, tendo ocorrido melhora bacteriológica no período do seu uso. (Fig.3: A e C)
3. **Tuberculostático com resistência clinicamente comprovada** - estava sendo usado quando ocorreu aumento do número de bacilos eliminados pelo escarro, precedido ou não de decréscimo inicial, ou quando observou-se persistência de número elevado de bacilos a partir de 4 a 6 meses de tratamento. (Fig.3: B e D)
4. **Tuberculostático de eficácia ignorada** - usado em tratamentos prévios, dos quais não se dispõe de informações para a elaboração da história terapêutica/curva baciloscópica.

Na vigência do tratamento antituberculoso de curta duração RHZ (1ª linha), quando a baciloscopia do escarro é positiva após o 4º mês, considera-se que muito provavelmente haja resistência aos fármacos em uso, rifampicina e hidrazida. (Fig.3: B) No tratamento com SEMZ (2ª linha), se a baciloscopia for positiva após o 6º mês considera-se haver resistência pelo menos ao etambutol e à etionamida. (Fig.3: D)

Numa análise mais detalhada, quando a baciloscopia do escarro permanece positiva e com a mesma quantidade de germes ao longo dos sucessivos meses de tratamento, provavelmente havia resistência primária a mais de um tuberculostático (pode ser o caso de uma micobacteriose atípica). (Fig.3: B.2 e D.2) Por outro lado, quando nos primeiros meses de tratamento ocorre negatificação da baciloscopia admite-se que ou havia resistência

primária a um tuberculostático, tendo ocorrido seleção de mutantes resistentes mesmo com quimioterapia adequada, ou desenvolveu-se resistência secundária por uso inapropriado do esquema terapêutico. (Fig.3: B.1 e D.1)

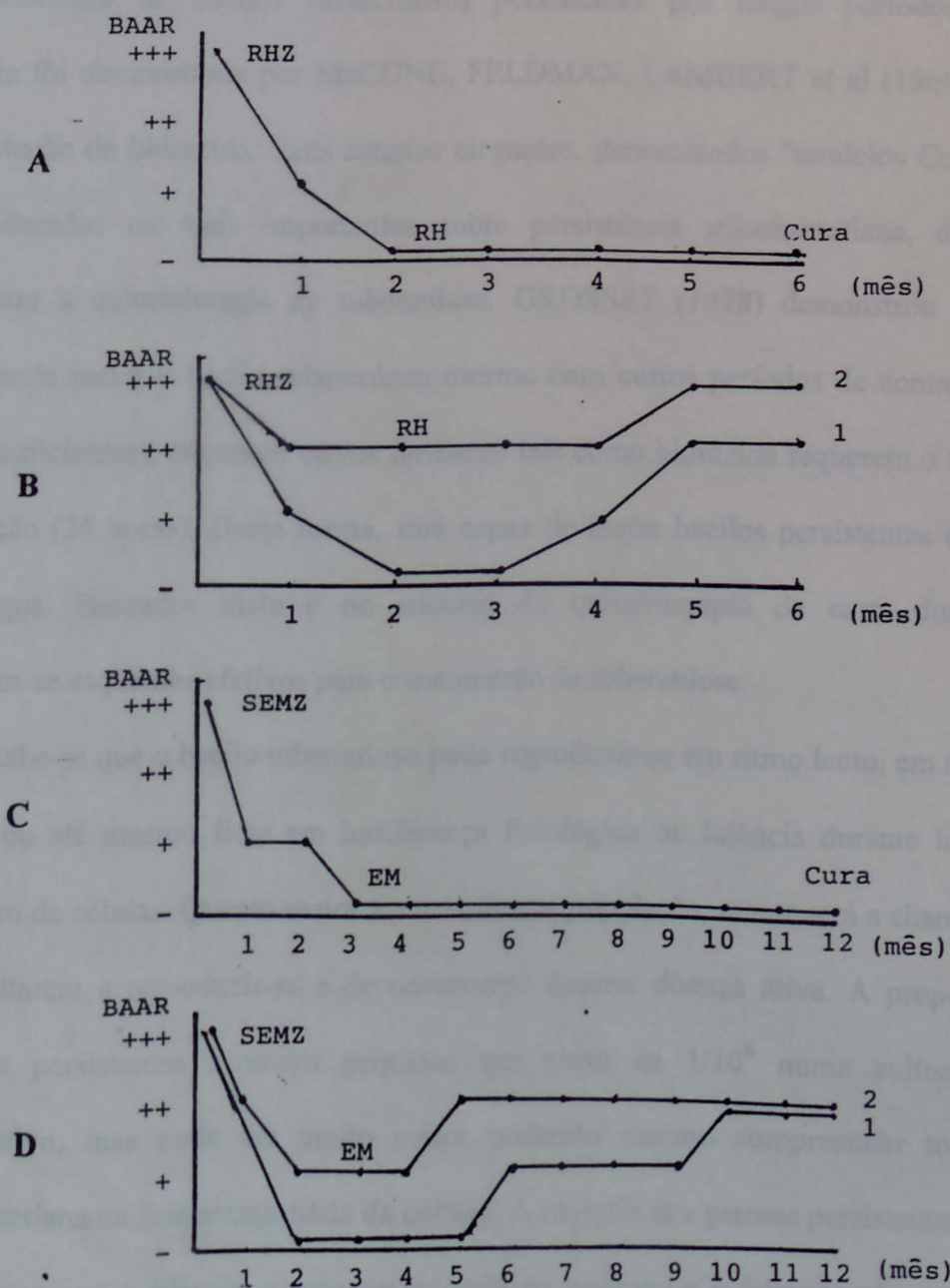


Figura 3 - Curvas baciloscópias de diversas situações de tratamento antituberculoso (vide texto) - (modificado de PICON, RIZZON, OTT, 1993)

### 1.3.8 - Persistência Bacilar

A existência de bacilos tuberculosos persistentes por longos períodos após quimioterapia foi demonstrada por McCUNE, FELDMAN, LAMBERT et al (1966) logo após a introdução da hidrazida. Seus estudos elegantes, denominados "modelos Cornell", foram considerados os mais importantes sobre persistência micobacteriana, de alta relevância para a quimioterapia da tuberculose. GROSSET (1978) demonstrou que a rifampicina pode matar o bacilo tuberculoso mesmo com curtos períodos de contato (15 minutos são suficientes), enquanto outros fármacos tais como hidrazida requerem o tempo de uma geração (24 horas). Desta forma, será capaz de matar bacilos persistentes dentro dos macrófagos. Baseados nisto e no sucesso da quimioterapia de curta duração, desenvolveram-se esquemas efetivos para o tratamento da tuberculose.

Hoje sabe-se que o bacilo tuberculoso pode reproduzir-se em ritmo lento, em surtos metabólicos, ou até mesmo ficar em indiferença fisiológica ou latência durante longos períodos dentro de células. Quanto maior for esta última população, maior será a chance de os bacilos voltarem a reproduzir-se e de novamente ocorrer doença ativa. A proporção destes germes persistentes é muito pequena, em torno de  $1/10^6$  numa cultura de crescimento ativo, mas pode ser muito maior podendo mesmo compreender toda a população bacteriana na fase estacionária da cultura. A maioria dos germes persistentes são intramacrofágicos o que dificulta a ação antimicrobiana porque ou o fármaco não penetra na célula ou, se o faz, não exerce sua atividade devido ao pH e a outros fatores do ambiente intracelular. A persistência manifesta-se após a suspensão do tratamento, com o surgimento de baciloscopia positiva em pacientes curados, geralmente dentro de 18 a 24 meses após a



alta. Como estes germes não mantiveram interação com os fármacos usados anteriormente, são sensíveis a eles e o esquema terapêutico deve ser mantido imutável.

MITCHISON (1992) e GANGADHARAM (1995) em recentes publicações forneceram dados preciosos sobre este tópico.

### 1.3.9 - Princípios Básicos do Tratamento da Tuberculose

A quimioterapia da tuberculose teve alguns marcos importantes:

- O primeiro foi a descoberta da estreptomicina.
- O segundo foi o achado de que a quimioterapia combinada com estreptomicina mais PAS prevenia a emergência de cepas resistentes a qualquer dos dois fármacos.
- O terceiro foi a introdução da hidrazida, que possibilitou um sucesso mais uniforme da quimioterapia.
- O quarto foi a demonstração de que o tratamento ambulatorial, domiciliar, era altamente efetivo e não expunha os contatos familiares a apreciável risco de infecção.
- O quinto foi a introdução da quimioterapia intermitente, amplamente supervisionada, com o conseqüente controle sobre a ingestão dos medicamentos.
- O último e, talvez, mais importante nas últimas décadas, foi a introdução da quimioterapia de curta duração, que foi possível devido ao alto poder esterilizante da associação R-H.

Três regras básicas são consideradas fundamentais para o sucesso do tratamento antituberculoso:

- 1) **os esquemas devem ser múltiplos**, com fármacos aos quais os germes sejam sensíveis - desta forma são eliminados os mutantes resistentes. O uso de dois fármacos seria

suficiente, desde que não ocorresse resistência primária a nenhum deles, mas na prática, pela possibilidade desta ocorrência, prefere-se usar esquema tríplice. Se as características epidemiológicas da região indicarem alta freqüência de germes multirresistentes poderão ser usados inicialmente até quatro ou cinco fármacos;

2) **os medicamentos devem ser usados com regularidade** - como a principal causa de falência do tratamento antituberculoso é o tratamento irregular, considera-se que o esquema terapêutico só deva ser iniciado se houver evidências de que será usado corretamente. Se necessário, deve ser diretamente supervisionado no nível hospitalar ou mesmo no domicílio.

3) **o tempo de tratamento deve ser suficientemente longo** para eliminar os bacilos de metabolização lenta, os de crescimento intermitente e os *persistentes* que voltam à atividade metabólica, e, assim, curar o maior número de casos com a menor taxa de recidivas possível - com as condições atuais, o tempo mínimo de tratamento com esquemas contendo hidrazida e rifampicina é de seis meses.

Na primeira fase do tratamento, como há grande número de bacilos, é muito importante que o esquema tenha alto *poder bactericida* para reduzir a população bacteriana o mais rapidamente possível. Desta forma, prevenir-se-á a emergência de resistência aos fármacos e será determinado o resultado final do tratamento.

Também são fundamentais na escolha dos fármacos: custos e efeitos adversos. Como estes medicamentos são fornecidos gratuitamente pelos Serviços de Saúde do Estado, sua cobertura pecuniária depende de recursos geralmente limitados pela escassa fatia do orçamento público destinada à Saúde Pública. Os tuberculostáticos costumam ser bem tolerados pela maioria dos pacientes, excetuados aqueles casos que apresentam fatores predisponentes.

O número de fármacos que compõem o esquema terapêutico deve ser proporcional à população bacteriana das lesões, pois quanto maior for esta população maior será a chance de ocorrer mutantes resistentes. Por exemplo: a simples tuberculose-infecção, que tem pequena população bacteriana, pode ser tratada com esquema monoterápico (hidrazida); lesões cavitárias, ricas em bacilos, sempre exigem esquema tríplice.

Quanto maior o poder bactericida do esquema terapêutico, mais rapidamente será reduzida a população bacilar e, portanto, o tempo de tratamento poderá ser menor. Esquemas com hidrazida e rifampicina, que são fármacos bactericidas tanto intra como extracelularmente, podem ter menor duração (seis meses). Fármacos novos deverão ter, pelo menos, estas propriedades.

Baseado nos estudos realizados nas décadas de 50 e 60, FOX (1970 e 1972) estabeleceu os princípios básicos para curar a tuberculose com a quimioterapia, considerando (1) **vital** - o uso de esquemas potentes e um programa de controle eficiente que garanta a adesão dos pacientes, (2) **secundário** - quimioterapia de reserva para casos de falência, e (3) **largamente irrelevante** - hospitalização e testes de sensibilidade. Este autor há mais de duas décadas estabeleceu as principais razões da falência da quimioterapia que são válidas nos dias de hoje e continuarão sempre importantes: regimes terapêuticos inadequados, irregularidade do paciente em ingerir os medicamentos, interrupção prematura do esquema, toxicidade dos fármacos e resistência primária.

O principal objetivo do tratamento é eliminar a população bacteriana total ou subtotalmente; neste último caso, contando com a participação das defesas do organismo para controlar a atividade dos germes remanescentes. MITCHISON (1979), estudando animais de laboratório, estabeleceu que os bacilos presentes nas lesões não têm comportamento idêntico, classificando-os em várias subpopulações (vide Figura 4):

(A) Representa os de **crescimento ativo**, com atividade metabólica em pH neutro, localizados na fina camada de necrose caseosa liquefeita que cobre o interior da parede cavitária. Esta população responde bem à quimioterapia, mas devido à sua quantidade ( $10^9$  germes) contém mutantes resistentes que podem ser selecionados por monoterapia.

(CANETTI, 1965)

(B) Representa os de **inibição ácida** que estão dentro de macrófagos ou em locais de necrose caseosa recente com pH ácido. Esta subpopulação não se multiplica tão livremente como aquela localizada na superfície cavitária, sendo limitada em número - menos de  $10^6$  germes. Como estão em atividade metabólica, estes germes respondem bem à quimioterapia desde que o fármaco penetre dentro da célula e/ou seja ativo em pH ácido. Pelo seu tamanho, esta subpopulação praticamente não contém mutantes resistentes.

(C) Representa os que evoluem em **surtos metabólicos**, localizados em área de necrose caseosa semi-sólida - um ambiente muito desfavorável para atividade metabólica. Esta subpopulação ou diminui espontaneamente em número ou, se as condições locais tornam-se temporariamente favoráveis, multiplica-se intermitentemente. Não contém mutantes resistentes devido à sua inatividade metabólica, não responde bem à quimioterapia, e tende a persistir a despeito de tratamento adequado. (MITCHISON, 1978; GROSSET, 1980).

(D) Representa os **latentes**.

Mitchison estabeleceu, também, que cada um destes grupos de germes é inibido seletivamente pelos vários fármacos: (A) pela hidrazida, rifampicina e estreptomicina, (B) apenas pela pirazinamida, (C) pela rifampicina, e (D) por nenhum deles. Posteriormente, Mitchison verificou que as populações A, B e C podem intercambiar-se de acordo com o pH e a resposta inflamatória, de modo que os fármacos podem mudar seu espectro de ação.

| POPULAÇÕES BACTERIANAS ESPECIAIS |   |                 |
|----------------------------------|---|-----------------|
| pH                               | HOMEM   | FÁRMACOS ATIVOS |
| NEUTRO                           | <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; text-align: center;"> <b>A</b><br/>Crescimento<br/>ativo         </div>        | H<br>R<br>S     |
| ÁCIDO                            | <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; text-align: center;"> <b>B</b><br/>Crescimento<br/>intermitente         </div> | Z               |
|                                  | <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; text-align: center;">           Crescimento<br/>lento<br/><b>C</b> </div>      | R               |
| ?                                | <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 5px; text-align: center;"> <b>D</b><br/>Latente         </div>                      | -               |

Figura 4 - Populações bacterianas especiais (vide texto). (MITCHISON, 1979)

### 1.3.10 - Esquemas Terapêuticos

Um esquema para ser efetivo deve conter pelo menos um fármaco bactericida, associado a outros dois aos quais os germes sejam sensíveis. Há duas fases básicas do tratamento antituberculoso: na primeira, em que a população bacteriana é muito alta, exige-se um vigoroso esquema para eliminar o risco de *resistência*; isto se consegue pela associação de fármacos bactericidas como H e R; na segunda, em que a população bacilar é

pequena, é importante o poder esterilizante do esquema, isto é, de exterminar os bacilos remanescentes; o prolongamento do tratamento previne a *recidiva* pela proliferação de bacilos persistentes.

Rifampicina e hidrazida são os fármacos mais efetivos, etambutol e estreptomicina são intermediários, e pirazinamida e tiacetazona são os menos efetivos. (MITCHISON, 1985)

O esquema de 1ª linha rifampicina-hidrazida-pirazinamida, usado durante seis meses, é o mais eficaz que se dispõe atualmente para um primeiro tratamento, tendo uma eficácia de 98%, e uma efetividade de 80%. Quando da sua falência, o esquema de 2ª linha estreptomicina-etionamida-etambutol-pirazinamida, usado durante doze meses, tem quase as mesmas eficácia e efetividade que o primeiro. Na falência da 2ª linha, resta apenas a alternativa de compor um esquema que contenha no mínimo três fármacos nunca utilizados anteriormente ou que o foram em esquemas eficazes ou por curto período.

Considera-se seguro o tratamento padronizado RHZ para um primeiro tratamento quando: a resistência à hidrazida na comunidade é inferior a 4%, o paciente é VT, não provém de região com TBMR e nem se expôs a contágio com caso de TBMR.

### 1.3.11 - Programa de Controle da Tuberculose

Pela riqueza de informações encontradas no capítulo de Tuberculose de autoria de GUTIERREZ, OTT, CORRÊA DA SILVA et al (1991) abaixo transcreve-se, na íntegra, o trecho que melhor encerra as idéias que se tem sobre o assunto.

"Segundo o Código Nacional de Saúde, a tuberculose pertence ao grupo de doenças de notificação compulsória. Este fato mostra que a tuberculose, como doença transmissível, transcende os limites da responsabilidade exclusivamente individual, situando-se no âmbito do interesse coletivo, e, portanto, envolve a responsabilidade de autoridades sanitárias. É, pois, plenamente justificado que os órgãos de saúde pública assumam o encargo de organizar e administrar a execução das medidas de controle da doença.

Há um consenso dos organismos nacionais e internacionais de que é necessário adotar critérios epidemiológicos para controlar a tuberculose. Nesse sentido, o objetivo principal passa a ser a localização dos pacientes portadores de tuberculose pulmonar que eliminam bacilos em quantidades tais que o exame microscópico direto do escarro os demonstre. Tratando e curando esses disseminadores da doença, a cadeia de transmissão será rompida e a tuberculose, necessariamente, entrará em declínio. Em torno deste princípio básico desenvolve-se a estratégia atual. Do ponto de vista teórico, não existem empecilhos já que a tecnologia disponível possibilita este enfoque de saúde pública, pois os métodos são simples e padronizados: para o diagnóstico das fontes de infecção, a baciloscopia direta do escarro; para a investigação dos comunicantes, o teste tuberculínico; para o tratamento, fármacos potentes associados em esquemas padronizados que, usados corretamente, curam a quase totalidade dos casos no nível ambulatorial; para a prevenção, BCG intradérmico e quimioprofilaxia em grupos selecionados.

No sentido de dar às medidas de controle da tuberculose a máxima eficiência, é importante que estas sejam normatizadas, planejadas, coordenadas, supervisionadas, avaliadas e reajustadas por um nível central especializado, tanto estadual como nacional."

Nos últimos anos, com o recrudescimento da doença nos Estados Unidos, houve uma completa mudança de atitude das autoridades sanitárias, como se observa no texto a seguir, modificado de MAHMOUDI e ISEMAN (1993): "Com os problemas enfrentados atualmente como resistência microbiana, estados de imunodeficiência (SIDA e outros), transmissão intrainstitucional, empobrecimento progressivo da população, drogadição e falta de adesão ao tratamento, os programas de controle da tuberculose deverão ser radicalmente reestruturados para cumprir seus objetivos de erradicação da doença."

Quem atende pacientes com tuberculose pulmonar, tanto no nível ambulatorial como no hospitalar, e os acompanha ao longo do tempo sabe muito bem o significado do texto acima, pois na maioria das vezes a tuberculose é um dos problemas menores dentre tantos que apresentam. A situação familiar, as carências pessoais, as drogadições (particularmente o alcoolismo), a falta de assistência social, a miséria pecuniária, entre tantos problemas, tornam difícil que estas pessoas dimensionem adequadamente o fato de estarem com tuberculose. Daí, a baixa adesão ao programa de tratamento. Por isto, a responsabilidade do órgão gerenciador do tratamento da tuberculose cresce enormemente, tornando-se indispensáveis até medidas que configurem um perfil paternalista, desde que ajustadas às necessidades vigentes.

### 1.3.12 - O Futuro do Tratamento da Tuberculose

O que se espera nos *próximos anos* é que se introduzam tuberculostáticos novos (BATES, 1995) mais eficazes, seja para o extermínio dos bacilos, tanto os de crescimento ativo quanto os quiescentes, intra ou extracelulares, com esterilização completa das lesões



e num período de tempo o mais curto possível, seja para o fortalecimento das defesas do hospedeiro pela promoção seletiva dos mecanismos de defesa mais importantes para o combate do bacilo tuberculoso. Deverão os fármacos ter longa meia-vida, mínima toxicidade, máxima absorção gastrointestinal e baixo custo. Também, não deverá desenvolver-se resistência dos bacilos a estes medicamentos. Para que isto ocorra, será necessário um melhor entendimento do mecanismo de ação dos agentes já utilizados no nível molecular, das vias biossintéticas e catabólicas do *M. tuberculosis*, e dos mecanismos da síntese de importantes componentes da parede celular. Uma abordagem molecular a este problema será a clonagem e o seqüenciamento dos genes da resistência a fármacos ou o desenvolvimento de sondas para regiões de marcadores de resistência. Germes persistentes, provavelmente seqüestrados dentro de macrófagos, representam outro desafio terapêutico. Definir seu estado metabólico e identificar agentes ativos contra estes microrganismos será outra prioridade importante.

Desenvolver métodos rápidos para identificar germes resistentes, talvez usando amplificação da reação da cadeia da polimerase (PCR) e hibridização com sondas para identificação da seqüência de nucleotídeos que definem resistência.

A imunoterapia da tuberculose poderá possibilitar o aumento do efeito e a redução da duração da quimioterapia necessária para conseguir-se a cura. Embora os agentes imunomoduladores pareçam promissores como uma potencial modalidade de complementar e potencializar os efeitos da quimioterapia para as micobacterioses, ainda serão necessários ensaios clínicos para definir seu papel. (CYNAMON, KLEMENS, 1989) Entre eles, incluem-se interleucina-2, interferon gama, fator de necrose tumoral, fator estimulante de granulócitos-monócitos e fator de transferência antígeno-específico, e,

ainda, indutores de modificadores de linfocinas tais como indometacina, dipeptídeos muramílicos, vitaminas A e D, e vacinas com bactérias vivas.

## 2 - OBJETIVOS

## 2 - OBJETIVOS

Os objetivos desta estudo de uma série de pacientes portadores de tuberculose com multirresistência secundária aos esquemas padronizados de primeira linha, RHZ (rifampicina-isoniazida-pirazina), e de segunda linha, SEMZ (estreptomicina-kanamicina-eterambutol-pirazina), utilizando o novo esquema terapêutico de terceira linha ainda não padronizado, denominado OATH (ofloxacina-amicacina-flucetazona-hidrazida), foram:

## 2 - OBJETIVOS

### 2.1 - OBJETIVOS PRINCIPAIS:

- Determinar as eficácias imediata e tardia e as toxicidades imediata e tardia do esquema OATH.
- Hipótese de nulidade: em pacientes com tuberculose multirresistente secundária aos fármacos de 1ª (RHZ) e 2ª (SEMZ) linhas, a proporção daqueles que atingiram o evento de interesse era em relação ao total dos que completaram o tratamento (cura mais falência) com o esquema OATH é igual à obtida nos grupos históricos que utilizaram esquemas alternativos, utilizando-se como método estatístico o teste das proporções binomial ( $\alpha=0,05$ ). Não houve grupo de controle porque não havia esquema de 3ª linha em uso no momento devido à impossibilidade de compor-se um esquema estritamente controlado com os outros fármacos disponíveis.

### 2.2 - OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) Avaliar o grau aderência dos fármacos, particularmente da ofloxacina, pelo seu uso prolongado.
- 2) Avaliar o perfil de toxicidade observada, em regime hospitalar.
- 3) Avaliar a capacidade de cura da terapêutica e do risco de resistência a fármacos na caracterização de multirresistência.

## 2 - OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo de uma série de pacientes portadores de tuberculose com multirresistência secundária aos esquemas padronizados de primeira linha, RHZ (rifampicina-hidrazida-pirazinamida), e de segunda linha, SEMZ (estreptomicina-etionamida-etambutol-pirazinamida), utilizando o novo esquema terapêutico de terceira linha ainda não padronizado, denominado OATH (ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida), foram:

### 2.1 - OBJETIVOS PRINCIPAIS:

- Determinar as eficácias imediata e tardia e as efetividades imediata e tardia do esquema OATH.
- *Hipótese de nulidade:* em pacientes com tuberculose multirresistente secundária aos fármacos de 1ª (RHZ) e 2ª (SEMZ) linhas, a proporção daqueles que atingiram o evento de interesse cura em relação ao total dos que completaram o tratamento (cura mais falência) com o esquema OATH é igual à obtida nos grupos históricos que utilizaram esquemas alternativos, utilizando-se como método estatístico o teste das proporções bicaudal ( $\alpha=0,05$ ). Não houve grupo de controle porque não havia esquema de 3ª linha em uso na ocasião e devido à impossibilidade de compor-se um esquema eticamente aceitável com os outros fármacos disponíveis.

### 2.2 - OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- 1) Avaliar efeitos adversos dos fármacos, particularmente da ofloxacina, pelo seu uso prolongado.
- 2) Avaliar o papel do tratamento diretamente observado, no regime hospitalar.
- 3) Avaliar a utilidade da história terapêutica e do teste de sensibilidade a fármacos na caracterização da resistência secundária.

### 3 - MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital Santos Portinari, hospital de referência para tuberculose da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, tendo sido o protocolo aprovado pela Comissão de Ética.

## 3 - MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 - SELEÇÃO DOS PACIENTES

A seleção dos pacientes baseou-se exclusivamente na história terapêutica, independentemente dos resultados das testes de sensibilidade aos tuberculostáticos. Nesse sentido, era condição indispensável que a bacilosmia do escarro se mantivesse positiva prolongadamente, de maneira contínua ou intercalada com exames negativos, no mínimo durante os primeiros 4 meses na vigência de esquema terapêutico de 1ª linha, e no mínimo durante os primeiros 6 meses com tratamento de 2ª linha, para que se considerasse haver resistência bacteriana aos fármacos utilizados. A maioria dos pacientes utilizou tanto o esquema de 1ª linha o de 2ª linha por diversas vezes, passando para o esquema alternativo após esgotar-se a possibilidade de cura com o esquema terapêutico vigente. Em nenhum caso se fez tratamento monoterápico ou se acrescentou um fármaco isoladamente na vigência de falência de um esquema terapêutico. Os dados dos tratamentos aqui relatados foram obtidos por informações obtidas do Serviço de Tuberculose da SBTA-RS, que possui cadastro tanto de dados das duas últimas

### **3 - MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi realizado no Hospital Sanatório Partenon, hospital de referência para tuberculose da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, tendo sido o protocolo aprovado pela Comissão de Ética.

#### **3.1 - SELEÇÃO DOS PACIENTES**

A seleção dos pacientes baseou-se exclusivamente na história terapêutica, independentemente dos resultados dos testes de sensibilidade aos tuberculostáticos. Neste mister, era condição indispensável que a baciloscopia do escarro se mantivesse positiva prolongadamente, de maneira contínua ou intercalada com exames negativos, no mínimo durante os primeiros 4 meses na vigência de esquema terapêutico de 1ª linha, e no mínimo durante os primeiros 6 meses com tratamento de 2ª linha, para que se considerasse haver resistência bacteriana aos fármacos utilizados. A maioria dos pacientes utilizou tanto o esquema de 1ª como o de 2ª linha por diversas vezes, passando para o esquema alternativo após esgotar-se a possibilidade de cura com o esquema terapêutico vigente. Em nenhum caso se fez tratamento monoterápico ou se acrescentou um fármaco isoladamente na vigência de falência de um esquema terapêutico. Os dados dos tratamentos anteriores foram checados por informações obtidas do Serviço de Tuberculose da SSMA-RS, que possui completo banco de dados das duas últimas

décadas. Os pacientes permaneceram em regime de internação durante todo o período de tratamento (12 meses), sendo os casos curados seguidos periodicamente até o 24º mês após seu término (o mínimo de seguimento admitido foi de 6 meses). A equipe técnica era formada por médicos (clínicos e psiquiatra), assistente social, enfermeira, recreacionista e estagiário, reunindo-se semanalmente para discutir aspectos operacionais do protocolo, e, quinzenalmente, com o grupo de pacientes para esclarecer dúvidas e auxiliar na solução de problemas surgidos durante o tratamento.

Uma vez identificados os candidatos ao tratamento de 3ª linha pelos médicos das unidades sanitárias da SSMA-RS, era estabelecido contato com o serviço de triagem do HSP, sendo nesta etapa verificado preliminarmente se preenchiam os principais critérios de inclusão ou de exclusão do protocolo.

#### **Critérios de inclusão:**

- adesão do paciente ao protocolo verificada pela equipe responsável, particularmente para confirmação de que os fatores de risco para cronificação (tratamento irregular, efeitos adversos de esquemas padronizados, alcoolismo, distúrbio mental, problema sócio-econômico grave e drogadição) não interfeririam no tratamento de 3ª linha; por sua vez, o paciente ou responsável confirmava sua adesão ao protocolo mediante a assinatura de um consentimento informado.
- presença de tuberculose ativa, caracterizada por duas baciloscopias de escarro positiva e por cultura positiva para *M. tuberculosis*, realizadas recentemente no HSP;
- resistência bacteriana clinicamente comprovada por história terapêutica/curva baciloscópica de falência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas (RHZ, SEMZ ou outros);

- ausência de resistência aos fármacos a serem estudados: nunca ter usado ofloxacina, amicacina e tiacetazona, ou tê-los utilizado por menos de 4 semanas, ou, por mais de 4 semanas, mas em associação com outros fármacos eficazes, com curva baciloscópica apresentando melhora durante seu emprego;
- idade superior a 18 anos.

#### **Critérios de exclusão:**

- presença de gestação, confirmada por exame ginecológico e laboratorial (plano-teste), e de fase de lactação;
- presença de outra doença de mau prognóstico a curto prazo (exemplos: carcinoma brônquico, DBPOC em fase de insuficiência respiratória);
- presença de anormalidades funcionais hepáticas e renais persistentes;
- problema psiquiátrico grave, não controlado por tratamento adequado;
- soropositividade para HIV.

### **3.2 - AVALIAÇÃO DOS PACIENTES**

Os pacientes foram entrevistados pela *assistente social* em conjunto com os familiares, tendo em vista sua longa permanência no regime hospitalar, sendo avaliados aspectos referentes a tratamentos anteriores (motivos de irregularidades, abandonos ou falências), condições de moradia, renda familiar, comprometimento do paciente com a manutenção da família, vínculos previdenciário e empregatício e, acima de tudo, a motivação do paciente para o tratamento.



Na *avaliação psiquiátrica* procurou-se diagnosticar e indicar o manejo de transtornos psiquiátricos concomitantes à tuberculose, particularmente se estes interferissem decisivamente no tratamento antituberculoso. Problemas psiquiátricos graves, não controlados pelos tratamentos vigentes, excluiriam o ingresso no protocolo.

Os *exames laboratoriais* foram realizados no HSP, salvo as culturas, tipificações e testes de sensibilidade aos tuberculostáticos de primeira e segunda linhas, que foram encaminhados ao Instituto de Pesquisas Biológicas da SSMA-RS. As primeiras culturas foram feitas no IPB; a tipificação de micobactérias e os testes de sensibilidade aos tuberculostáticos foram encaminhados ao Rio de Janeiro (Centro de Referência Hélio Fraga) e/ou ao CDC do Canadá. A seguir descrevem-se dados técnicos dos exames microbiológicos:

**-Colheita do escarro-** após movimentos de tosse, o paciente eliminava escarro que era colhido em copo plástico e enviado imediatamente ao laboratório.

**-Preparo da lâmina-** da porção mais purulenta do escarro separava-se um fragmento do material, que era espalhado em esfregaço fino sobre lâmina, e corado pela técnica de Ziehl-Neelsen.

**-Pesquisa de BAAR-** (Dra. Vânia Marques da Rocha - HSP) A lâmina era coberta com óleo e examinada com lente de imersão (100x), sendo a leitura feita por exame de no mínimo 100 campos; os BAAR apareciam como bacilos róseo-avermelhados (impregnação pela fucsina) contra fundo azulado (azul de metileno). O material era considerado insatisfatório quando não apresentava grumo purulento, sendo então

colhida nova amostra. A quantificação da pesquisa de BAAR no escarro teve os seguintes critérios:

- (negativo) = ausência de bacilos no mínimo em 100 campos examinados,
- (+) = menos de 1 bacilo/campo, em 100 campos,
- (++) = 1 a 10 bacilos/campo, em 50 campos,
- (+++) = + 10 bacilos/campo, em 20 campos.

**-Cultura para micobactérias-** Como a maioria dos espécimes de escarro são contaminados com germes de rápido crescimento que, por se desenvolverem rapidamente, impedem o crescimento das micobactérias, deve haver descontaminação inicial. Para este fim, usaram-se agentes químicos aos quais as micobactérias são mais resistentes, e que ainda possibilitam a digestão do componente orgânico do material. Usou-se para cultivo o meio de Löwenstein-Jensen (LJ), um meio solidificado à base de ovo que contém glicerol e asparagina como fontes de carbono e nitrogênio, respectivamente. Após a semeadura, inclinavam-se os tubos com as tampas afrouxadas para permitir a secagem do inóculo. Os tubos eram examinados nas primeiras 48 horas para verificar-se a secagem e a eventual presença de contaminação; nesta ocasião, a tampa era apertada para vedação do tubo. Eram feitas leituras semanais até a 8ª semana, sendo informados os resultados das culturas positivas, descartados os tubos e relatados o aspecto (forma, cor) e quantidade de colônias crescidas. (Dra. Suzana Jardim - IPB)

**-Identificação do bacilo tuberculoso-** As colônias típicas de *M. tuberculosis* apresentam cor creme e aspecto rugoso, desenvolvendo-se em 3-4 semanas na superfície do meio e não alterando a cor do LJ; produzem niacina, reduzem o nitrato, e dão reação negativa com catalase a 68°C. As colônias das micobactérias atípicas têm cor diferente

do creme, seu aspecto pode ser liso ou rugoso, não produzem niacina, podem reduzir ou não o nitrato, e dão reação positiva com catalase a 68°C. (Centro de Referência - RJ)

**-Testes de sensibilidade-** Utilizou-se o método das proporções (CANETTI, RIST e GROSSET, 1964) que consiste em detectar a proporção de bacilos resistentes presentes em uma amostra frente a uma concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento dos germes sensíveis mas não o dos resistentes - "concentração crítica". Para cada fármaco foi definida uma proporção de mutantes resistentes em uma população bacilar, igual ou acima da qual a amostra era considerada resistente - "proporção crítica". Considerou-se a presença de resistência quando num meio contendo 0,2 µg/ml de hidrazida, ou 2µg/ml de etambutol, ou 40 µg/ml de rifampicina, ou 200 µg/ml de pirazinamida, ou 20 µg/ml de etionamida, a proporção crítica de mutantes resistentes era de 1%. A resistência à estreptomicina foi caracterizada pelo crescimento excedendo a 10% num meio contendo 4 µg/ml do antibiótico. (Centro de Referência - RJ)

Os *exames de rotina* eram os seguintes:

- radiograma de tórax (admissão, 3º, 6º e 12º meses);
- pesquisa de BAAR no escarro, hemograma, plaquetas, glicemia, uréia, creatinina, transaminases, gama-GT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, exame qualitativo de urina (na admissão e mensalmente);
- HIV (1 e 2) pelo método de ELISA; cultura para micobactérias; plano-teste (na admissão e ao final do tratamento).
- Tipificação de micobactérias e testes de sensibilidade aos tuberculostáticos de 1ª e 2ª linhas (na admissão).

### 3.3 - ESQUEMA TERAPÊUTICO

Ver o esquema da tabela 1 . Os fármacos eram administrados de forma supervisionada, uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã. Em situações especiais as doses seriam reajustadas: p. ex. se o peso corporal fosse abaixo de 40 Kg, e se a função renal estivesse comprometida com a depuração da creatinina endógena abaixo de 50% do valor previsto.

TABELA 1 - ESQUEMA TERAPÊUTICO DE TERCEIRA LINHA OATH

| Fármaco     | Dose       | Via           | Tempo de uso |
|-------------|------------|---------------|--------------|
| Ofloxacina  | 600 mg/dia | Oral          | 12 meses     |
| Amicacina   | 500 mg/dia | Intramuscular | 03 meses     |
| Tiacetazona | 150 mg/dia | Oral          | 12 meses     |
| Hidrazida   | 400 mg/dia | Oral          | 12 meses     |

Os tuberculostáticos seriam suspensos:

- na presença de efeitos adversos graves que pusessem em risco a vida do paciente ou a função de um órgão importante (p.ex. alterações hematológicas, hepáticas, renais, neurológicas ou cutâneas graves);
- quando o paciente contrariasse deliberadamente as exigências básicas do protocolo (p.ex. negar-se a permanecer em regime de internação hospitalar).

### 3.4 - EVENTOS DE INTERESSE

a) **Cura:** negatificação da baciloscopia do escarro até o 6º mês e da cultura do escarro ao final do tratamento (12 meses); deve ser confirmada pela permanência de sucessivas baciloscopias negativas até pelo menos 6 meses após a alta.

#### b) **Interrupção do tratamento:**

b1) *Por abandono:* saída do paciente do protocolo no caso de sua não concordância em permanecer sob tratamento medicamentoso em regime de internação.

b2) *Por indisciplina:* definida pela saída do paciente do protocolo por iniciativa médica e/ou administrativa, em virtude de falta grave cometida por ele contra a integridade patrimonial da instituição e/ou contra funcionário ou paciente internado.

b3) *Por efeitos adversos:* definida pela saída do paciente do protocolo pela ocorrência de efeito adverso grave.

b4) *Por óbito:* morte atribuída a qualquer causa que não tuberculose ativa (ver o item falência).

c) **Falência:** definida pela ocorrência e manutenção, após o sexto mês de tratamento, de positividade da baciloscopia do escarro, ou por óbito que ocorresse na vigência de tuberculose ativa (BAAR positivo no escarro) em paciente com lesões pulmonares extensas.

d) **Recidiva:** definida pela cura ao final dos 12 meses de tratamento e a subsequente constatação de baciloscopia de escarro positiva na evolução após a alta, em até 24 meses após o tratamento; esta condição pode ser identificada pela vigilância habitual do

Serviço de Tuberculose da SSMA-RS. Ocorrendo recidiva dentro de seis meses após a alta, considera-se como provável resistência bacteriana e o caso passa a ser considerado como falência; se for posteriormente, seria atribuída à persistência bacilar (reativação endógena) ou mesmo a uma nova infecção, o que autorizaria a instituição do mesmo esquema terapêutico (OATH).

**Acompanhamento após o tratamento:** os pacientes que tiveram alta por cura foram avaliados nos 3º, 6º, 12º e 24º meses após o término do tratamento, submetendo-se a exames clínico, radiológico e baciloscópico do escarro.

Ficou estabelecido que, se em algum caso fosse utilizada a ressecção cirúrgica complementar à quimioterapia, o mesmo seria excluído da determinação da eficácia devido ao viés inerente à situação. Contudo, casos que necessitassem desta modalidade terapêutica, seriam incluídos na análise da efetividade.

### 3.5 - TESTES ESTATÍSTICOS

Para comparação da eficácia da série OATH com as eficácias das outras séries foram utilizados testes de comparação entre proporções (bicaudal,  $\alpha=0,05$ ).

## 4 - RESULTADOS

Entre março de 1991 e julho de 1994, 40 pacientes portadores de miocardiopatia dilatada secundária (DMDS) foram admitidos no protocolo, sendo internados na Unidade de Cardiologia Periférica. A média de idade foi de 39,6 anos (18 a 59 anos), sendo 23 homens (57,5%) e 17 mulheres (42,5%), 31 brancos (77,5%) e 9 não-brancos (22,5%). Todos tinham história prévia de infarto do miocárdio. Os exames de eletrocardiograma prévios com derivações de 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> feixes foram realizados de maneira adequada em todos os pacientes, determinando desta irregularidade, juntamente com o eletrocardiograma de rotina, registrados nas tabelas 2 e 3.

## 4 - RESULTADOS

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS INICIAIS DOS 40 PACIENTES COM DMDS TRATADOS PELO ESQUEMA GATH

| Característica                       | Valores                      |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Idade média (anos)                   | 39,6 anos (intervalo: 18-59) |
| Sexo masculino                       | 23 (57,5%)                   |
| Sexo feminino                        | 17 (42,5%)                   |
| Raça branca                          | 31 (77,5%)                   |
| Raça não-branca                      | 9 (22,5%)                    |
| Tempo médio de evolução sintomática* | 3,3 (intervalo: 2-8)         |
| Número de infartos prévios           | 2                            |

\* Tempo médio de evolução sintomática anterior à 1<sup>o</sup> visita

TABELA 3 - MOTIVOS ASSOCIADOS À IRREGULARIDADE DOS TRATAMENTOS PRÉVIOS DOS 40 PACIENTES COM TBMRS

#### 4 - RESULTADOS

Entre março de 1991 e julho de 1994, 40 pacientes portadores de tuberculose multirresistente secundária (TBMRS) foram admitidos no protocolo, sendo internados no Hospital Sanatório Partenon. A média de idade foi de 39,6 anos (18 a 59 anos); havia 23 homens (57,5%) e 17 mulheres (42,5%), 31 brancos (77,5%) e 9 não-brancos (22,5%). Todos tinham lesões pulmonares bilaterais e cavitárias. Em todos os casos, os tratamentos prévios com fármacos de 1ª e 2ª linhas foram realizados de maneira irregular, sendo os principais fatores determinantes desta irregularidade, juntamente com outras características da amostra, mostrados nas tabelas 2 e 3.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS INICIAIS DOS 40 PACIENTES COM TBMRS TRATADOS PELO ESQUEMA OATH

| Características                                      | Valores                      |
|--|------------------------------|
| Idade: (média aritmética)                            | 39,6 anos (intervalo: 18-59) |
| Sexo: Masculino                                      | 23 (57,5%)                   |
| Feminino   | 17 (42,5%)                   |
| Cor: Brancos   | 31 (77,5%)                   |
| Não-brancos  | 9 (22,5%)                    |
| Tempo de doença (anos/média aritmética)*             | 5,8 (intervalo: 2-9)         |
| Número de tuberculostáticos utilizados previamente * | 6                            |

\* referem-se aos tratamentos anteriores à 3ª linha



**TABELA 3 - MOTIVOS ASSOCIADOS À IRREGULARIDADE DOS TRATAMENTOS PRÉVIOS DOS 40 PACIENTES COM TBMRS**

| PROBLEMA                              | Nº de Casos | %    |
|---------------------------------------|-------------|------|
| Problemas sócio-econômicos graves (*) | 40          | 100  |
| Alcoolismo                            | 20          | 50   |
| Efeitos adversos                      | 20          | 50   |
| Perturbações mentais                  | 17          | 42,5 |
| Drogadição                            | 06          | 15   |

(\*) baixa renda familiar; desempregado; sem moradia fixa; baixa escolaridade

A cultura do escarro demonstrou *M. tuberculosis* em todos os casos. Os resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos de 1ª e 2ª linhas, realizados alhures (Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-Rio de Janeiro e CDC do Canadá), são demonstrados na Tabela 4.

**TABELA 4 - RESULTADOS DOS TESTES DE SENSIBILIDADE AOS TUBERCULOSTÁTICOS DE 16 PACIENTES COM TBMRS TRATADOS COM O ESQUEMA OATH**

| Caso | Data  | H | R | Z | S | E | M | Ci |
|------|-------|---|---|---|---|---|---|----|
| 01   | 02/91 | S | S | S | S | S | S | S  |
| 02   | 08/91 | R | R | S | S | R | S | -  |
| 04   | 08/90 | R | S | S | S | S | S | -  |
| 05   | 06/92 | - | S | S | S | S | S | -  |
| 07   | 10/90 | S | S | R | S | R | S | -  |
| 08   | 08/92 | R | R | - | S | R | R | -  |
| 09   | 08/92 | S | S | S | S | - | S | -  |
| 10   | 11/90 | R | R | S | R | S | S | S  |
| 11   | 11/91 | S | R | R | S | S | S | -  |
| 14   | 06/92 | - | S | S | S | S | S | -  |
| 15   | 05/93 | R | R | R | S | S | R | -  |
| 17   | 02/91 | S | S | S | S | S | S | S  |
| 20   | 05/93 | R | R | S | R | R | R | -  |
| 26   | -     | R | S | - | S | R | S | -  |
| 30   | 06/91 | R | R | R | R | R | S | -  |
| 32   | 05/93 | S | S | S | S | S | S | -  |

Em todos os casos o material foi escarro e cresceu *M. tuberculosis*.

Data = mês/ano, R=resistente, S=sensível, Ci=ciprofloxacina

A análise dos resultados dos TST dos casos investigados (Tabela 4), permite observar que houve resistência à hidrazida em 8/14 casos (57%), à rifampicina em 7/16 casos (44%), à pirazinamida em 4/14 casos (29%), à estreptomicina em 3/16 casos (19%), à etionamida em 6/15 casos (40%), e ao etambutol em 3/16 casos (19%). Houve resistência a dois ou mais fármacos em 9/16 casos (56%) e à dupla RH em 6/14 casos (43%). Por outro lado, houve sensibilidade aos seis fármacos de 1ª e 2ª linhas em 3 casos (19%), e a cinco deles em 4 casos (25%). Houve sensibilidade à ciprofloxacina nos 3 casos testados.

| Nº  | Sexo | Idade | Sexo | Resistência | 04.92 | 09.92 | Resultado | Outro    |
|-----|------|-------|------|-------------|-------|-------|-----------|----------|
| 1   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 2   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 3   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 4   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 5   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 6   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 7   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 8   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 9   | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 10  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 11  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 12  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 13  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 14  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 15  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 16  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 17  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 18  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 19  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 20  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 21  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 22  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 23  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 24  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 25  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 26  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 27  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 28  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 29  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 30  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 31  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 32  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 33  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 34  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 35  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 36  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 37  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 38  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 39  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 40  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 41  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 42  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 43  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 44  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 45  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 46  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 47  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 48  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 49  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 50  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 51  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 52  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 53  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 54  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 55  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 56  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 57  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 58  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 59  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 60  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 61  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 62  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 63  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 64  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 65  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 66  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 67  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 68  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 69  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 70  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 71  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 72  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 73  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 74  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 75  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 76  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 77  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 78  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 79  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 80  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 81  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 82  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 83  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 84  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 85  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 86  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 87  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 88  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 89  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 90  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 91  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 92  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 93  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 94  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 95  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 96  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 97  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 98  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 99  | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |
| 100 | M    | 34    | M    | B           | 04.92 | 04.92 | 6         | Palência |

TABELA 5 - CARACTERIZAÇÃO E DESFECHOS DOS 40 PACIENTES  
COM TBMS TRATADOS PELO ESQUEMA OATH

| Caso<br>(n°) | Nome<br>(iniciais) | Idade<br>(anos) | Sexo | Cor | Início<br>(mês.e<br>ano) | Final<br>(mês.e<br>ano) | Negat<br>(mês) | Eventos de<br>interesse | Evolução        |
|--------------|--------------------|-----------------|------|-----|--------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|
| 1            | MHW                | 41              | F    | B   | 03.91                    | 03.92                   | 3              | Cura                    | Recidiva->Cura  |
| 2            | ESH                | 34              | F    | B   | 06.91                    | 06.92                   | 4              | Cura                    | Cura            |
| 3            | ZB                 | 45              | F    | B   | 11.91                    | 11.92                   | 2              | Cura                    | Cura            |
| 4            | JLSS               | 37              | M    | B   | 04.92                    | 04.93                   | 6              | Cura                    | Cura            |
| 5            | MLF                | 34              | F    | P   | 04.92                    | 09.92                   | Não            | Falência                | Óbito - 03.93   |
| 6            | AC                 | 47              | M    | B   | 06.92                    | 06.93                   | 6              | Cura                    | Cura            |
| 7            | EK                 | 46              | M    | B   | 07.92                    | 07.93                   | 4              | Cura                    | Óbito - 07.93   |
| 8            | ERSN               | 35              | F    | B   | 07.92                    | 07.93                   | 1              | Cura                    | Cura            |
| 9            | ABS                | 35              | F    | B   | 07.92                    | 07.93                   | 4              | Cura                    | Cura            |
| 10           | JLMS               | 28              | M    | B   | 09.92                    | 09.93                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 11           | JAAC               | 35              | M    | B   | 09.92                    | 09.93                   | 4              | Cura                    | Cura            |
| 12           | FWS                | 18              | F    | B   | 10.92                    | 10.93                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 13           | MHM                | 31              | F    | P   | 10.92                    | 01.93                   | 2              | Inter/Aband             | Óbito - 03/94   |
| 14           | EJ                 | 35              | M    | B   | 10.92                    | 03.93                   | Não            | Falência                | Óbito 5° mês(+) |
| 15           | CTS                | 39              | F    | B   | 11.92                    | 11.93                   | 3              | Cura                    | Óbito - 94      |
| 16           | CF                 | 55              | M    | P   | 11.92                    | 11.93                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 17           | PPN                | 31              | M    | P   | 01.93                    | 01.94                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 18           | LFUV               | 39              | M    | P   | 03.93                    | 12.93                   | 6              | Inter/Indiscipl         | Indisciplina    |
| 19           | TFR                | 47              | F    | B   | 04.93                    | 09.93                   | Não            | Falência                | Óbito 5° mês(+) |
| 20           | WDC                | 27              | M    | B   | 04.93                    | 04.94                   | 2              | Cura                    | Cura            |
| 21           | JSB                | 45              | M    | B   | 05.93                    | 05.94                   | 4              | Cura                    | Cura            |
| 22           | NAS                | 50              | F    | B   | 06.93                    | 06.94                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 23           | JWS                | 31              | M    | B   | 07.93                    | 07.94                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 24           | MAPS               | 54              | M    | B   | 07.93                    | 07.94                   | 2              | Inter/EfAdv             | Cura            |
| 25           | MIPS               | 41              | F    | P   | 08.93                    | 08.94                   | 2              | Cura                    | Cura            |
| 26           | JPVR               | 44              | M    | B   | 08.93                    | 11.93                   | 2              | Inter/Aband             | Abandono        |
| 27           | RAM                | 22              | M    | B   | 08.93                    | 12.93                   | Não            | Inter/Indiscipl         | Indisciplina    |
| 28           | VRA                | 32              | F    | B   | 08.93                    | 08.94                   | 5              | Cura                    | Cura            |
| 29           | RVR                | 32              | M    | P   | 08.93                    | 08.94                   | 2              | Cura                    | Cura            |
| 30           | EJR                | 52              | M    | B   | 09.93                    | 09.94                   | 3              | Cura                    | Cura            |
| 31           | MCJ                | 35              | F    | P   | 09.93                    | 09.94                   | 1              | Cura                    | Cura            |
| 32           | EL                 | 50              | M    | B   | 01.94                    | 05.94                   | 2              | Inter/Aband             | Abandono        |
| 33           | JFS                | 43              | M    | B   | 02.94                    | 02.95                   | 1              | Cura                    | Cura            |
| 34           | JPSS               | 40              | M    | P   | 04.94                    | 04.95                   | 4              | Cura                    | Cura            |
| 35           | TMSR               | 41              | F    | B   | 05.94                    | 10.94                   | Não            | Falência                | Óbito 6° mês(+) |
| 36           | EL                 | 33              | F    | B   | 07.94                    | 07.95                   | 1              | Cura                    | Cura            |
| 37           | MCS                | 48              | F    | B   | 07.94                    | 07.95                   | 2              | Cura                    | Cura            |
| 38           | IC                 | 42              | M    | B   | 07.94                    | 12.94                   | 3              | Inter/Aband             | Abandono        |
| 39           | JCL                | 59              | M    | B   | 07.94                    | 04.95                   | 3              | Inter/Aband             | Cura - (9°)     |
| 40           | ASM                | 54              | M    | B   | 07.94                    | 01.95                   | Não            | Inter/Aband             | Abandono        |

Conforme a tabela 7, houve 27 curas o que configura uma efetividade imediata de 67,5%, 4 falências (10,0%), e 9 interrupções (22,5%). Se desconsiderarmos as interrupções, incluindo somente os desfechos cura e falência, 87% (27/31 casos) dos pacientes que completaram o tratamento ficaram curados (esta é a eficácia imediata). Entre as 4 falências, registraram-se 3 óbitos, sendo que 2 ocorreram no 5º mês e 1 no 6º mês de tratamento. A outra falência ocorreu pela não negativação do escarro até o 6º mês de tratamento. Esta paciente faleceu algumas semanas após por insuficiência respiratória, apresentando ao radiograma de tórax extensas lesões pulmonares bilaterais. Das 9 interrupções, 6 ocorreram por abandono, 2 por indisciplina e 1 por efeito adverso grave (hipoplasia da medula óssea). Este paciente (nº 24), após breve interrupção, prosseguiu com o tratamento, sendo a tiacetazona, à qual atribuiu-se o efeito adverso, substituída por clofazimina; as alterações hematológicas regrediram totalmente e, ao final, obteve-se a cura. Ocorreram outros efeitos adversos atribuídos ao esquema, gastrintestinais (náuseas, vômitos), dermatológicos (prurido, erupções leves) e neurológicos (tonturas, cefaléia, insônia), porém de leve intensidade e transitórios, não prejudicando em qualquer momento a administração dos fármacos. O paciente nº 39 que abandonou o tratamento no 9º mês foi reavaliado 10 meses após a alta tendo, na ocasião, apresentado BAAR negativo. O conjunto de dados clínicos e laboratoriais indica que esteja curado.

Mesmo entre os pacientes que interromperam o tratamento durante o uso do esquema OATH, observou-se a negativação do escarro na sua maioria: abandonos (5/6 negativaram), indisciplinas (1/2 negativaram), efeitos adversos (1/1 negativou). A negativação bacteriológica do escarro ocorreu, em média, no terceiro mês, tanto para os pacientes curados como para aqueles que interromperam o tratamento. Desta forma,

85% (34/40) dos pacientes negataram a pesquisa do BAAR no escarro. Na tabela 6 observa-se o mês de negatificação da baciloscopia do escarro.

Nenhum caso desta série foi submetido a tratamento cirúrgico complementar.

**TABELA 6 - NEGATIVAÇÃO DO ESCARRO DE 27 PACIENTES COM TBMRS CURADOS ATRAVÉS DO ESQUEMA OATH**

| Mês da negatificação | Nº | OATH % | % acumulada |
|----------------------|----|--------|-------------|
| 1º                   | 4  | 15     | 15          |
| 2º                   | 5  | 18     | 33          |
| 3º                   | 9  | 33     | 66          |
| 4º                   | 6  | 22     | 88          |
| 5º                   | 1  | 04     | 92          |
| 6º                   | 2  | 08     | 100         |

**TABELA 7 - RESULTADOS DO TRATAMENTO DE 40 PACIENTES COM TBMRS ATRAVÉS DO ESQUEMA OATH**

| EVENTOS DE INTERESSE              |  | Nº CASOS |
|-----------------------------------|--|----------|
| Cura (67,5%)                      |  | 27       |
| Falência (10,0%)                  | Escarro com baciloscopia positiva no sexto mês | 01       |
|                                   | Óbito na vigência de baciloscopia positiva     | 03       |
| Interrupção do tratamento (22,5%) | Abandono                                       | 06       |
|                                   | Indisciplina                                   | 02       |
|                                   | Efeitos Adversos                               | 01       |

Os pacientes curados foram seguidos, em média, durante 22,4 meses (até dezembro/95), com intervalos de seguimento entre 6 e 45 meses. Dos 27 curados, apenas um (caso n° 1) apresentou BAAR positivo no período de seguimento (24° mês após a alta); era portador de diabetes mérito insulino-dependente e não usou as medidas terapêuticas adequadas (dieta e uso correto de insulina). Este paciente repetiu o esquema OATH entre maio/94 e maio/95, recebendo alta curado. Numa análise global, considerando-se que dos 27 pacientes curados 26 permaneceram como tal, e um paciente que recaiu (caso n° 1) recebeu novamente o esquema OATH e obteve cura, pode-se considerar que a eficácia imediata foi igual à tardia. Acrescentando a informação de que os casos de n°s 24 e 39 estavam curados ao final do acompanhamento, a efetividade tardia passaria de 67,5% para 72,5%, isto é, 29 dos 40 pacientes que iniciaram o tratamento estão curados. O tempo de seguimento dos pacientes curados é demonstrado na tabela 7.

**TABELA 8 - TEMPO DE SEGUIMENTO DE 27 PACIENTES  
CURADOS COM O ESQUEMA OATH(\*)**

| TEMPO (meses) | N° CASOS |
|---------------|----------|
| 06 - 12       | 04       |
| 12 - 24       | 10       |
| > 24          | 13       |

(\*) Houve apenas uma recidiva, ocorrida no 24° mês após o tratamento, em uma paciente com diabetes mérito insulino-dependente.

## - DISCUSSÃO

### - CONSIDERAÇÕES GERAIS

## 5 - DISCUSSÃO

## 5 - DISCUSSÃO

### 5.1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

O esquema terapêutico proposto para tuberculose multirresistente secundária foi inicialmente sugerido para resolver um problema enfrentado pela equipe de saúde do Hospital Sanatório Partenon. Obviamente que, sendo o HSP o hospital de referência para tuberculose no Estado do Rio Grande do Sul, isto implicava numa solução para o nível estadual. A Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, até iniciar-se este projeto, não havia padronizado nenhum esquema terapêutico de 3ª linha e nem propunha um protocolo neste sentido, o que propiciou que para a elaboração deste projeto se utilizasse a experiência prévia do HSP acrescida de dados da literatura mais recente. Não se cogitou a realização de um ensaio clínico porque na ocasião não havia esquema alternativo para pacientes com TBMRS disponível no nosso meio. O trabalho constituiu-se numa série de casos em que os resultados obtidos, comparados com outras séries históricas do próprio HSP e da literatura, sugerem que o esquema OATH seja eficaz para o tratamento de tuberculosos com falência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas, quando utilizado de maneira estritamente supervisionada, conforme se discute a seguir.

A principal causa de falência do tratamento antituberculoso, numa região onde os esquemas terapêuticos sejam padronizados, é o uso irregular da medicação. Nesta série, em todos os casos havia comemorativos de irregularidades terapêuticas nos tratamentos anteriores associadas a motivos diversos conforme se observa na Tabela 3,



aos quais pode ser atribuído o motivo da multirresistência secundária (anteriormente denominada "cronificação").

A demonstração do M. tuberculosis em todos os casos, a não inclusão de pacientes HIV(+), e o conjunto de critérios já referidos, permitiram uma uniformização adequada da série, em que a chamada "unidade de pesquisa" é de grande consistência.

Os resultados dos testes de sensibilidade aos tuberculostáticos (vide tabela 4) mostraram grande disparidade entre estes e os dados da história clínica e da curva de evolução baciloscópica. Em muitos pacientes, observou-se que, apesar de manterem prolongadamente a positividade da baciloscopia durante o uso de fármacos de 1ª e 2ª linhas, os resultados dos TST mostraram que os germes seriam sensíveis a eles, não traduzindo uma realidade clínico-bacteriológica. Dados recentemente publicados pelo Instituto Clemente Ferreira, de São Paulo, (FIUZA DE MELO, SEISCENTO, AFIUNE et al, 1996) evidenciam que os resultados dos TST para os casos de TBMRS aos esquemas de 1ª e 2ª linhas não têm boa correlação com os dados da história clínica, haja vista que apenas 33% dos pacientes apresentaram bacilos resistentes aos quatro fármacos testados (R, H, S, M), 41% a três fármacos e 26% a dois fármacos. Considera-se que todos os pacientes teoricamente deveriam ter bacilos resistentes a todos (ou quase todos) os fármacos de 1ª e 2ª linhas (R, H, Z, S, E, M).

Em nenhum caso indicou-se tratamento cirúrgico complementar, não só porque geralmente a doença era bilateral e extensa como, também, porque os resultados terapêuticos do esquema OATH mostraram-se satisfatórios desde o início do estudo.

Observe-se que todos os casos de falência ao esquema OATH chegaram a óbito em um curto período de tempo. A análise destes casos revela que as condições clínicas e a gravidade das lesões pulmonares são piores em relação ao restante dos pacientes do estudo. Pode-se concluir que a gravidade do quadro e não a falta de eficácia do esquema

seria o maior determinante da má evolução destes pacientes, pois os demais na sua totalidade (excluindo-se os que interromperam o tratamento) negativaram o escarro e obtiveram melhora clínica. Apenas dois pacientes que interromperam o tratamento não lograram a negativação do escarro.

Na avaliação de resultados terapêuticos para TBMR é fundamental que se considerem as taxas de cura por ocasião da alta do tratamento quimioterápico (eficácia e efetividade imediatas) e após um seguimento prolongado (eficácia e efetividade tardias), pois o poder esterilizante dos esquemas terapêuticos de 3ª linha costuma ser limitado o que favorece a persistência bacilar e a conseqüente recidiva da doença. Infelizmente, muitas publicações não discriminam adequadamente estes dados. (SIMÕES, CERQUEIRA, GIUDICE et al, 1992; WILLCOX, GROENEWALD, MACKENZIE, 1993; FIUZA DE MELO, IDE NETO, SEISCENTO et al, 1993)

## 5.2 - COMPARAÇÃO COM SÉRIES QUE USARAM QUINOLONAS E AMICACINA

A seguir faz-se um confronto entre esta série e outras que utilizaram quinolonas e amicacina na composição de esquemas com outros fármacos. (Tabela 9) Deve ser enfatizado que, enquanto na presente série os pacientes fizeram todo o tratamento em regime hospitalar sob supervisão estrita, nas demais séries, pelo menos na fase final, o tratamento foi realizado em regime ambulatorial o que não permite ter-se segurança de que tenham usado os medicamentos regularmente. Na análise comparativa dos resultados, para maior uniformização, considerou-se apenas a eficácia, sendo excluídos os casos que interromperam o tratamento por abandono, indisciplina, efeitos adversos, e

também aqueles submetidos a tratamento cirúrgico adjuvante. Nas outras séries, à semelhança da OATH, todos os pacientes eram HIV negativos.

**Tabela 9 - Resultados do esquema OATH e de outras séries que utilizaram quinolonas e amicacina, entre outros fármacos, para o tratamento de pacientes com TBMRS que completaram todo o esquema terapêutico. ¶**

|                   | OATH<br>(presente série) | Willcox    | Fiuza de Melo<br>ANCT*    AOCT* |          | Simões*  |
|-------------------|--------------------------|------------|---------------------------------|----------|----------|
| Eficácia imediata | 27(87%)                  | 25(80,6%)  | 07(17,5%)                       | 09(60%)  | 7(50%)   |
| Falência          | 04(13%)                  | 06(19,4%)  | 33(82,5%)                       | 06(40%)  | 7(50%)   |
| <b>Total</b>      | 31(100%)                 | 31(100,0%) | 40(100,0%)                      | 15(100%) | 14(100%) |

¶ excluíram-se casos cirúrgicos e interrupções (abandonos e efeitos adversos)

\* diferença significativa ( $\alpha=0,05$ ) na comparação com a série OATH

A comparação com os dados de WILLCOX, GROENEWALD, MACKENZIE (1993), descritos com maior detalhe na introdução, mostra resultados similares: eficácia imediata de 80,6% obtida por aqueles autores e de 87% para o esquema OATH; período médio para negatificação de 2,6 meses para a outra série e de 3 meses para o esquema OATH; taxa de abandono de 20,5% para aquela série e de 15% para o esquema OATH. Não houve diferença significativa entre a eficácia imediata obtida nesta série e a obtida com o esquema OATH, pelo teste de proporções (bicaudal), para  $\alpha=0,05$ . Apesar daqueles autores fornecerem poucos dados na sua publicação para a comparação entre as duas séries, pode-se afirmar que ambas são muito semelhantes quanto à idade e ao sexo dos pacientes, havendo diferença em relação à extensão da doença. Enquanto no grupo OATH todos apresentavam lesões bilaterais e cavidades ao radiograma de tórax, na

outra série isto ocorreu, respectivamente, em 73% e 88% dos casos. Diga-se que os pacientes daquela série realizaram parte do tratamento em regime hospitalar e parte em regime ambulatorial. Como não houve relato de óbito nesta série, pode-se concluir que o estado clínico dos pacientes não era tão grave como na série OATH; por outro lado, os casos de óbito podem ter sido retirados do estudo o que invalidaria a comparação com nossa série. Também, os autores não descrevem o acompanhamento após a alta, de modo que não se tem informações sobre a taxa de recidivas. Esta é uma lacuna importante para que se possam avaliar os resultados tardios do esquema terapêutico. Como as taxas de cura, falência e abandono são similares ao esquema OATH, poderíamos inferir que o tratamento da TBMRS possa ter as mesmas eficácia e efetividade se utilizado em regime hospitalar ou ambulatorial. No entanto, no nosso meio, o tratamento ambulatorial supervisionado ainda é de difícil implementação, pois a maioria dos pacientes com TBMRS que necessitam usar 3ª linha residem fora da capital (Porto Alegre) e as respectivas unidades sanitárias não possuem condições de manter a abordagem multidisciplinar necessária. Deve ser considerado que a centralização deste atendimento em um hospital de referência para tuberculose garante um melhor manejo dos casos, além de permitir maior uniformidade nas intervenções terapêuticas. Não há descrição na literatura de séries equivalentes à nossa que tenham mantido os pacientes em regime hospitalar durante todo o tratamento, o que impossibilita avaliar-se o índice de interrupções por abandono e indisciplina.

FIUZA DE MELO, IDE NETO, SEISCENTO et al (1993 e 1994) avaliaram o resultado do tratamento da TBMRS em 70 pacientes utilizando a associação de uma quinolona (norfloxacina ou ofloxacina), amicacina, clofazimina e tiacetazona. Um grupo de 52 pacientes utilizou o esquema ANCT (Amicacina, Norfloxacina, Clofazimina e Tiacetazona) e o outro, com 18 pacientes, AOCT (Amicacina, Ofloxacina, Clofazimina

e Tiacetazona). O tempo de tratamento foi de, no mínimo, 12 meses, efetivando-se sempre pelo menos até 6 meses após a negatificação da cultura. No grupo ANCT, 10 pacientes curaram (19,3%), sendo 3 casos submetidos a ressecção cirúrgica; houve 33 falências e óbitos (7 destes casos fizeram cirurgia); 2 pacientes abandonaram o tratamento. Se desconsiderarmos os casos cirúrgicos, a eficácia imediata foi de 17,5%. No grupo AOCT, 11 pacientes curaram (61,1%), sendo 2 submetidos a cirurgia; 6 falências e 1 abandono. Se forem desconsiderados os casos cirúrgicos e os abandonos, obteve-se cura exclusivamente pelo tratamento quimioterápico em 60% (9/15 casos). Houve diferença entre as eficácias imediatas dos esquemas ANCT, AOCT e OATH, significativa para  $\alpha=0,05$  e favorável ao OATH (vide tabela 9). Os autores não referem a eficácia tardia por não terem tempo suficiente de acompanhamento após a alta. Por outro lado, parece-nos que a menor ação antimicobacteriana da norfloxacin não justificaria os resultados extremamente desfavoráveis do esquema ANCT. Talvez, o fato de os pacientes deste protocolo terem realizado uma parte do tratamento no nível ambulatorial, situação em que a adesão não pode ser garantida, poderia explicar pelo menos em parte os maus resultados obtidos.

SIMÕES, CERQUEIRA, GIUDICE et al (1992) trataram 15 pacientes com TBMS com ciprofloxacina (750mg/dia, via oral, durante 12 meses), amicacina (500mg/dia, via intramuscular, durante 3 meses), pirazinamida (2g/dia, via oral, durante 12 meses) e um quarto fármaco escolhido de acordo com os resultados dos TST. Nos casos com doença unilateral, após a negatificação do escarro, procedeu-se à pneumonectomia. Destes 15 pacientes, 4 continuaram com doença ativa, 3 faleceram (todos como BAAR e cultura negativos), 7 curaram, e 1 abandonou o tratamento. Portanto, 73,3% dos pacientes negativaram o escarro e 46,6% (7/15) estavam curados ao

final do seguimento. Considerando que 14 pacientes completaram o tratamento, a eficácia imediata deste esquema foi de 50% (7 curas/14 casos). Houve diferença significativa entre as eficácias deste esquema e do OATH para  $\alpha=0,05$ , favorável ao OATH. Nesta publicação, também não há indicação da eficácia tardia o que limita a avaliação do esquema terapêutico. Estes resultados devem ser analisados com cautela, pois os dados da literatura sugerem que a ofloxacina e a ciprofloxacina têm eficácia microbiológica contra o *M. tuberculosis* e características farmacocinéticas similares.

### 5.3 - COMPARAÇÃO COM SÉRIES QUE NÃO USARAM QUINOLONAS E AMICACINA

A comparação com outras séries de casos de tratamento de pacientes com TBMRS que não envolveram o uso de quinolonas associadas à amicacina, apesar dos potenciais vieses, também merece comentários. (Tabela 10)

GOBLE, ISEMAN, MADSEN (1993) relataram uma série de 171 pacientes com TBMRS, sendo a resistência adquirida por tratamentos irregulares ou por uso de esquemas inadequados. Os fármacos foram escolhidos segundo os resultados dos TST e os dados da história terapêutica, cada paciente recebendo em média quatro fármacos; 32 pacientes receberam seis ou mais fármacos. Foi possível avaliar os resultados em 134 pacientes, dada a exclusão de 37 casos por critérios previamente definidos. A eficácia após o tratamento foi de 65% (58% se excluídos os tratamentos cirúrgicos). Ao final de um tempo médio de 51 meses de acompanhamento, 56% (75 pacientes) permaneceram curados. (vide tabela 10). Houve diferença significativa ( $\alpha=0,05$ ) entre as eficácias

tardias do tratamento desta série e do esquema OATH, favorecendo este último. Diga-se que nesta série não se usaram quinolonas e o tratamento não foi supervisionado.

**Tabela 10 - Resultados do esquema OATH e de outras séries que não utilizaram quinolonas amicacina para o tratamento de pacientes com TBMRS que completaram o esquema terapêutico. ¶**

|                 | OATH<br>(presente série) | Picon    |             | Goble*      |
|-----------------|--------------------------|----------|-------------|-------------|
|                 |                          | Grupo I* | Grupo II    |             |
| Eficácia tardia | 27(87%)                  | 28(56%)  | 100(70,9%)  | 75(56%)     |
| Falência        | 04(13%)                  | 22(44%)  | 41(29,1%)   | 59(44%)     |
| Total           | 31(100%)                 | 50(100%) | 141(100,0%) | 134(100,0%) |

¶ excluíram-se casos cirúrgicos e interrupções (abandonos e efeitos adversos)

\* diferença significativa ( $\alpha=0,05$ ) na comparação com a série OATH

No Hospital Sanatório Partenon, (PICON, RIZZON, OTT, 1993) entre abril de 1977 e maio de 1983 foram tratados com esquemas de 3ª linha 248 pacientes com TBMRS, com resistência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas. O grupo I (58 pacientes), admitido entre novembro de 1977 e junho de 1979, utilizou esquemas que incluíram kanamicina e terizidona. No grupo II, constituído por 190 pacientes, utilizaram-se esquemas que não incluíam terizidona e os fármacos foram escolhidos conforme a história terapêutica; um grande número de pacientes deste grupo usou rifampicina e/ou pirazinamida, o que proporcionou uma melhor expectativa de resultados. Em nenhum dos dois grupos utilizou-se ofloxacina e amicacina. Por ocasião da alta, a eficácia no grupo I foi de 75,5% (37 curas e 12 falências), e no grupo II de 76,4% (107 curas e 33 falências). Excluindo-se os casos cirúrgicos e as interrupções (abandonos, efeitos

adversos), ao final do período de seguimento, superior a 24 meses, 56% de todos os pacientes no grupo I e 70,9% no grupo II permaneceram curados (eficácia tardia). A comparação entre as eficácias tardias do esquema OATH e do grupo I mostrou diferença significativa para  $\alpha=0,05$ , favorável ao primeiro. Embora não haja diferença significativa entre as eficácias tardias do grupo OATH e do grupo II ( $p=0,08$ ), considerando-se que, pela tendência observada, com o aumento da amostra do grupo OATH, mantendo-se os mesmos resultados, poderia ocorrer diferença favorável ao mesmo.

Portanto, os resultados das séries históricas de 3ª linha do Hospital Sanatório Partenon e os dados publicados por GOBLE, ISEMAN, MADSEN et al (1993), permitem inferir que a eficácia tardia dos esquemas para TBMRs que não incluíram quinolonas associadas à amicacina situa-se entre 50 e 70%. Mesmo não sendo possível estabelecer uma análise comparativa totalmente confiável entre séries de casos, livre de vieses, considera-se que a eficácia tardia de 87% obtida no presente estudo seja pelo menos tão boa quanto à obtida na série de WILLCOX et al e na série de PICON et al (grupo II) e superior à obtida por FIUZA DE MELO et al (ANCT e AOCT), SIMÕES et al, GOBLE et al, e PICON et al (grupo I).

Em publicação recente, TELZAK, SEPKOWITZ, ALPERT et al (1995) relataram os resultados de uma série de 25 casos de TBMR em que o esquema terapêutico constou de pelo menos três fármacos escolhidos por TST, sendo que uma quinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina) foi utilizada por tempo prolongado. Obtiveram resposta favorável em 24 casos (96%). Na ocasião da publicação, apenas uma parte do grupo (16 pacientes) haviam completado o tratamento. Estes autores concluíram que



seus resultados foram melhores que os obtidos por GOBLE, ISEMAN, MADSEN et al (1993), em Denver, afirmando que nesta última série os pacientes haviam sido previamente tratados durante 6 anos, em média, e haviam usado uma média de 6 fármacos, enquanto que a maioria dos pacientes de TELZAK et al tinham predominantemente resistência primária. Nossos resultados contrariam esta afirmação pois, apesar de nossos pacientes apresentarem TBMRS devido a tratamentos irregulares prévios com seis fármacos e durante vários anos, o índice de cura foi elevado. (CORRÊA DA SILVA, FREITAS, CORRÊA DA SILVA et al, 1995; CORRÊA DA SILVA, FREITAS, CORRÊA DA SILVA et al, 1995a, CORRÊA DA SILVA e CORRÊA DA SILVA, 1996) Julgamos inadequado comparar nossos resultados com os daquele autor pois naquela série a maioria dos casos era de TBMR por resistência primária.

#### 5.4 - CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

A figura 5, composta com a presente série e com os dados de um estudo publicado por PICON, RIZZON, OTT (1993), ilustra a comparação entre os períodos de negatificação do escarro obtidos com o esquema OATH para pacientes com TBMRS e com o esquema RHZ para pacientes VT (nestes dois grupos todos os pacientes chegaram à cura). Esta negatificação ocorreu mais precocemente com o esquema RHZ do que com o esquema OATH, sugerindo que o poder bactericida do esquema RHZ para bacilos selvagens seja superior ao do esquema OATH para bacilos multirresistentes. Isto ilustra bem o porque de o esquema RHZ, que tem reconhecidos poderes bactericida e esterilizante, ter alta eficácia num período de tempo mais curto do que os outros esquemas (onde se inclui o OATH). Ressalte-se que estas duas séries têm características

distintas quanto ao comportamento biológico das populações bacterianas, o que não permite estabelecer-se comparação isenta de vieses entre os dois esquemas terapêuticos.

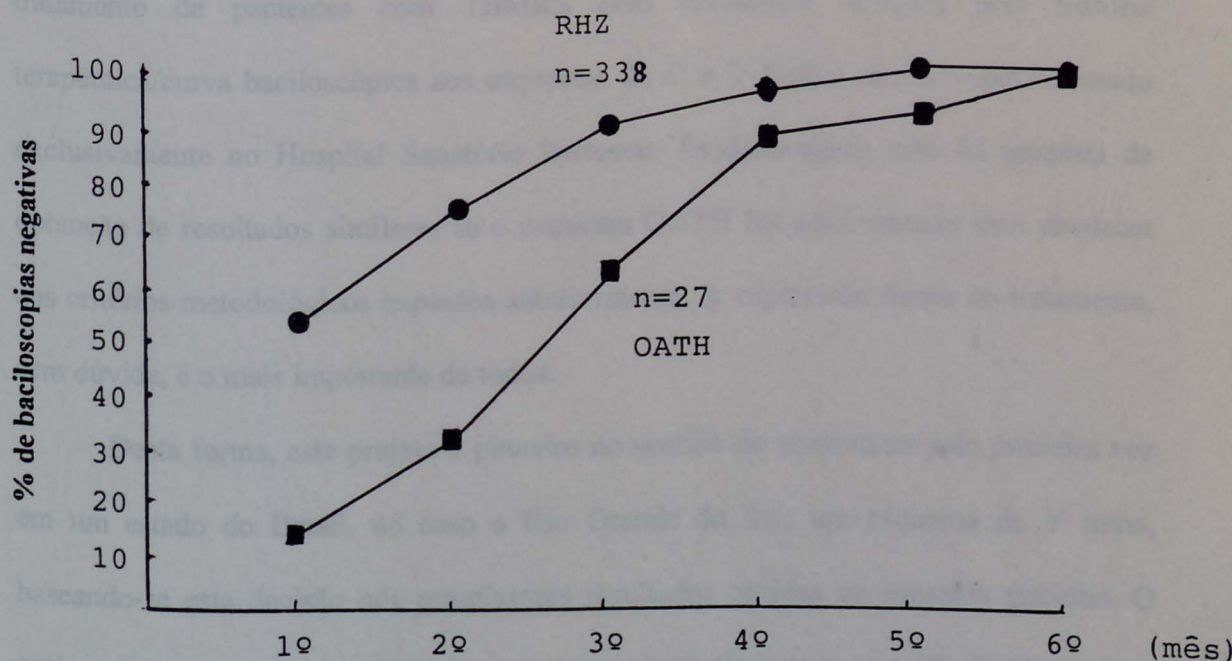


Figura 5 - Mês de negatificação do escarro, em porcentagem cumulativa, de 27 casos de TBMRS curados com o esquema de 3ª linha OATH (■) e de 338 casos VT curados com esquema de 1ª linha RHZ (●). (ref.: PICON, RIZZON, OTT, 1993)

Registre-se que em análise anterior de 35 casos (CORRÊA DA SILVA, FREITAS, CORRÊA DA SILVA et al, 1995 e 1995a) incluiu-se um paciente admitido em outubro/94 que veio a falecer por hemoptise fulminante no 10º dia de tratamento. Como a data de inclusão deste paciente ficou fora do período estabelecido no presente protocolo o mesmo foi excluído.

Acreditamos que os vieses inerentes à comparação entre séries de casos não permitem que se chegue a conclusões definitivas irrefutáveis, mas o fato de haver

diferenças significativas nos resultados obtidos representa importante aval para manter-se um protocolo e melhor direcionar futuras pesquisas. Tal ocorreu com este estudo, de modo que a SSMA-RS passou a utilizar o esquema OATH como padrão para o tratamento de pacientes com TBMRS com resistência definida pela história terapêutica/curva baciloscópica aos esquemas de 1ª e 2ª linhas, sendo o mesmo usado exclusivamente no Hospital Sanatório Partenon. Evidentemente, não há garantia da obtenção de resultados similares se o esquema OATH for administrado sem obedecer aos critérios metodológicos expostos anteriormente. A supervisão direta do tratamento, sem dúvida, é o mais importante de todos.

Desta forma, este projeto é pioneiro no sentido de normatizar pela primeira vez em um estado do Brasil, no caso o Rio Grande do Sul, um esquema de 3ª linha, baseando-se esta decisão nos promissores resultados obtidos no presente trabalho. O aprimoramento do projeto ainda é necessário, principalmente no sentido de diminuir as taxas de interrupção.

## CONCLUSÕES

A análise desta série de casos permitiu observar a eficácia da técnica de tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente com o esquema OATB

### 1.1 - CONCLUSÕES PRINCIPAIS

O tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente com o esquema OATB apresentou eficácia bacteriológica de 67,5% e eficácia clínica imediata de 67,5% e tardia de 87,5%.

## 6 - CONCLUSÕES

Os dados estatísticos evidenciaram que os resultados obtidos com o esquema OATB são diferentes daqueles obtidos com os esquemas anteriores (Wilcoxon et al; Picon et al - grupo B) e foram superiores aos resultados obtidos com o esquema (Ferreira de Melo et al, Simões et al, Porto et al - grupo I) ( $p < 0,05$ ) no tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente. (Dados estatísticos, Apêndice,  $p < 0,05$ ).

### 6.2 - CONCLUSÕES SECUNDARIAS

1) A baixa frequência de abandono do tratamento por efeitos adversos (2,5% ou 1/40 pacientes) indica que o esquema OATB é seguro de aplicação conforme a metodologia proposta.

2) A frequência de conversão de pacientes em sensíveis OATB de 57,5% constatada neste estudo, indica que o OATB apresenta eficácia perante aos pacientes, não parecendo diferenciar-se em termos de resultados com o OATB, quando se faz o tratamento posterior por esse esquema. (Dados estatísticos de conversão de OATB em sensíveis, Apêndice).

## 6 - CONCLUSÕES

A análise desta série de casos permite chegar-se a algumas conclusões sobre o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente secundária aos esquemas de 1ª e 2ª linhas com o novo esquema de 3ª linha OATH:

### 6.1 - CONCLUSÕES PRINCIPAIS

-O tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente com o esquema OATH apresentou eficácias imediata de 87% e tardia de 84% e efetividades imediata de 67,5% e tardia de 65%.

-Os testes estatísticos evidenciam que os resultados obtidos com o esquema OATH não tiveram diferença dos resultados de duas séries históricas (Willcox et al; Picon et al - grupo II) e foram superiores aos obtidos em outras séries (Fiuza de Melo et al, Simões et al, Picon et al - grupo I, Goble et al) para o tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente. (teste das proporções, bicaudal,  $p < 0,05$ ).

### 6.2 - CONCLUSÕES SECUNDÁRIAS

1)A baixa freqüência de interrupção do tratamento por efeitos adversos (2,5% ou 1/40 pacientes) indica que o esquema OATH é seguro se aplicado conforme a metodologia exposta.

2)A freqüência de interrupções por abandono ou indisciplina (20% ou 8/40 casos) foi muito elevada, mesmo com o estrito acompanhamento prestado aos pacientes. Isto parece demonstrar que no grupo de pacientes com TBMRS, embora os fármacos possam ter boa eficácia (87%), a efetividade do tratamento (67,5%) não é tão satisfatória

devido às dificuldades de adesão. Nesta situação, o tratamento deve estar inserido em um programa de controle da tuberculose que envolva estrita supervisão dos pacientes e evite a principal causa de falência: a irregularidade do uso dos medicamentos. Neste contexto, o hospital desempenha um papel indiscutível para pacientes com absoluta falta de adesão ao tratamento.

3) A disparidade entre os resultados dos testes de sensibilidade aos tuberculostáticos e as observações da história clínica/curva baciloscópica sugerem que para este grupo de pacientes (TBMRS) o TST não seja adequado para escolha de esquema terapêutico.

## 7 - SUGESTÕES

## SUGESTÕES

Com os resultados obtidos com este esquema terapêutico, pode-se sugerir que o mesmo possa a ser padronizado como esquema de terceira linha do Serviço de Tuberculose da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. Tal medida poderá, também, ser estendida aos demais estados do Brasil.

## 7 - SUGESTÕES

Após esta etapa em que se concluiu que o tratamento de pacientes portadores de tuberculose pulmonar multirresistente secundária, em esquema supervisionado hospitalar durante 12 meses, é que não apresentava efeitos adversos significativos, sugere-se prosseguir o estudo e testar (1) se os pacientes podem ser tratados ambulatorialmente e (2) se a duração do tratamento pode ser reduzida. Para responder a estas questões pretende-se iniciar um protocolo para comparar 2 grupos, sendo um grupo tratado durante 9 e 12 meses, respectivamente. Todos os pacientes terão os primeiros 3 meses de tratamento em regime de internação hospitalar e aqueles que tiverem condições de prosseguir ambulatorialmente, sob supervisão direta, completarão o tratamento fora do hospital.

Uma avaliação do significado epidemiológico de TBMRs no nosso meio seria alta relevância, pois pouco se sabe sobre a infestabilidade dos bacilos multirresistentes. A comparação entre as características destes pacientes e os portadores de um grupo amostral de TBMRs com esquemas de 1ª linha poderá fornecer informações sobre a contagiosidade e o risco de transmissão destas formas de TBMRs.

## 7 - SUGESTÕES

Com os resultados obtidos com este esquema terapêutico, pode-se sugerir que o mesmo passe a ser padronizado como esquema de terceira linha do Serviço de Tuberculose da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. Tal medida poderá, também, ser estendida aos demais estados do Brasil.

Após esta etapa em que se concluiu que o esquema OATH é eficaz para tratamento de pacientes portadores de tuberculose pulmonar multirresistente secundária, em esquema supervisionado hospitalar durante 12 meses, e que não apresenta efeitos adversos significativos, sugere-se prosseguir o estudo e testar (1) se os pacientes podem ser tratados ambulatorialmente e (2) se a duração do tratamento pode ser reduzida. Para responder a estas questões estamos iniciando um protocolo para comparar 2 grupos, tratados durante 9 e 12 meses, respectivamente. Todos os pacientes farão os primeiros três meses de tratamento em regime de internação hospitalar e aqueles que tiverem condições de prosseguir ambulatorialmente, sob supervisão direta, completarão o esquema fora do hospital.

Uma avaliação do significado epidemiológico da TBMRS no nosso meio seria de alta relevância, pois pouco se sabe sobre a infecciosidade dos bacilos multirresistentes. A comparação entre os comunicantes destes pacientes e os comunicantes de um grupo assemelhado VT tratado com esquema de 1ª linha poderia fornecer informações sobre a contagiosidade e o risco de tuberculose primária nestes últimos.



## 8 - BIBLIOGRAFIA

### 8.1 - BIBLIOGRAFIA REFERIDA NO TEXTO

1. ALLAND D, KALKUT CF, MOSS AR et al. Transmission of tuberculosis in New York City: An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 331:1710-1716.

## 8 - BIBLIOGRAFIA

2. ALLEN BW. Evidence for the evolution of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1963; 64(2): 111-116.

3. AYVAZIAN LF. History of tuberculosis. In: Reichson and Hochfeld (eds). *Tuberculosis - a comprehensive international approach 2* (Lofant, ed. Lung Biology in Health and Disease, Vol. 66). Marcel Dekker, New York, 1993, pp. 1-20.

4. BACIEWICZ AM, ASSAR RN, COCKE TW. Interaction of rifampin and isoniazid. *Antonie van Leeuwenhoek* 1979; 119(1): 123.

5. BANERJEE A, DUBNAU E, QUIMARD A et al. *hlyA*, a gene encoding a target for rifampin and ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263:227-230.

6. BARNES PT and BURROWS SA. Tuberculosis in the 1990 (review). *Ann Intern Med* 1993; 119(5):400-410.

7. BARROSO ANW, MARTINS PM. Estudo de resistência primária no Brasil, no período de 1986 a 1988. *Rev CNCT* 1990; 20(3): 33.

8. BARROS FJG. Aminoglicosídeos. In: Rocha FO e Wannmacher L. *Farmacologia Clínica - Farmacologia da Terapêutica e Farmacologia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1992, pp. 394-398.

9. BASS JB (Chairman), FAPER LS, HOPWELL PC et al. Transmission of tuberculosis and

## 8 - BIBLIOGRAFIA

### 8.1 - BIBLIOGRAFIA REFERIDA NO TEXTO

1. ALLAND D, KALKUT GE, MOSS AR et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330:1710-1716.
2. ALLEN BW. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983, 64(2): 111-118.
3. AYVAZIAN LF. History of tuberculosis. In: Reichman and Hershfield (eds.). *Tuberculosis - a comprehensive international approach*. (Lenfant, ed. Lung Biology in Health and Disease, Vol. 66). Marcel Dekker. New York, 1993, pgs. 1-20.
4. BACIEWICZ AM, ASHAR BH e LOCKE TW. Interaction of ofloxacin and warfarim (Letter). *Ann Intern Med* 1993; 119(12): 1223.
5. BANERJEE A, DUBNAU E, QUEMARD A et al. *InhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263:227-230.
6. BARNES PF and BURROWS SA. Tuberculosis in the 1990 (reviews). *Ann Intern Med* 1993; 119(5):400-410.
7. BARRETO AMW, MARTINS FM. Estudo da resistência primária no Brasil, no período de 1986 a 1988. *Bol CNCT* 1988; 2(1):21-25.
8. BARROS EJG. Aminoglicosídeos. In: Fuchs FD e Wannmacher L. *Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional*. Guanabara Koogan, Porto Alegre, 1992, pgs. 194-198.
9. BASS Jr JB (chairman), FARER LS, HOPEWELL PC et al. Treatment of tuberculosis and

- tuberculosis infection in adults and children (Statement - ATS and CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359-1374.
10. BATES JH. Tuberculosis chemotherapy - The need for new antituberculosis drugs is urgent. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:942-943.
11. BLOCH AB, CAUTHEN GM, ONORATO IM et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994; 271(9):665-671.
12. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948; 2:769-782.
13. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid: A Medical Research Council investigation. *BMJ* 1950; 2:1073-1085.
14. CANETTI G, RIST N and GROSSET J. Primary drug resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90:792-799.
15. CANETTI G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis (The J. Burns Amberson Lecture). *Am Rev Respir Dis* 1965; 92(5):687-701.
16. CAUTHEN GM, KILBURN JO, KELLY GD et al. Resistance to antituberculosis drugs in patients with and without prior treatment: survey of 31 state and large city laboratories, 1982-86. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (suppl.):260.
17. CENTER FOR DISEASE CONTROL: Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons: Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40:585.
18. CHATKIN JM, BASSANESI MC, LEIRIA BP et al. Resistência inicial do *Mycobacterium tuberculosis* no Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1981; 7(4):199-202.
19. CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. *Traité de Médecine*. Deuxième édition. Paris, Masson, 1901.
20. CHEN CH, SHIH JF, LINDHOLM-LEVY PJ et al. Minimal inhibitory concentrations of rifabutin, ciprofloxacin and ofloxacin against *M. tuberculosis* isolated before treat of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:987-989.

21. COHN ML, DAVIS CL. Infectivity and pathogenicity of drug-resistant strains of tubercle bacilli studied by aerogenic infection of guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:97.
22. COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271:698-702.
23. COLLINS CH, UTTLEY AH. In-vitro susceptibility of mycobacteria to ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16:575-580.
24. CORRÊA DA SILVA LC, FREITAS TM, CORRÊA DA SILVA LM et al. Treatment of chronic multiresistant tuberculosis with ofloxacin-amikacin-thiacetazone-isoniazid. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(Suppl):A554.
25. CORRÊA DA SILVA LC, FREITAS TM, CORRÊA DA SILVA LM et al. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. *J Pneumol set-out/1995a*; 21(5):225-231.
26. CORRÊA DA SILVA LC, CORRÊA DA SILVA LM. Multidrug-resistant tuberculosis (letter). *N Engl J Med* 1996; 334(4):267-268.
27. CROWLE AJ, ELKINS N and MAY MH. Effectiveness of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*, and rifampin against *M. tuberculosis* in cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1141-1146.
28. CYNAMON MH and KLEMENS SP. New antimycobacterial agents. *Clin Chest Med* 1989; 10(3):355-364.
29. DALCOLMO MP, GERHARDT F° G, FIUZA DE MELO FA et al. Avaliação de Eficácia e Efetividade de Esquemas Alternativos para o Tratamento da Tuberculose Multirresistente (PROTOCOLO DE PESQUISA). Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (Ministério da Saúde - RJ); Instituto Clemente Ferreira (Secretaria de Estado da Saúde, SP). Janeiro de 1995.
30. EDLIN BR, TOKARS JI, GRIECO MH et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1514-1521.

31. EVANS et al. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2:485-491.
32. FENLON CH and CYNAMON MH. Comparative in vitro activities of ciprofloxacin and other quinolones against *M. tuberculosis* and *M. intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29(1):386-388.
33. FERREIRA J, BERNARDI CDV, GERBASE AC et al. Severe cutaneous eruptions caused by thiacetazone used to treat tuberculosis in Rio Grande do Sul, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 1981; 15(2):113-120.
34. FIUZA DE MELO FA, IDE NETO J, SEISCENTO M et al. Tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 1993; 19(2): 73-82.
35. FIUZA DE MELO FA, IDE NETO J, SEISCENTO M et al. Comparação entre ofloxacina (oflo) e norfloxacin (norflo) no tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) em pacientes não aidéticos. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1994; 27(Supl 1):208.
36. FIUZA DE MELO FA, SEISCENTO M, AFIUNE JB et al. Tuberculose multirresistente no Brasil: uma definição operacional ou bacteriológica? *J Pneumol* 1996; 22(1):1-2.
37. FIUZA DE MELO FA, AFIUNE JB, RIBEIRO LHG et al. 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* 1996a; 22(1):3-8.
38. FOX W. Drug-resistance in patients with pulmonary tuberculosis presenting at chest clinics in Hong Kong. *Tubercle*, (London), 1964; 45:77-95.
39. FOX W. Advances in the treatment of respiratory tuberculosis. *The Practitioner* 1970; 205: 502-513.
40. FOX W. General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Bull Int Un Against Tuberc* 1972; 47:49-67.
41. FOX W. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis and some problems of its applications with particular reference to India. *Bull Int Un Against Tuberculosis* 1985; 60:40-49.
42. FRIEDEN TR, STERLING T, PABLOS-MENDES A et al. The emergence of drug

- resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328:521-526.
43. GANGADHARAM PRJ. Drug Resistance in Tuberculosis. In: Reichman and Hershfield. *Tuberculosis - a comprehensive international approach*. (coleção "Lung Biology in Health and Disease". Lenfant, ed.) Marcel Dekker Inc. New York. Vol 66, 1993, 293-328.
44. GANGADHARAM PRJ. Mycobacterial dormancy. *Tubercle and Lung Disease* 1995; 76:477-479.
45. GERHARDT G, MIRANDA JA, TEIXEIRA GM et al. Quimioterapia da tuberculose em pacientes previamente tratados com esquema 2RHZ/4RH. *J Pneumol* 1992; 18(Suppl 2):120.
46. GERHARDT G, MIRANDA JA, TEIXEIRA GM et al. Quimioterapia da tuberculose em casos novos com esquema 2RHZ/4RH, em três coortes especiais. *J Pneumol* 1992a; 18(Suppl 2):120.
47. GOBLE M. Drug-resistant tuberculosis. *Semin Respir Infect* 1986; 1:220.
48. GOBLE M, ISEMAN MD, MADSEN LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328(8): 527-532.
49. GROSSET J. The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short-course chemotherapy. *Bull Int Union Against Tuberc* 1978; 53:5-12.
50. GROSSET J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1:231-241.
51. GUTIERREZ RS, OTT WP, CORRÊA DA SILVA LC et al. Tuberculose. In: Corrêa da Silva LC. *Compêndio de Pneumologia*. 2a. ed. Byk. São Paulo, 1991, 539-579.
52. HARRIS AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990; 335:387.
53. HEIFETS LB, LINDHOLM-LEVY PJ. Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium-complex*. *Tubercle* 1987; 68:267-276.
54. HENN LA, ESPINA CA, FERREIRA RT. Avaliação da eficácia do esquema 3 DNPS em 212 pacientes com tuberculose pulmonar. *J Pneumol* 1990; 16(Supl 1):96-97.
55. HINSHAW HC, FELDMAN WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1945; 20:313-318.

56. HOOPER DC and WOLFSON JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324(6):384-394.
57. HUSSEY G, KIBEL M, PARKER N. Ciprofloxacin treatment of multiply drug-resistant extrapulmonary tuberculosis in a child. *Ped Inf Dis J* 1992; 11 (5): 408-409.
58. ICHIYAMA S and TSUKAMURA M. Ofloxacin and the treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium fortuitum*. *Chest* 1987; 92(6):1110-1112.
59. IPUGE YAI, RIEDER HL, ENARSON DA. Adverse cutaneous reactions to thiacetazone for tuberculosis treatment in Tanzania. *Lancet* 1995; 346:657-660.
60. ISEMAN MD and MADSEN LA. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Chest Med* 1989; 10(3):341-353.
61. ISEMAN MD, MADSEN L, GOBLE M et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:623-625.
62. ISEMAN MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329(11):784-791.
63. ISEMAN MD. Tuberculosis. In: Bennett and Plum (ed.). *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1996. pgs. 1683-1689.
64. KOCHI A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991; 72:1.
65. KOHNO S, KOGA H, KAKU M et al. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1992; 102(6): 1815-1818.
66. KRITSKI AL, OZORIO MARQUES MJ, RABAHI MF et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:331-335.
67. LAËNNEC RTH. *A Treatise on the Diseases of the Chest*. Underwood, London, 1819.  
(translated, 1962, Hafnee Publ Co, New York)
68. LEYSEN DC, HAEMERS A. and PATTYN SR. *Mycobacteria and the new quinolones*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1-5.

69. LIMA FILHO MT, OLIVEIRA AG, NISHI I et al. Resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1980; 26(6):182-184.
70. MAHMOUD A, ISEMAN MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis - Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993; 270:65-68.
71. MANDELL GL and PETRI WA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex disease, and Leprosy. In: Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. McGraw-Hill. N.York. 1996, pgs. 1155-1174.
72. McCUNE RM, FELDMAN FM, LAMBERT HP et al. Microbiol persistence I. The capacity of tubercle bacilli to survive sterilization in mouse tissues. *J Exp Med* 1966; 123:445-468.
73. MIDDLEBROOK G, COHN ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953; 118:297.
74. MITCHISON DA. Development of streptomycin resistant strains of tubercle bacilli in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1950; 5:144-161.
75. MITCHISON DA and DICKINSON JM. Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy. *Bull Int Un Against Tuberc* 1978; 53:254-259.
76. MITCHISON DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76(6)(suppl):771-781.
77. MITCHISON DA. Mechanisms of drug action in short-course chemotherapy. *Bull Int Un Against Tuberc* 1985; 60(1):34-37.
78. MITCHISON DA. Understanding the chemotherapy of tuberculosis: current problems. *J Antimicrob chemother* 1992; 29:477.
79. NARDELL E, McINNIS B, THOMAS B et al. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986; 315:1570.
80. ORMEROD LD et al. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45:403.
81. PARK MA, GERENA G, DAVIS A et al. Denouement of MDRTB at Bellevue Hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:A104.
82. PEREA EJ. Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl D): 55-60.



83. PFUITZE KH, PYLE MM, HINSHAW HC, FELDMAN WH. The first clinical trial of streptomycin in human tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1955; 71:752-754.
84. PICON PD, RIZZON CFC, OTT WP. *Tuberculose - epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública*. MEDSI, Rio de Janeiro, 1993, 690 pgs.
85. PYLE MM. Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputum of patients before and during treatment with streptomycin. *Proc Mayo Clin* 1947; 22:465-473.
86. REICHMAN LB and HERSHFELD ES. *Tuberculosis - A comprehensive international approach* (da coleção: Lung Biology in Health and Disease. Lenfant C, ed). Marcel Dekker Inc. New York, Vol. 66, 1993, 752 pgs.
87. REICHMAN LB. Recent Advances in Tuberculosis. In: Bone R and Pety T. *Yearbook of Pneumology* 1995; 379-381.
88. REVES R, BLAKELY D, SNIDER DE Jr et al. Transmission of multiple drug-resistant tuberculosis: report of a school and community outbreak. *Am J Epidemiol* 1981; 113:423.
89. ROSSMAN MD and MacGREGOR RR. *Tuberculosis - Clinical management and new challenges*. McGraw-Hill, New York, 1995, 426 pgs.
90. SABOLLA L, MIRADOLI A, PENATI V et al. Anti-mycobacterial activity of amikacin. *Boll-Ist-Sieroter-Milan* 1983, Nov 30; 62(5): 426-43.
91. SANDE MA, MANDELL GL. Antimicrobial agents: The Aminoglycosidies. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS & Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8<sup>a</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
92. SANDERS WE, HARTWIG C, SCHNEIDER N et al. Activity of amikacin against Mycobacteria *in vitro* and in murine tuberculosis. *Tubercle* 1982, Sept; 63(3):201-208.
93. SCHAAD UB, STOUPIIS C, WEDGWOOD J et al. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three month course of ciprofloxacin. *Ped Inf Dis J* 1991; 10 (10 ): 723-729.
94. SCHATZ A, BUGIE E and WAKSMAN SA. Streptomycin: A substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacilli. *Proc Soc Exp Biol*

- Med* 1944; 55:66-69.
95. SCHRIBER W e MATHYS FK. *INFECTIO - Doenças Infeciosas na História da Medicina*. Ed.Roche, Basileia, Suíça, 1991, 232 pgs.
  96. SIMÕES NR, CERQUEIRA CM, GIUDICE M et al. Tuberculose crônica: estudo de 15 casos tratados com ciprofloxacina e amicacina. *J Pneumol* 1992; 18(Supl.1):22.
  97. SMALL PM, HOPEWELL PC, SINGH SP et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330:1703-1709.
  98. SNIDER DE. Pyridoxine supplementations during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191-196.
  99. SNIDER DE, KELLY GD, CAUTHEN GM et al. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:125-132.
  100. SNIDER DE, CAUTHEN GM, FARER LS et al. Drug-resistant tuberculosis (letter). *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:732.
  101. STEVENS JP and DANIEL TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. A decision analysis. *Chest* 1995; 108:712-717.
  102. STEINER M, CHAVES AD, LYONS HA et al. Primary drug-resistant tuberculosis: report of an outbreak. *N Engl J Med* 1970; 283:1353.
  103. STYBLO K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980; 20:1.
  104. SULLIVAN EA, KREISWIRTH BN, PALUMBO L et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995; 345:1148-1150.
  105. SUTCLIFFE J, DUIN N. *A History of Medicine (From Prehistory to the Year 2020)*. Barnes & Noble Books. New York. 1992. 255 pgs.
  106. TAKAYAMA K et al. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *M. tuberculosis*. *J Lipid Res* 1975; 16:308-317.
  107. TELZAK EE, SEPKOWITZ K, ALPERT P et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333:907-911.

108. TSUKAMURA M. *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL -8280- differentiation between some species of Mycobacteria and related organisms by the DL-8280 susceptibility test. *Microbiol Immunol* 1983; 27(12):1129-1132.
109. TSUKAMURA M. *In vitro* antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:348-351.
110. TSUKAMURA M. Antituberculosis activity of ofloxacin (DL 8280) on experimental tuberculosis in mice. *Am Rev Respir Dis* 1985a;132:915.
111. TSUKAMURA M, NAKAMURA E, YOSHII S and AMANO H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance: ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:352-356.
112. WALKER RC, WRIGHT AJ. The Fluoroquinolones. *May Clin Proc* 1991; 66:1249-1259.
113. WILLCOX PA, GROENEWALD PJ, MACKENZIE CR. Ofloxacin based chemotherapy in multiply drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Drugs* 1993; 45 (Supl.):16-17.
114. YEW WW, KWAN SY, MA WK et al. *In vitro* activity of ofloxacin against M. tuberculosis and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:227-236.
115. YOUMANS GP, WILLISTON EH, FELDMAN WH et al. Increase in resistance to tubercle bacilli to streptomycin. A preliminary report. *Proc Mayo Clinic* 1946; 21:126-127.

**8.2 - BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

1. *Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa (Encyclopaedia Britannica do Brasil)*.  
Companhia Melhoramentos de São Paulo, 1989. (3 volumes).
2. FERREIRA ABH ("AURÉLIO"). *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. 1a. ed. (4a. impressão). Ed. Nova Fronteira. Rio de Janeiro, 1975.
3. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. *Epidemiologia Clínica*. (tradução de Schmidt, Duncan, Thomé et al.). Artes Médicas. Porto alegre, 1989. 312 pgs.
4. RICH AR. *Patogenia de la Tuberculosis*. Alfa, Buenos Aires, 1946, 874 pgs.
5. ROM WN, GARAY S. *Tuberculosis*. Little, Brown Co. Boston. 1996. 1002 pgs.
6. VALLANDRO L e VALLANDRO L. *Dicionário Inglês-Português*. 9ª edição. Ed. Globo, Porto Alegre, 1979, 1174 pgs.
7. YOUMANS GP. *Tuberculosis*. W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1979, 511 pgs.

## APÊNDICE

### RELATO DE CASO (nº 29)

Paciente com 32 anos, portador de tuberculose pulmonar, tratado previamente sem sucesso esquemas de 1ª (RHZ) e 2ª linhas (SEMZ), devido à irregularidade no uso dos medicamentos. Um dos esquemas utilizados pode ser visto através das curvas hactoscópicas da figura 6, sendo no esquema de terceira linha (CATH), durante 12 meses, tornou-se assintomático, com cura bacteriológica e regressão subtotal das lesões radiológicas (nódulos, estrias, áreas de consolidação e lesões escavadas em ambos lobos superiores, sendo proeminente uma caverna no lobo superior esquerdo, com 6 cm de diâmetro e paredes espessas (figuras 8, 9 e 10).

A negatificação do escarro para BAAR ocorreu no 2º mês (figura 7). Não houve efeito colateral que se manifestasse clinicamente. Exames laboratoriais mensais não mostraram alterações hepáticas, renais ou hematológicas. Exames radiológicos e tomográficos realizados no início e ao final do tratamento evidenciaram regressão subtotal das lesões pulmonares, particularmente com o fechamento da cavidade no pulmão esquerdo (figura 9). Ao final do tratamento estava assintomático, seguindo-se o esquema terapêutico com cura bacteriológica (BAAR e cultura para micobactérias negativos).

## 9 - APÊNDICE

## 9 - APÊNDICE

### 9.1 - RELATO DE CASO (nº 29)

Paciente com 32 anos, portador de tuberculose pulmonar, tratado previamente sem sucesso com esquemas de 1ª (RHZ) e 2ª linhas (SEMZ), devido à irregularidade no uso dos medicamentos. O resumo dos esquemas utilizados pode ser visto através das curvas baciloscópicas da figura 6. Submetido ao esquema de terceira linha (OATH), durante 12 meses, tornou-se assintomático, obtendo-se cura bacteriológica e regressão subtotal das lesões radiológicas. Estudo radiológico do tórax: nódulos, estrias, áreas de consolidação e lesões escavadas em ambos lobos superiores, sendo mais proeminente uma caverna no lobo superior esquerdo, com 6 cm de diâmetro e paredes espessas (figuras 8, 9 e 10).

A negatificação do escarro para BAAR ocorreu no 2º mês (figura 7). Não houve efeito adverso que se manifestasse clinicamente. Exames laboratoriais mensais não mostraram anormalidades hepáticas, renais ou hematológicas. Estudos radiológicos e tomográficos computadorizados no início e ao final do tratamento evidenciaram regressão subtotal das lesões pulmonares, particularmente com o fechamento da cavidade no pulmão esquerdo (figura 9). Ao final do tratamento estava assintomático, encerrando-se o esquema terapêutico com cura bacteriológica (BAAR e cultura para micobactérias negativos).

Figura 7 - Curva baciloscópica do esquema OATH (caso nº 29)

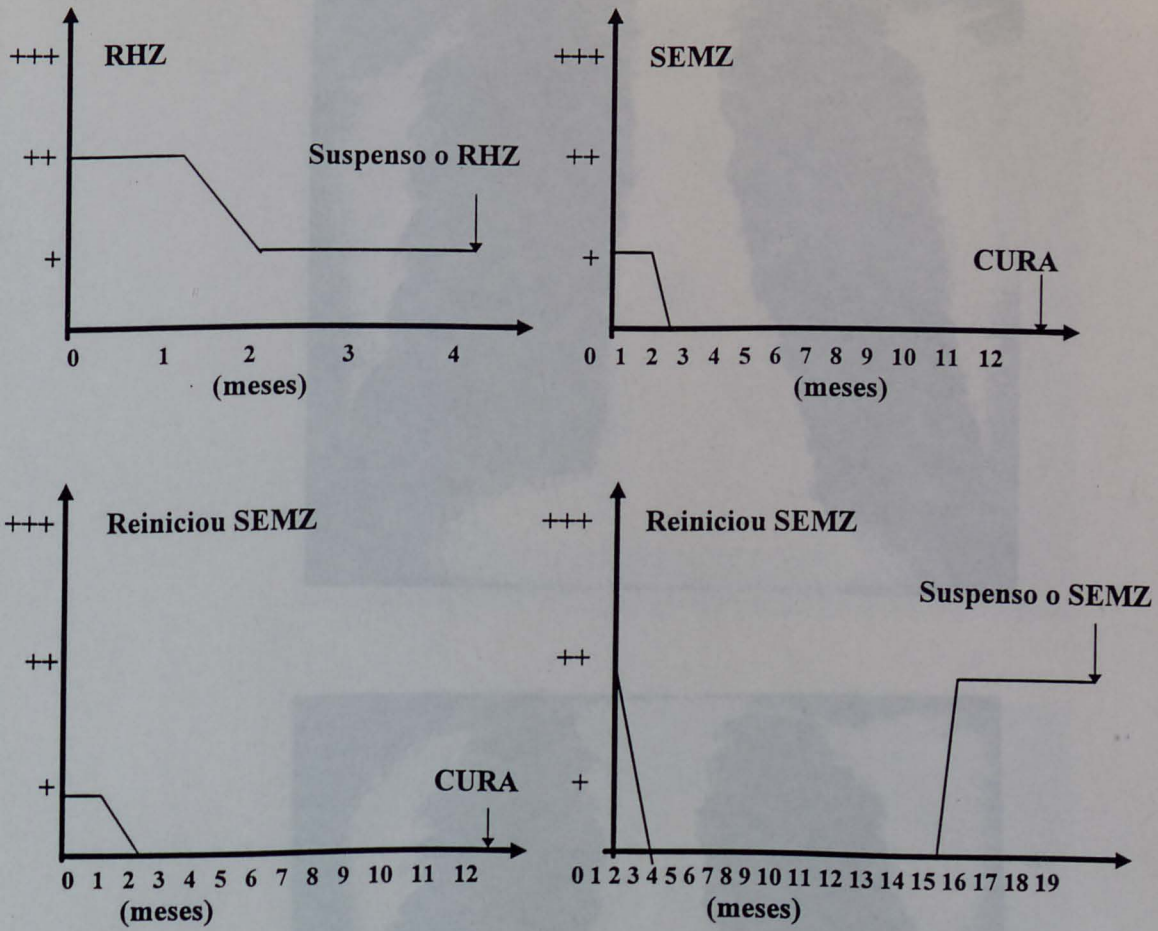


Figura 6 - Curvas baciloscópicas dos esquemas de 1ª e 2ª linhas. (caso nº 29)

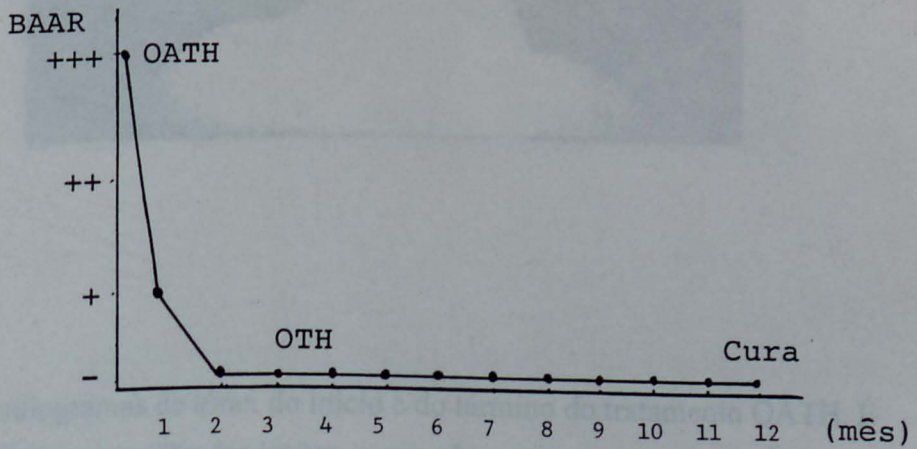


Figura 7 - Curva baciloscópica do esquema OATH. (caso nº 29)

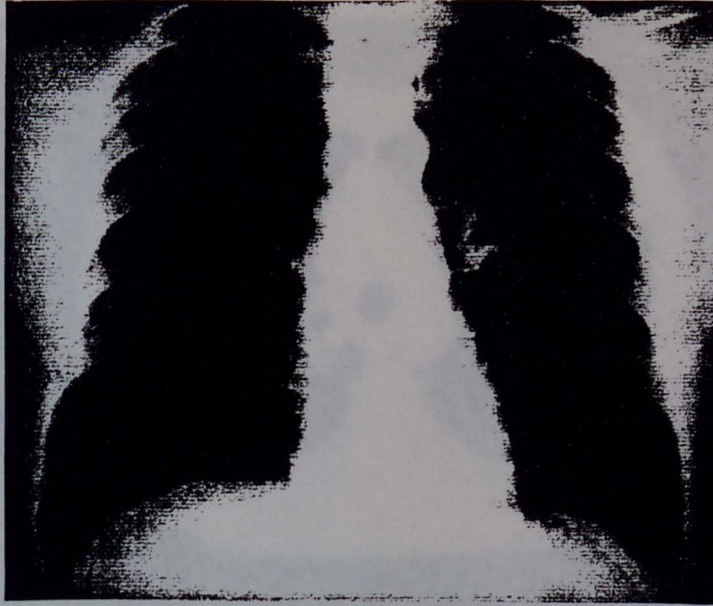


Figura 8 - Radiogramas de tórax do início e do término do tratamento OATH. É difícil a regressão das lesões, o que não ocorre com as tomografias computadorizadas ilustradas nas figuras 9 e 10. (caso n° 29)



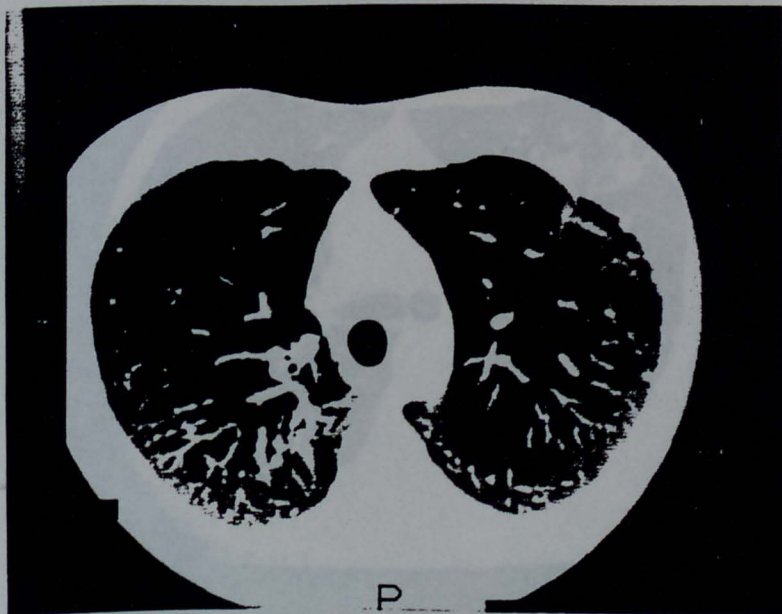
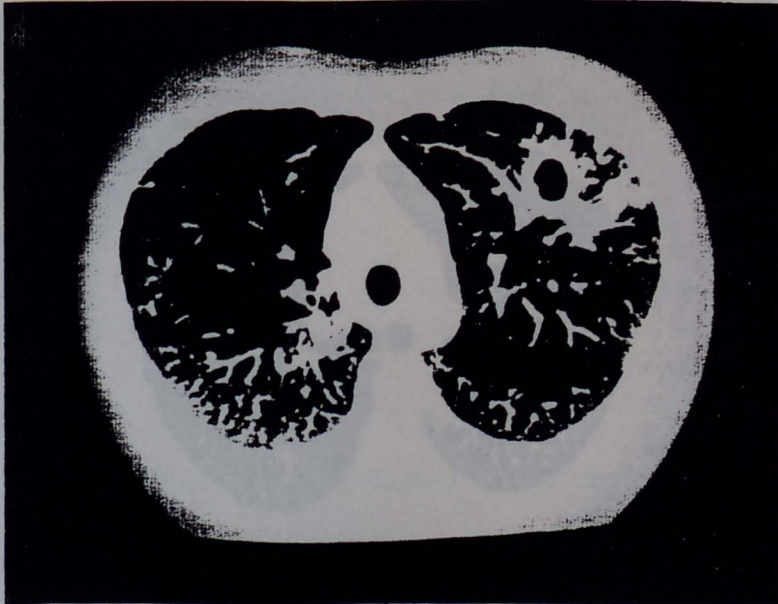


Figura 9 - Tomografias computadorizadas do tórax do início e do término do tratamento OATH. Verifique-se a notável regressão da cavidade necrótica. (caso n° 29)

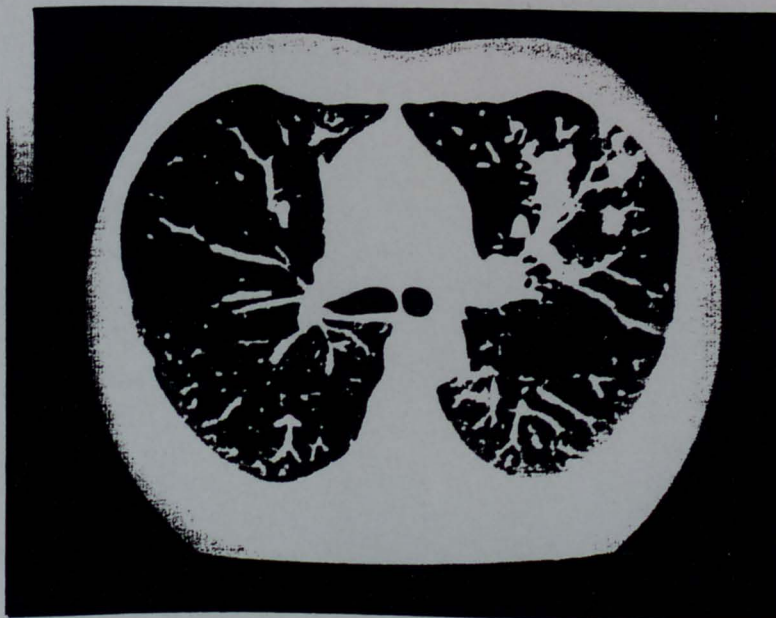
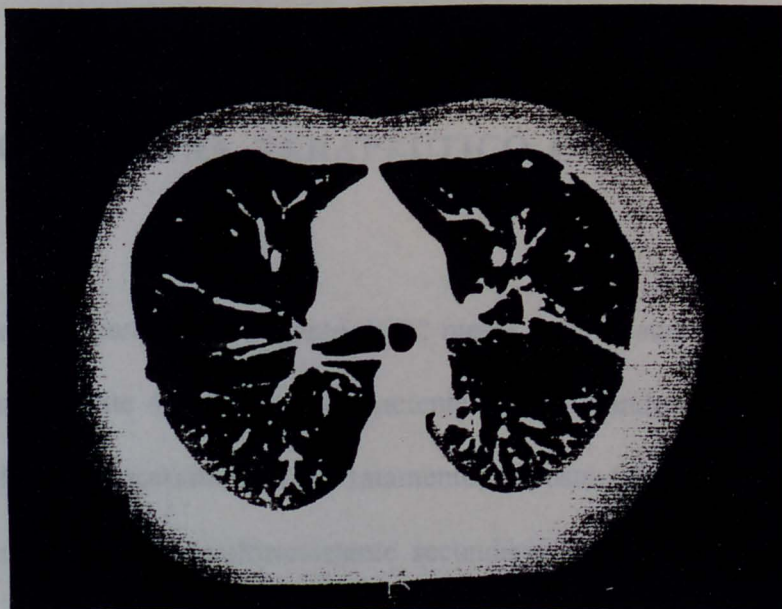


Figura 10 - Tomografias computadorizadas do tórax do início e do término do tratamento OATH. Verifique-se a notável regressão das lesões consolidativas e nodulares. (caso n° 29)

## 9.2 - CUSTOS DO ESQUEMA TERAPÊUTICO OATH

### 9.3 - PUBLICAÇÕES ANTERIORES REFERENTES A ESTE TRABALHO

O custo dos fármacos para um tratamento de 12 meses com o esquema OATH no mercado brasileiro é de aproximadamente 4.500 reais por paciente. Considerando que no RS, a cada ano, aproximadamente 25 doentes necessitam deste tratamento, o custo total dos medicamentos para todos os pacientes com tuberculose multirresistente secundária existentes no nosso estado é de aproximadamente 112.500 reais por ano.

9.3.2 - Artigo original: *Journal de Pharmacie*, set-out/1995.

9.3.3 - *Cyna*: *New England Journal of Medicine*, 250/1/96.

9.3.4 - Editorial: *Journal de Pneumologia*, jan-fev. 1996.

Respiratory and  
Critical Care Medicine

**9.3 - PUBLICAÇÕES ANTERIORES REFERENTES A ESTE TRABALHO**

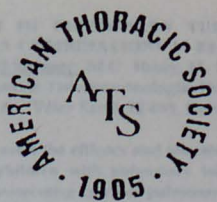
9.3.1 - Poster com discussão: Congresso da ATS, maio 1995.

9.3.2 - Artigo original: Jornal de Pneumologia, set-out/ 1995.

9.3.3 - Carta: New England Journal of Medicine, 25/01/96.

9.3.4 - Editorial: Jornal de Pneumologia, jan-fev, 1996.

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY  
MEDICAL SECTION OF THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL ASSOCIATION

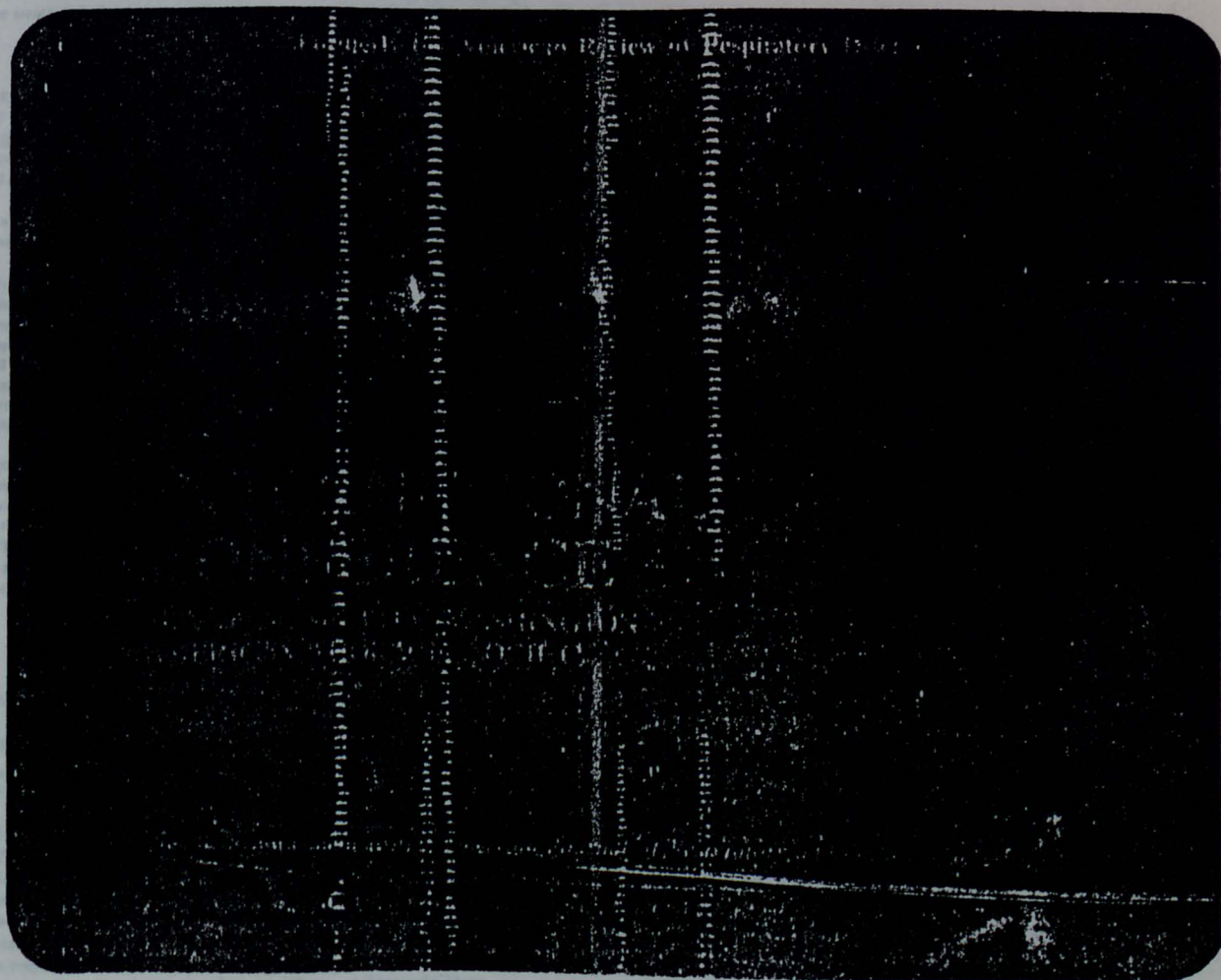


AMERICAN JOURNAL OF

# Respiratory and Critical Care Medicine

Volume 151 • Number 4 • April 1995

(part 2 of 2 parts)



AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY  
MEDICAL SECTION OF THE AMERICAN LUNG ASSOCIATION

**TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH FIXED DOSE COMBINATIONS IS EFFECTIVE AND WELL TOLERATED.**  
 L.J. González Montaner, M.C. Brian, H. Ralli, C. Mosca, M. Di Leonardo and E. Abbate. Instituto de Ticonomonología; Hospital Francisco J. Muñiz; Universidad de Buenos Aires. Av. Vélez Sarsfield 405, Buenos Aires (1281), Argentina.

**Objective:** To assess the efficacy and tolerability of fixed dose combinations of anti-Tb drugs among children with pulmonary tuberculosis. **Study design:** Prospective evaluation of consecutive cases of pulmonary Tb bacteriologically confirmed between June 1991 and February 1994. **Patient Population:** 45 Children between 10 and 15 years of age followed at a single University affiliated Tb-clinic. **Methods:** Patients were treated with fixed dose combinations of isoniazide (75 mg. I), rifampin (150 mg. R) and pirazinamide (400 mg) for two months followed by capsules containing 1, 75 mg and R, 150 mg for 4 months for a total of 6 months of therapy. Dosing was titrated according to baseline body weight. Patients received one capsule for every 30 kg. The dose was not altered during therapy. All cases received directly observed therapy (DOT). **Results:** All patients had moderately advanced pulmonary Tb. All cases were culture positive (sputum, 35 pts., pharyngeal swab, 10 pts.). All isolates were fully sensitive to I, R and Z. All patients had significant improvement in clinical signs and symptoms within one month. Radiological regression of pulmonary lesions were documented within 3 months. Mild gastric symptoms were present in 3 patients. No other significant side effects or drug intolerance was observed. All patients completed a full course of therapy. No relapses had been observed to this date, follow-up is on going. **Conclusion:** Fixed dose combination regimen is highly effective and very well tolerated for the treatment of pulmonary tuberculosis among children between 10 and 15 years of age.

**FIXED DOSES COMBINATION OF ANTITUBERCULOUS DRUGS IN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS.** E.H. Abbate, C. Mosca, P.J. González Montaner and L.J. González Montaner. Instituto de Ticonomonología, Hospital Francisco J. Muñiz; Universidad de Buenos Aires. Av. Vélez Sarsfield 405, Buenos Aires (1281), Argentina.

**Objective:** To assess the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis.

**Study design:** Prospective evaluation of consecutive cases diagnosed with bacteriologically positive pulmonary Tb between June, 1 and Dec., 31, 1993 at a single University affiliated Tb-clinic.

**Methods:** Treatment consisted of a combined fixed dose of isoniazide (75 mg. I), rifampin (150 mg. R) and pirazinamide (400 mg) plus ethambutol during 2 months and a combined fixed dose of I and R (same doses) during 4 months for a total of 6 months of therapy. Dosing was adjusted according to baseline body weight so that patients were prescribed one capsule for every 30 kg. and 20 mg/kg of fl. Dosing was not changed after initiation of therapy. All cases received directly observed therapy (DOT).

**Results:** 409 patients were studied (238 males). 364/396 patients (92%) were culture negative at 2 months. All remaining patients were culture negative at month 6. Nausea and vomiting were reported in 38 patients, arthralgia in 2 patients and hepatitis in 2 patients. No serious adverse effects were encountered.

**Conclusion:** Fixed dose combination capsules regimen are effective and well tolerated alternative in adults with pulmonary tuberculosis. Furthermore, this approach potentially eliminates the risk of monotherapy poorly compliant individuals.

**TREATMENT OF CHRONIC MULTIRESIANT TUBERCULOSIS WITH OFLOXACIN, AMIKACIN, ETHAMBUTOL AND ISONIAZID.** Corrêa de Silva L.C., Freitas T.M., Corrêa de Silva L.M., Brade R., Silveira Y.C., Cardoso A.M., Silva O.P. Hospital Santarém Paratense, Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil.

**Introduction:** Data from Public Health Service, have demonstrated that in Brazil, RS, 26 new cases of tuberculosis resistant to the first line (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide), and to reserve drugs (Streptomycin, Ethambutol, Ethionamide) are seen each year. Despite the few data in the medical literature, there are evidences that Ofloxacin (O) and Amikacin (A) may be effective in the treatment of tuberculosis. There is no report in the literature on the simultaneous use of these two drugs (A,O). **Methods:** patients have been admitted for 12 months. Upon the recovery they were followed in the 3th, 6th, 12th and 24th months. **Inclusion Criteria:** signed consent, age > 18 years, absence of pregnancy or lactation, negative HIV, positive AFB (acid-fast bacilli) and culture, failure to cure under therapy with first line and reserve drugs. **Interventions:** Ofloxacin, 400mg/day orally for 12 months. Amikacin, 500mg/day, intramuscularly for 3 months. **Thiazetone** (1), 150mg/day and Isoniazid, 400mg/day, orally, for 12 months. **End Points:** Cure (negative AFB and culture in the 12th month of treatment), Failure (positive AFB after the 6th month of treatment, or death with positive AFB), Interruption of treatment. **Results:** between March 1991, and September 1993, 30 patients were admitted. The results were as follows: 22 cures, 3 failures (1 lack of negativation of sputum, 2 deaths with positive AFB at event), 5 interruptions (2 abandons, 2 indisciplines, 1 adverse effect). **No case needed to be admitted to surgery.** **Discussion:** as was delineated, this study is a case report with its methodologic limitations. However, a set of points have to be considered: a) there was no other alternative therapy for these patients, all with bilateral disease. b) with these preliminary results, we consider that any trial in this context must include O, A and I. c) this kind of treatment must be strictly supervised.

**NURSING CASE MANAGEMENT: A SUCCESSFUL PATIENT-CENTERED MODEL FOR CONTROL OF TUBERCULOSIS (TB) IN THE 90'S: THE BOSTON EXPERIENCE.** R. Nieves, D. O'Connor, L. Ysnangio, S. Yoon, J. Powell, J. Bernarde. Boston Dept of Health and Hospitals, and Boston Univ. School of Medicine, Boston, MA 02118.

The Nursing Case Management model used by Boston's TB Control Program assures the delivery of comprehensive health services to patients with TB. Use of this model over the past decade has been responsible for a high rate of completion of therapy among our patients with TB. Each case is assigned to a TB-Public Health Nurse (PHN) who works with public and private providers and is accountable for treatment outcome. These PHN are experts in medical, social, legal and cultural aspects of TB control. The model is based on three principles: 1. nurse-patient relationships foster trust, 2. patients exercise some choice in treatment, 3. nurses understand risk factors for non-adherence and develop strategies to modify these risks. The primary goal of the TB program is to assure that all patients with TB complete prescribed treatment and contacts are evaluated. A retrospective review of Program Management Reports and TB Registry data for 1990-92 was performed.

| YEAR | INCID. RATE | DRUG COMPLETION % | DRUG CONTINUITY % | NO. ON DOT | CONTACTS IDENTIFIED |
|------|-------------|-------------------|-------------------|------------|---------------------|
| 1990 | 149         | 85.2%             | 93%               | 12         | 1609/1514 (94%)     |
| 1991 | 141         | 92%               | 98.3%**           | 20         | 673/656 (97.5%)     |
| 1992 | 128         | 92.3%             | 96.5%             | 28         | 667/626 (93.9%)     |

\*Incl. cases that completed therapy in >12mos. \*\*Incl. six months' data only. Between 1990 and 1993, we experienced a 23% decline in TB (115 cases in 1993) and have demonstrated an ability to effectively manage active cases. We attribute our success largely to the use of the Nursing Case Management model. We conclude that the use of skilled and specialized PHN in Boston has played a vital role in establishing linkages and promoting collaboration between public health, the private sector and primary health care. This has resulted in coordination of efforts in the prevention and control of TB in Boston.

**INHALIED KANAMYCIN IN MDR TUBERCULOSIS**

Maria Turner, MD., Katherine McGowan, MD, Edward Wardell, MD, Ruth Haskin, L. RNCs, George Cuchural, MD, Fathleen Crowley, MD, Russell Sabbag, CRTT, Samuel Shattuck Hospital, Massachusetts Department of Public Health.

The use of inhaled medication as a therapeutic modality has received increasing interest over the past two decades. The use of inhaled medication in the treatment of pulmonary tuberculosis, although reported, has not received serious consideration to date.

We describe three (3) patients, all with MDR tuberculosis, two (2) of whom had extensive pulmonary destruction and were referred for surgical consideration, who were given a course of inhaled kanamycin. All were subjected to test doses of Kanamycin, 50 mg. They then began a regimen of 500 mg. of kanamycin three (3) times a week. All patients tolerated the medications without adverse effects. Simple spirometry performed pre and post treatment revealed minimal change. All three patients converted to culture - in under 60 days. The two patients with the most extensive disease, including one who had not converted to culture after a two year period despite supervised therapy including one admission to our unit converted cultures within one month. All remain culture negative to date. The RUL surgical specimen of the case patient was culture positive after three months on inhaled therapy. Serum drug levels were monitored during therapy and were all well below therapeutic range for conventional administration.

**Conclusion:** Kanamycin by inhalation is well tolerated and may be a useful adjunct in the treatment of difficult to control MDR tuberculosis.

**OUTCOME OF CARE IN TUBERCULOSIS (TB) PATIENTS STRATIFIED BY CARE PROVIDER.** C. Jane Carter, Susan Wates. Divisions of Pulmonary and Infectious Disease, Brown University, Providence, Rhode Island (RI), USA.

Treatment of TB is 95% effective for patients whose care follows CDC-AIS published guidelines. Failure to attain this goal is attributable to multiple factors, the primary two being patient nonadherence and physician inattention to adherence. To assess outcome we reviewed the records of all culture positive cases (n=163) of Mtb in RI, 1/87-6/91. All available records were reviewed. Record sources included TB Clinic (TRC), hospital admissions, outpatient clinics, private practice offices, RI Department of Health case records and TB pharmacy logs. Outcome was tracked by care provider source. Documentation of therapy completion ranged from 97% in the TRC to 6% in a university teaching hospital and its associated clinics. Documentation of poor outcome ranged from 3% in the TRC to 52% in other settings. In settings outside of the TRC up to 52% of patients had no documentation of any outcome. No deaths occurred in the TRC; 1 death occurred due to drug toxicity (hepatic failure) in a private practice setting; 7 deaths occurred in patients followed by hospital clinics (both had been lost to follow up and subsequently died directly due to TB). Our data documents the ongoing need for dedicated tuberculosis clinics in the management of TB patients. Mainstreaming of TB care whether as a consequence of dismantled public health systems or of health care reform with inattention to the needs of the public health leads to unacceptable results.

## Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente\*

COMISSÃO DE TERCEIRA LINHA DO HOSPITAL SANATÓRIO PARTENON

O tratamento de tuberculosos com resistência bacteriana aos esquemas padronizados de tuberculostáticos de primeira e segunda linhas em uso no nosso país é um desafio aos serviços de saúde pública. Com a finalidade de solucionar este problema, foi desenvolvido um protocolo com a associação de ofloxacina, amicacina, tiacetazona e hidrazida, para uso em regime hospitalar por período de doze meses. Nos primeiros 35 casos, incluídos entre março de 91 e dezembro de 93, obteve-se negatificação da baciloscopia em 80% (28/35) dos pacientes. O tempo médio para a negatificação do BAAR no escarro foi de três meses. Houve 23 curas, cinco falências e sete interrupções de tratamento por abandono, indisciplina e efeitos adversos. Ao final de 20 meses (média) de seguimento após o tratamento, 63% (22/35) dos pacientes que iniciaram o esquema estão curados. (*J Pneumol* 1995;21(5):225-231)

### *Therapeutic efficacy of the third-line regimen ofloxacin-amikacin-thiacetazone-isoniazid for chronic tuberculosis: preliminary results*

*Treatment for patients with tuberculosis with bacterial resistance to standard treatment used in our country is a challenge to the public health services. We have started a research with ofloxacin, amikacin, thiacetazone and isoniazid, using these drugs in hospitalized patients during twelve months for solving this problem. In the first thirty-five cases included between March/91 and December/93 negatification for AFB in sputum was observed in 80% (28/35) of the patients. The time of negatification for AFB in sputum was, on average, 3 months. There were 23 cures, 5 failures and 7 interruptions of treatment because of abandon, indiscipline and side effects. After 20 months of follow-up (on average), 63% (22/35) of all the patients who started the treatment are cured.*

#### *Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho*

SSMA-RS - Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul  
 RHZ - Rifampicina - Hidrazida - Pirazinamida  
 SEMZ - Estreptomomicina - Etionamida - Etambutol - Pirazinamida  
 OATH - Ofloxacina - Amicacina - Tiacetazona - Hidrazida  
 TBMR - Tuberculose multirresistente  
 HSP - Hospital Sanatório Partenon  
 DBPOC - Doença broncopulmonar obstrutiva crônica  
 CDC - Center for Disease Control  
 BAAR - Bacilo álcool-ácido-resistente  
 ANTC - Amicacina - Norfloxacina - Tiacetazona - Clofazimina  
 AOTC - Amicacina - Ofloxacina - Tiacetazona - Clofazimina

*Descritores* - Ofloxacina. Amicacina. Tuberculose multirresistente.  
*Key words* - Ofloxacin. Amikacin. Multiresistant tuberculosis.

#### INTRODUÇÃO

Segundo a experiência do Serviço de Tuberculose da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul (SSMA-RS), o tratamento da tuberculose, com o esquema terapêutico de 1ª linha, RHZ (rifampicina-hidrazida-pirazinamida), possibilita a cura de 81% dos pacientes. Dentre os casos que não curam com este esquema terapêutico, 10% abandonam o tratamento, 3,5% apresentam falência e os demais têm alta por mudança do diagnóstico, por efeitos adversos dos medicamentos ou por óbito. Naqueles sem resposta terapêutica ao RHZ, utiliza-se o esquema de 2ª linha, SEMZ (estreptomomicina-etionamida-etambutol-pirazinamida), que tem efetividade de 75% e índice de falência de 14%. Para os pacientes que não curam nem com a 1ª nem com a 2ª linhas, que representam 0,5% de todos

\* Trabalho realizado no Hospital Sanatório Partenon (Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do RS).

Endereço para correspondência - Luiz Carlos Corrêa da Silva, Pavilhão Pereira Filho - Santa Casa, Av. Independência, 61 - Centro - 90075-034 - Porto Alegre, RS.

Recebido para publicação em 26/6/95. Aprovado, após revisão, em 3/10/95.

os casos novos de tuberculose, não se tem uma solução definida, tornando-se eliminadores permanentes de bacilos multirresistentes, vindo a falecer após período de tempo variável. A SSMA-RS dispõe apenas destes dois esquemas terapêuticos padronizados para tuberculose: RHZ e SEMZ. Para os pacientes com tuberculose multirresistente (TBMR) com lesões restritas a um pulmão, pode ser realizado tratamento combinado, quimioterápico e cirúrgico, mas para os casos com lesões bilaterais, que são a maioria, tanto quanto se saiba, no nosso país e mesmo no exterior, não existe tratamento proposto pela saúde pública<sup>(1,2)</sup>.

Segundo informações da SSMA-RS, em outubro de 1992 havia 77 pacientes com TBMR no Estado aguardando alguma solução terapêutica. Baseados nos dados anteriores, pode-se estimar que no Estado do Rio Grande do Sul, em que são inscritos aproximadamente 5.000 casos novos de tuberculose anualmente, ocorram 25 casos de falência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas a cada ano (0,5% de 5.000 casos).

Para buscar solução para esses casos sem perspectivas de cura pelos recursos habituais, decidiu-se fazer pesquisa com esquema de tuberculostáticos que incluísse fármacos ainda não utilizados de rotina e que têm eficácia antimicrobiana *in vitro* para micobactérias. Com base em dados da literatura e considerando a disponibilidade de produtos no nosso meio, optou-se pela utilização de esquema centralizado no emprego de ofloxacina e amicacina. Estas são associadas à tiacetazona, tuberculostático utilizado em esquema padronizado duas décadas atrás, mas que atualmente é pouco empregado. Pelo fato de a tiacetazona estar contida em comprimido em associação com a hidrazida, esta última foi incluída no esquema terapêutico proposto.

Os fundamentos teóricos do uso da ofloxacina, da amicacina e da tiacetazona para o tratamento da tuberculose pulmonar são referidos a seguir.

A ofloxacina (O) é um derivado oxazínico com atividade *in vitro*<sup>(3,5)</sup> e *in vivo*<sup>(6,7)</sup> contra micobactérias. Sua disponibilidade oral é de 90%, sendo a excreção renal responsável por 70 a 90% de sua depuração. As cepas de *M. tuberculosis* selvagens, isto é, provenientes de pacientes ainda não tratados, possuem um MIC-90 de 0,5 a 1µg de ofloxacina/ml. Uma dose oral de 500mg fornece um nível sérico de 10µg/ml após duas a quatro horas. Sua meia-vida de eliminação é de quatro horas. O fármaco possui boa afinidade pelo tecido pulmonar e o nível de ofloxacina no escarro chega a 3,0µg/ml, usando-se 400mg duas vezes ao dia<sup>(8)</sup>.

Algumas interações medicamentosas ocorrem com a ofloxacina<sup>(9,10)</sup>: antiácidos (alumínio, magnésio e cálcio) e sulfato ferroso diminuem sua absorção por quelação; embora cloranfenicol e rifampicina antagonizem sua atividade bactericida *in vitro*, a importância clínica desta interação é incerta<sup>(9)</sup>; o uso concomitante de warfarin pode acarretar aumento do tempo de protrombina, com maior risco de sangramento; embora exista controvérsia sobre a importância clínica da

interação entre antiinflamatórios não-esteróides e quinolonas, os pacientes em uso desta associação devem ser supervisionados para efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central.

As quinolonas são geralmente bem toleradas. Os sintomas gastrintestinais são os mais comuns (3 a 6%) e incluem, em ordem decrescente, náuseas, desconforto abdominal, vômitos e diarreia. Em segundo lugar, estão os sintomas referentes ao sistema nervoso central (1 a 4%), que incluem cefaléia, tonturas, agitação e distúrbios do sono. Reações alérgicas são infreqüentes (0,5 a 2%) e mais comumente manifestam-se como erupção ou prurido. Febre, urticária, angioedema, reações anafilactóides e vasculite por hipersensibilidade são muito raros.

A observação de erosões de cartilagens em articulações submetidas à sustentação do peso corporal em animais jovens contra-indica o uso destes agentes em crianças. No entanto, relatos de caso de crianças que utilizaram ciprofloxacina a médio e longo prazos não demonstraram o efeito observado em animais<sup>(11,12)</sup>. O uso de quinolonas em crianças deve ser limitado aos casos em que os benefícios superem em larga margem os riscos, em situações nas quais uma terapia potencialmente mais segura não seja disponível.

A freqüência de abortos é maior em animais que receberam altas doses de norfloxacina e ciprofloxacina. Por essas razões, nenhuma das quinolonas pode ser usada em gestantes. Não se verificaram efeitos adversos, nem alterações em exames laboratoriais significativas com o uso prolongado de ofloxacina (6-8 meses) em adultos com tuberculose<sup>(3)</sup>.

Em tuberculose experimental em ratos tratados com ofloxacina, houve apreciável redução no número de germes no fígado<sup>(6)</sup>.

Em uma série de casos, a ofloxacina na dose de 300mg/dia, durante seis a oito meses, também foi usada para 19 pacientes com TBMR, tratados anteriormente com vários esquemas, sem sucesso. Houve redução do número de bacilos no escarro em 12 pacientes, obtendo-se negatificação da cultura em cinco deles<sup>(3)</sup>. A ofloxacina foi o único fármaco do esquema múltiplo ao qual o *M. tuberculosis* não era resistente inicialmente. Contudo, desenvolveu-se resistência à ofloxacina nestes 12 casos. Em dois casos, não foi possível a avaliação, pois os pacientes faleceram devido a *cor pulmonale*.

Tanto quanto se saiba, o único ensaio clínico randomizado utilizando ofloxacina<sup>(7)</sup> foi feito em pacientes tuberculosos como esquema de 1ª linha. Neste trabalho, constatou-se que a associação rifampicina-hidrazida-ofloxacina é tão efetiva quanto a associação rifampicina-hidrazida-etambutol.

Na série de casos de Willcox<sup>(13)</sup>, em que se incluíram pacientes com bacilos multirresistentes, isto é, com resistência pelo menos à hidrazida e à rifampicina, a ofloxacina foi administrada em associação a outros três fármacos escolhidos segundo o teste de sensibilidade, num período de 18



meses (400mg, duas vezes ao dia, no período de internação, e 800mg, uma vez ao dia, ambulatorialmente). Dos pacientes que completaram a avaliação (31/39 casos), em 80,6% (25/31 casos) houve conversão do escarro e cura (pelo menos dois meses consecutivos de BAAR e cultura negativos) em um período médio de 2,6 meses. A taxa de interrupção do tratamento foi de 20% (8/39 casos).

A amicacina (A) é um aminoglicosídeo com atividade *in vitro* e *in vivo* contra micobactérias<sup>(14-16)</sup>. O fármaco é rapidamente absorvido por via intramuscular e picos de concentrações no plasma, de aproximadamente 20µg/ml, são atingidos, após 30 a 90 minutos, com uma dose de 7,5mg/kg. A meia-vida é de aproximadamente duas a três horas<sup>(17)</sup>. O MIC-90 em um meio com ovo, para cepas de *M. tuberculosis*, incluindo aquelas resistentes a outros tuberculostáticos, foi de no máximo 5µg/ml<sup>(15)</sup>. A amicacina não apresenta resistência cruzada com a estreptomomicina, mas, sim, com a kanamicina<sup>(1,16)</sup>.

Em trabalho experimental com ratos infectados com *M. tuberculosis*<sup>(14)</sup>, a amicacina foi mais eficaz na diminuição do número de bacilos que a estreptomomicina e a kanamicina. As informações disponíveis na literatura sobre o tratamento de pacientes tuberculosos com amicacina são muito escassas. Nos poucos trabalhos existentes, evidenciou-se resistência cruzada com kanamicina<sup>(16)</sup> e melhora clínica e radiológica de casos isolados<sup>(15)</sup>.

Simões e col.<sup>(18)</sup>, em Salvador, trataram 15 pacientes com TBMR com ciprofloxacina (750mg/dia, via oral, durante 12 meses), amicacina (500mg/dia, via intramuscular, durante três meses), pirazinamida (2g/dia, via oral, durante 12 meses) e um quarto fármaco escolhido de acordo com o resultado do teste de sensibilidade. Nos casos com doença unilateral, após a negatização do escarro, procedeu-se à pneumonectomia. Destes 15 pacientes, quatro continuaram com doença ativa, três faleceram (todos com BAAR e cultura negativos), sete curaram e um abandonou o tratamento.

A tiacetazona (T) é um produto sintético, com menor ação bacteriostática contra *M. tuberculosis*. Tem boa absorção digestiva, com metabolização hepática e excreção renal. A dose para adultos é de 150mg/dia. No Brasil, dispõe-se do produto em associação com a hidrazida em comprimidos amarelos (cada comprimido contém 150mg de tiacetazona e 400mg de hidrazida). Seus principais efeitos adversos são dermatológicos, desde erupções simples até dermatite exfoliativa grave e, mesmo, síndromes de Stevens-Johnson e Lyell, às vezes de conseqüência fatal. Ainda, podem ocorrer náuseas, vômitos, tonturas, icterícia, anemia hemolítica e hipoplasia medular.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital Sanatório Partenon (HSP), hospital de referência para tuberculose da Secretaria

da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética. Os pacientes permaneceram em regime de internação durante todo o período de tratamento (12 meses), sendo os casos curados seguidos periodicamente até o 24º mês após o término do tratamento. A equipe técnica era formada por médicos (clínicos e psiquiatra), assistente social, enfermeira, recreacionista e estagiário, reunindo-se semanalmente para discutir aspectos operacionais do protocolo e quinzenalmente com o grupo de pacientes, a fim de esclarecer dúvidas e auxiliar na solução de problemas que interferissem com o tratamento.

Uma vez identificados os candidatos ao tratamento de terceira linha pelos médicos das unidades sanitárias, era estabelecido contato com o serviço de triagem do HSP. Nesta etapa, verificavam-se preliminarmente os principais critérios de inclusão e exclusão do protocolo.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Adesão do paciente ao protocolo verificada pela equipe responsável, particularmente pela confirmação de que os fatores de risco para cronificação (tratamento irregular, efeitos adversos de esquemas padronizados, alcoolismo, distúrbio mental, problema socioeconômico grave, drogadição) não interfeririam no tratamento; por sua vez, o paciente deveria confirmar sua adesão ao protocolo mediante a assinatura de termo de compromisso;

- Presença de tuberculose ativa, caracterizada por duas baciloscopias de escarro positivas, realizadas recentemente no HSP;

- Resistência bacteriana clinicamente comprovada por curvas baciloscópicas e história terapêutica prévia de falência aos esquemas de 1ª e 2ª linhas (RHZ, SEMZ e outros), dados estes confirmados pelo Núcleo de Tuberculose da SSMA-RS;

- Ausência de resistência aos fármacos a serem estudados: nunca ter usado ofloxacina, amicacina e tiacetazona, ou os ter utilizado por menos de quatro semanas ou por mais de quatro semanas, mas em associação com outros fármacos eficazes, cuja curva baciloscópica apresentasse melhora durante seu emprego;

- Idade superior a 18 anos.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Presença de gestação, confirmada por exame ginecológico e laboratorial (plano-teste), e de fase de lactação;

- Presença de outra doença de mau prognóstico a curto prazo (exemplos: carcinoma brônquico com metástases; DBPOC em fase de insuficiência respiratória);

- Soropositividade para HIV.

Os pacientes eram avaliados pela assistente social em conjunto com os familiares, tendo em vista sua longa permanência em regime hospitalar, sendo avaliados aspectos referentes a: tratamentos anteriores (motivos de irregularidades, abandonos ou falências), condições de moradia, renda familiar, comprometimento do paciente com a manutenção da

família, vínculos previdenciário e empregatício e, acima de tudo, a motivação do paciente para o tratamento.

Na avaliação psiquiátrica, procurava-se diagnosticar e tratar transtornos psiquiátricos concomitantes à tuberculose, particularmente se estes pudessem interferir decisivamente no tratamento antituberculoso. Os pacientes com transtornos psiquiátricos graves, não controlados pelos tratamentos vigentes, não ingressaram no protocolo.

Os exames laboratoriais eram feitos no HSP, salvo as culturas e testes de sensibilidade aos tuberculostáticos de primeira e segunda linhas, que eram encaminhados ao Instituto de Pesquisas Biológicas da SSMA (a tipagem de micobactérias e os testes de sensibilidade foram realizados no CDC do Canadá).

Os exames de rotina eram os seguintes: radiografia de tórax (na admissão e nos 3º, 6º e 12º meses); pesquisa de BAAR no escarro, hemograma, plaquetas, glicemia, uréia, creatinina, transaminases, gama-GT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, exame qualitativo de urina e plano-teste (na admissão e mensalmente); HIV (1 e 2), cultura para micobactérias (na admissão e ao final do tratamento); teste de sensibilidade aos tuberculostáticos de primeira e segunda linhas (na admissão, antes do início do tratamento).

Esquema terapêutico: ver tabela 1. Os fármacos eram administrados de forma supervisionada. Em situações especiais, as doses eram reajustadas (p.ex., se o peso corporal fosse abaixo de 40kg e se a função comprometida com a depuração da creatinina endógena abaixo de 50%).

Os tuberculostáticos eram suspensos: na presença de efeitos adversos graves que pusessem em risco a vida do paciente ou a função de um órgão importante (p.ex., alterações hematológicas, hepáticas, renais, neurológicas ou cutâneas graves); quando o paciente contrariasse deliberadamente as exigências básicas do protocolo (p.ex., negar-se a permanecer em regime de internação hospitalar).

Acompanhamento após o tratamento: os pacientes que tiveram alta por cura eram avaliados nos 3º, 6º, 12º e 24º meses após o término do tratamento, submetendo-se a exames clínico, radiológico e baciloscópico do escarro.

Eventos de interesse:

a) Cura: caracterizada pela negatificação da baciloscopia até o 6º mês e da cultura do escarro ao final do tratamento (12 meses).

b) Interrupção do tratamento: 1) por abandono: definida pela saída do paciente do protocolo pela sua não concordância em permanecer sob tratamento medicamentoso em regime de internação; 2) por indisciplina: definida pela saída do paciente do protocolo por iniciativa médica e/ou administrativa, em virtude de falta grave cometida por este contra a integridade patrimonial da instituição e/ou de qualquer funcionário ou paciente internado; 3) por efeitos adversos: definida pela saída do paciente do protocolo pela ocorrência de efeitos adversos que pusessem em risco sua vida e/ou que potencialmente levassem a um prejuízo funcional permanente em órgãos vitais; 4) por óbito: morte por qualquer causa, exceto tuberculose ativa (ver o item falência).

c) Falência: permanência, após o sexto mês de tratamento, da positividade da baciloscopia do escarro, ou óbito que ocorresse na vigência de tuberculose ativa (BAAR positivo no escarro), em paciente com lesões extensas observadas no estudo radiológico de tórax, desde que afastadas outras condições que pudessem explicar o óbito. Admite-se que, nestes casos, possa ocorrer falência tanto pela gravidade da doença, que mata antes que o tratamento tenha tempo de atuar (o bacilo é sensível, mas as condições clínicas do paciente são muito ruins), como por resistência do bacilo. A falência pode ocorrer por ingestão irregular dos medicamentos: administração incorreta dos medicamentos, seja pela falta de colaboração do paciente, não reconhecida inicialmente pela equipe, seja por falha na administração pela equipe de saúde, ou, ainda, pela presença de efeitos adversos que impeçam a absorção adequada dos medicamentos.

d) Recorrência: definida pela cura da tuberculose ao final dos 12 meses de tratamento e constatação de baciloscopia de escarro positiva na evolução após a alta, em até 24 meses após o tratamento.

## RESULTADOS

Entre março de 1991 e dezembro de 1994, 35 casos foram incluídos, sendo a média de idade de 38 anos (18 a 55 anos); 19 eram homens e 16, mulheres; 27 eram brancos e oito, não-brancos. Todos possuíam lesões bilaterais e cavitárias. Em todos os pacientes, os esquemas de primeira e segunda linhas foram utilizados de maneira irregular. Os principais fatores determinantes desta irregularidade foram: problemas socioeconômicos graves (35 pacientes), história de alcoolismo (18 pacientes), efeitos adversos aos esquemas de primeira e/ou segunda linhas (18 pacientes), doença mental (seis pacientes), história de drogadição, excluindo alcoolismo e tabagismo (seis pacientes). A cultura de escarro demonstrou *M. tuberculosis* em todos os casos. Os resultados dos testes de sensibilidade aos fármacos de 1ª e 2ª linhas, realizados alhures (centro de referência Prof. Hélio Fraga e CDC do Canadá), demonstraram grande disparidade com a história clínica e, por esse motivo, não foram considerados.

TABELA 1  
Esquema terapêutico de terceira linha (OATH)

| Fármaco*    | Dosé      | Via           | Tempo de uso |
|-------------|-----------|---------------|--------------|
| Ofloxacina  | 600mg/dia | Oral          | 12 meses     |
| Amicacina   | 500mg/dia | Intramuscular | 3 meses      |
| Tiacetazona | 150mg/dia | Oral          | 12 meses     |
| Hidrazida   | 400mg/dia | Oral          | 12 meses     |

\* Todos os fármacos administrados uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã.

Deve ser ressaltado que a seleção dos pacientes para uso da terceira linha baseou-se exclusivamente na resposta terapêutica aos esquemas de primeira e segunda linhas. A obtenção de dados confiáveis sobre a história terapêutica prévia é provavelmente a melhor forma de avaliar se o paciente possui tuberculose com resistência aos fármacos empregados e, logo, permitir a prescrição do regime terapêutico mais adequado<sup>(19)</sup>.

Os resultados estão demonstrados na tabela 2. Nenhum caso necessitou de tratamento cirúrgico complementar. Todos os casos que tiveram interrupção do tratamento por abandono, indisciplina ou efeitos adversos negativaram o escarro. A negatificação bacteriológica do escarro ocorreu, em média, no terceiro mês, tanto para os pacientes curados como para aqueles que interromperam o tratamento. Dessa forma, 80% (28/35) dos pacientes negativaram a pesquisa do BAAR no escarro. Todos os pacientes curados apresentaram cultura para *Micobacterium sp* negativa ao final do tratamento.

Conforme a tabela 2, houve 23 curas, cinco falências e sete interrupções. Se desconsiderarmos as interrupções, incluindo somente os desfechos cura e falência, 82% (23/28 casos) dos pacientes provavelmente seriam curados por este esquema se o seguissem até o fim. Entre as cinco falências, registraram-se quatro óbitos, sendo que três ocorreram no 5º mês de tratamento e um no 10º dia, por hemoptise fulminante. A outra falência ocorreu pela não negatificação do escarro no 6º mês de tratamento. Esta paciente faleceu al-

gumas semanas após, por insuficiência respiratória, apresentando ao radiograma de tórax extensas lesões pulmonares bilaterais. Das sete interrupções, seis ocorreram por abandono ou indisciplina e um por efeitos adversos graves (hipoplasia de medula óssea). Este paciente prosseguiu com o tratamento, sendo a tiacetazona, à qual atribuiu-se o efeito adverso, substituída por clofazimida; com isso, as alterações hematológicas regrediram totalmente e, ao final, obteve-se a cura. Este caso, obviamente, foi excluído do protocolo. Dos quatro pacientes que abandonaram o esquema, um apresentou efeito adverso hematológico (anemia) na ocasião da interrupção do tratamento. Outros efeitos adversos atribuídos ao esquema foram: gastrintestinais (náuseas, vômitos), dermatológicos (prurido, erupções leves) e neurológicos (tonsuras, cefaléia, insônia). Contudo, todas estas manifestações foram de leve intensidade e transitórias, não prejudicando em qualquer momento a administração dos fármacos.

Os pacientes curados foram seguidos, em média, durante 20 meses (até junho de 95), com intervalo de seguimento entre nove e 39 meses. Dos 23 pacientes curados, apenas um apresentou BAAR positivo no período de seguimento (26º mês após a alta); era portador de diabetes melito tipo II, mas usou as medidas terapêuticas adequadas (dieta e uso correto de insulina). Assim, 63% (22/35) dos pacientes que iniciaram o esquema estão curados, tendo ocorrido apenas uma recaída. O tempo de seguimento dos pacientes curados é demonstrado na tabela 3.

TABELA 2

Resultados do tratamento de 35 pacientes com ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida

| Eventos de interesse            | Casos  |   |
|---------------------------------|--|---|
| Cura (65,7%)                    | 23   |   |
| Falência (14,3%)                | Escarro com baciloscopia positiva no sexto mês | 1 |
|                                 | Morte com baciloscopia positiva                | 4 |
| Interrupção do tratamento (20%) | Abandono*                                      | 4 |
|                                 | Indisciplina                                   | 2 |
|                                 | Efeitos adversos                               | 1 |

\* Um paciente que abandonou o tratamento também apresentou efeito adverso que exigiria alteração do esquema (hipoplasia medular).

TABELA 3

Tempo de seguimento após o tratamento de 23 pacientes curados\*

| Tempo (meses) | Casos |
|---------------|-------|
| < 12          | 5     |
| 12-24         | 10    |
| > 24          | 8     |

\* Houve apenas uma recorrência, ocorrida no 26º mês após o tratamento, em uma paciente com diabetes melito tipo II.

## DISCUSSÃO

Este esquema terapêutico para tuberculose foi estabelecido para resolver um problema vigente no Rio Grande do Sul. Não se cogitou a realização de ensaio clínico, porque atualmente não há esquema alternativo para pacientes com TBMR disponível no nosso meio. Os resultados apresentados, embora preliminares, sugerem que o esquema OATH seja eficaz para o tratamento de tuberculosos com falência aos esquemas de primeira e segunda linhas, quando utilizado de maneira estritamente supervisionada, conforme demonstrado neste protocolo.

A comparação com os dados de Willcox<sup>(13)</sup> revela dados similares: taxa de cura de 80,6% obtida por este autor e de 82% para o esquema OATH; período médio para negatificação de 2,6 meses para este autor e de três meses para o esquema OATH; taxa de abandono de 20,5% para este autor e de 20% para o esquema OATH. Apesar da série de Willcox fornecer poucos dados para comparação entre as duas séries de casos, pode-se afirmar que ambas as populações são muito semelhantes quanto à idade e distribuição do sexo, parecendo haver algumas diferenças em relação à extensão da doença. No grupo OATH, todos apresentavam lesões bilaterais e cavidades ao radiograma de tórax, enquanto na série de Willcox isso ocorreu, respectivamente, em 73% e 88% dos

pacientes prescritos. Além disso, os pacientes daquela série realizaram parte do tratamento em regime hospitalar e parte em ambulatorial. Mesmo que as taxas de cura, falência e abandono sejam muito similares ao esquema OATH, é indevido afirmar que o tratamento da TBMR no nosso meio possa ter a mesma eficácia se utilizado em regime ambulatorial. Os vieses resultantes da comparação entre duas séries de casos são suficientemente grandes para impedir uma conclusão mais definida. No nosso contexto, o tratamento ambulatorial supervisionado ainda é de difícil implementação, pois a maioria desta população que necessita de terceira linha reside fora da capital (Porto Alegre) e as respectivas unidades sanitárias não possuem condições de manter a abordagem multidisciplinar necessária. Deve ser considerado que a centralização deste atendimento em um hospital de referência para tuberculose garante melhor eficiência no manejo dos casos, além de permitir maior uniformidade nas intervenções terapêuticas.

Os dados de Simões e col.<sup>(18)</sup> referentes ao uso da ciprofloxacina e da amicacina demonstraram que, nesta série, 73,3% dos pacientes negativamente o escarro e apenas 46,6% (7/15) estavam curados ao final do seguimento. Essa diferença deve ser analisada com cautela, pois os dados da literatura demonstram que a eficácia microbiológica para o *M. tuberculosis* da ofloxacina e da ciprofloxacina são similares.

Fiúza de Melo e col.<sup>(20,21)</sup> avaliaram o resultado do tratamento de TBMR em 70 pacientes utilizando a associação de quinolonas, aminoglicosídeo e tiacetazona. Um grupo de 52 pacientes utilizou o esquema ANCT (amicacina, norfloxacina, clofazimina e tiacetazona) e o outro, com 18 pacientes, AOCT. No grupo ANCT, apenas dez pacientes (19,3%) curaram, sendo que em seis houve recidiva. Nesta série, utilizou-se cirurgia como tratamento complementar em dez pacientes, com apenas três resultados favoráveis. No grupo AOCT, em 61,1% (11/18) dos pacientes, obtiveram-se resultados favoráveis<sup>(20)</sup>. Em dois pacientes deste grupo, houve tratamento cirúrgico complementar<sup>(21)</sup>. Logo, se forem desconsiderados os casos cirúrgicos, em apenas 50% (9/18) houve cura exclusivamente pelo tratamento quimioterápico. Em nenhuma das referências<sup>(20,21)</sup> os autores citam os resultados finais do esquema OACT com base no seguimento após o tratamento dos pacientes curados. Assim, não é possível comparar a efetividade do esquema OATH com a do AOCT. De qualquer forma, o fato de a norfloxacina ter eficácia antimicrobiana para *M. tuberculosis* menor do que a ofloxacina e a ciprofloxacina não poderia justificar os resultados extremamente desfavoráveis do esquema ANCT.

A comparação com outras séries de casos de tratamento de pacientes com TBMR que não envolveram o uso de quinolonas associadas à amicacina, apesar dos potenciais vieses, merece comentários. Goble e col.<sup>(22)</sup> relataram série de 171 pacientes com multirresistência adquirida por tratamentos irregulares ou por uso de esquemas inadequados. Os fármacos

foram escolhidos segundo o resultado do teste de sensibilidade e a história terapêutica. Foi possível avaliar os resultados em 134 pacientes, devido à exclusão de 37 casos por critérios previamente definidos. A eficácia após o tratamento foi de 65% (58,7%, se excluídos os tratamentos cirúrgicos). Ao final de um tempo médio de 51 meses de acompanhamento, apenas 56% (75 pacientes) permaneceram curados. Se os casos curados com cirurgia adjuvante forem desconsiderados, esta proporção cai para 49,3%.

No Hospital Sanatório Partenon, entre abril de 1977 e maio de 1983, foram tratados 248 pacientes crônicos aos esquemas de 1ª e 2ª linhas. O primeiro grupo (58 pacientes), admitido entre novembro de 1977 e junho de 1979, utilizou esquemas que incluíam kanamicina e terizidona. O segundo grupo, constituído por 190 pacientes, utilizou esquemas que não incluíam terizidona e foram escolhidos conforme a história terapêutica. Nenhum destes grupos utilizou amicacina e ofloxacina. Ao final do período de seguimento, superior a 24 meses, apenas 50,9% dos pacientes no primeiro grupo e 52,6% no segundo grupo permaneceram curados. Os resultados das séries históricas de terceira linha do Hospital Sanatório Partenon e os dados publicados por Goble e col.<sup>(22)</sup> permitem inferir que a efetividade após seguimento de pacientes que utilizaram esquemas para tuberculose multirresistente que não incluíam quinolonas associadas à amicacina situa-se ao redor de 50%. Mesmo não sendo possível estabelecer análise comparativa confiável entre séries de caso, livre de vieses, considera-se que o índice preliminar de 63% obtido no presente estudo demonstra que o esquema OATH parece ser mais efetivo, desde que usado da maneira proposta.

É interessante observar que todos os casos de falência ao esquema OATH morreram em um curto período de tempo. A análise destes casos revela que as condições clínicas e a gravidade das lesões pulmonares era pior em relação ao restante dos pacientes deste grupo. A gravidade do quadro e não a falta de eficácia do esquema, provavelmente, foi a maior determinante da má evolução destes pacientes, pois observa-se que em todos os demais houve negatização do escarro e melhora clínica, mesmo naqueles que interromperam o tratamento por outros motivos (abandono, indisciplina, efeitos adversos).

Com esses resultados, a SSMA-RS passou a utilizar o esquema OATH como padrão para o tratamento da TBMR no RS, empregando-o exclusivamente no Centro de Referência para o Programa Estadual de Controle da Tuberculose (Hospital Sanatório Partenon). Evidentemente, não há garantia da obtenção de resultados similares se o esquema OATH for administrado sem obedecer estritamente aos critérios metodológicos expostos anteriormente. A regularidade do tratamento, sem dúvida, é o mais importante de todos. Dessa forma, o projeto é pioneiro no sentido de normatizar pela primeira vez em um Estado do Brasil (RS) um esquema

de terceira linha baseando-se na razoável efetividade obtida no presente trabalho. Contudo, o aprimoramento do projeto ainda é necessário, principalmente no sentido de diminuir as taxas de interrupção ao esquema.

## CONCLUSÕES

A análise desta série de casos permite algumas conclusões:

1) O tratamento de pacientes com tuberculose multirresistente com o esquema proposto apresenta eficácia de 82% e efetividade de 63%;

2) A frequência de interrupções por abandono ou indisciplina (7 em 35 casos) é muito elevada, mesmo com o estrito acompanhamento prestado aos pacientes. Isso parece demonstrar que no grupo de pacientes tuberculosos com bacilos multirresistentes, embora os fármacos possam ter alta eficácia, a efetividade do tratamento ainda não é satisfatória devido às dificuldades de adesão dos pacientes. Dessa forma, por mais adequado que seja o tratamento tuberculostático, este sempre deve estar inserido em um programa de controle da tuberculose que envolva estrita supervisão dos pacientes e evite uma das principais causas de cronificação: a irregularidade do uso dos medicamentos;

3) A baixa frequência de interrupção do tratamento por efeitos adversos (1/35 pacientes) indica que o esquema OATH é seguro se aplicado conforme a metodologia exposta.

## REFERÊNCIAS

1. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-791.
2. Picon PD, Rizzon CFC, Oit WP. Tuberculose – epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: MEDSI 1993;690p.
3. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance: ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:352-356.
4. Fenlon CH, Cynamon MI I. Comparative in vitro activities of ciprofloxacin and other quinolones against *M. tuberculosis* and *M. intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:386-388.
5. Chen CH et al. Minimal inhibitory concentrations of rifabutin, ciprofloxacin and ofloxacin against *M. tuberculosis* isolated before treatment of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:987-989.
6. Tsukamura M. Antituberculosis activity of ofloxacin (DL 8280) on experimental tuberculosis in mice. *Am Rev Respir Dis* 1985;132 (Suppl): 915.
7. Kohno S et al. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1992;102:1815-1818.
8. Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1-5.
9. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-394.
10. Baciewicz AM et al. Interaction of ofloxacin and warfarin (Letter). *Ann Intern Med* 1993;119:1223.
11. Schaad UB et al. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:723-729.
12. Hussey G. Ciprofloxacin treatment of multiply drug-resistant extrapulmonary tuberculosis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:408-409.
13. Willcox PA, Groenewald PJ, Mackenzie CR. Ofloxacin based chemotherapy in multiply drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Drugs* 1993;45 (Suppl Preprint).
14. Sanders WE et al. Activity of amikacin against Mycobacteria in vitro and in murine tuberculosis. *Tubercle* 1982;63:201-208.
15. Sabolla L et al. Anti-mycobacterial activity of amikacin. *Boll Ist Sieroter Milan* 1983;62:426-443.
16. Allen BW. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983;64:111-118.
17. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents: the aminoglycosides. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8ª ed, New York: Pergamon Press, 1990.
18. 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.
19. Fox W. Advances in the treatment of respiratory tuberculosis. *Practitioner* 1970;205:502-513.
20. Fiúza de Melq FA, Ide Neto J, Seiscento N, Albuquerque A, Afriune JB. Comparação entre ofloxacina (oflo) e norfloxacina (norflo) no tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) em pacientes não aidéticos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27 (Suppl 1):208.
21. Fiúza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento N, Pinto JA, Afriune JB. Tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 1993;19:73-82.
22. Goble et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-532.

### Comissão de Terceira Linha do Hospital Sanatório Partenon

Luiz Carlos Corrêa da Silva  
Tânia Mariza de Freitas  
Luciano Müller Corrêa da Silva  
Renato Lajús Breda  
Yolanda Carvalho Silveira  
Ana Maria Vieira Cardoso  
Oscar Pignone Silva

## CORRESPONDENCE



## MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

To the Editor: Telzak et al. (Oct. 5 issue)<sup>1</sup> report on a series of persons in New York City who had multidrug-resistant tuberculosis but were not infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The authors conclude that "contrary to previous reports, [such] patients can be expected to respond to appropriate chemotherapy." This is good news, but a casual reading of the article may well be misleading.

Telzak et al. contrast their results with those of our study in Denver in 1993,<sup>2</sup> but there are critical differences between these two series. Although both involve multidrug-resistant tuberculosis (i.e., disease resistant to isoniazid and rifampin), the patients in our series had more extensive drug resistance (resistance to a median of 6 drugs, vs. 3.5 in the New York series). There was resistance only to isoniazid and rifampin in 34.8 percent of the isolates in the New York study but in 3.7 percent of the isolates in the Denver study. All cases in the Denver study involved pulmonary disease, and in 84 percent of the patients it was bilateral with at least one cavity. Four of the 23 patients in New York had extrapulmonary disease (which is typically paucibacillary; bacteriologic follow-up data were not available<sup>3</sup> on these patients). In addition, the nature of the pulmonary disease was not specified, a matter of considerable importance, since with multidrug-resistant tuberculosis, cavities are strongly associated with treatment failure and further acquired drug resistance. Moreover, 3 of the 19 patients with pulmonary disease in New York underwent resectional surgery, an intervention that may have contributed

to the cure.<sup>3</sup> Finally, the criteria for a response were more stringent in the Denver study, with a successful outcome defined as negative cultures for three consecutive months, typically with multiple specimens obtained each month. In contrast, the New York study defined a response as two or more negative cultures at least two weeks apart. In some cases such specimens were not available, and the response was defined according to clinical criteria.

A cautionary note is needed. Despite the favorable outcome in this small group of patients, clinicians should understand that patients with multidrug-resistant tuberculosis, particularly those with resistance to other first-line agents and with cavitary disease, are at substantial risk for treatment failure and even death. Great care is required in treating such patients.

MICHAEL D. ISEMAN, M.D.

MARIAN GOBLE, M.D.

National Jewish Center for Immunology  
and Respiratory Medicine

Denver, CO 80206

1. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-11.
2. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
3. Iseman M, Madsen L, Iseman M, Ackerson L. Impact of surgery on the management of MDR-TB. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:Suppl:A336. abstract.

To the Editor: In comparing their data with those of Goble et al.,<sup>1</sup> Telzak and coworkers comment that their results may "reflect the advantage of treating primary resistant disease, rather than disease in persons exposed intermittently to anti-tuberculosis medication for years, resulting in secondary resistance and damaged lungs." Our results are somewhat different.

In Rio Grande do Sul, a state of Brazil, we annually see about 25 new cases of tuberculosis resistant to first-line drugs (rifampin, isoniazid, and pyrazinamide) and second-line drugs

## Instructions for Letters to the Editor

Letters to the Editor are considered for publication (subject to editing and abridgment) provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Please note the following:

- Your letter must be typewritten and triple-spaced.
- Its text, not including references, must not exceed 400 words (please include a word count).
- It must have no more than five references and one figure or table.
- It should not be signed by more than three authors.
- Letters referring to a recent *Journal* article must be received within four weeks of its publication.
- Please include your full address, telephone number, and fax number (if you have one).

You may send us your letter by post, fax, or electronic mail.

Our address: Letters to the Editor  
New England Journal of Medicine  
10 Shattuck St.  
Boston, MA 02115

Our fax numbers: 617-739-9864 and 617-734-4457

Our Internet address: letters@edit.nejm.org

We cannot acknowledge receipt of your letter, but we will notify you when we have made a decision about publication. We are unable to provide prepublication proofs. Please enclose a stamped, self-addressed envelope if you want unpublished material returned to you.

Financial associations or other possible conflicts of interest must be disclosed. Submission of a letter constitutes permission for the Massachusetts Medical Society, its licensees, and its assignees to use it in the *Journal's* various editions (print, data base, and optical disk) and in anthologies, revisions, and any other form or medium.

(streptomycin, ethambutol, and ethionamide). Most of the patients do not have HIV infection; irregular treatment is the main cause of multidrug-resistant tuberculosis.

Thirty-five patients with multidrug-resistant tuberculosis who were negative for HIV were enrolled in a study up to December 1993 and have been followed since then. Thirty of these patients were described in a previous report.<sup>2</sup> Treatment consisted of ofloxacin (600 mg per day for 12 months), amikacin (500 mg per day for 3 months), amithiazone (150 mg per day for 12 months), and isoniazid (400 mg per day). The patients were admitted to the hospital for 12 months. They had had tuberculosis for a median of 5.8 years and had previously received treatment with a median of six drugs. All the patients had bilateral pulmonary disease. Their median age was 38 years. Although these patients were similar in some respects to those described by Goble et al.,<sup>1</sup> their response to treatment was different. Of the 35 patients, 23 had cures; treatment failed in 5 patients and was discontinued in 7 (6 patients abandoned treatment, and 1 had adverse effects requiring discontinuation). The five patients in whom treatment failed died during the first six months of treatment and had advanced illness (severe respiratory insufficiency, adrenal failure, and hemoptysis). We doubt that any antituberculous regimen would have been effective in these patients. The cured patients were followed, on average, for 20 months; the one patient with a relapse had diabetes mellitus. None of the patients underwent surgery. The seven patients who did not complete treatment had negative sputum samples after a median of three months of treatment. These patients would probably have been cured if they had completed the treatment.

The efficacy of a regimen of a quinolone plus amikacin and another appropriate drug would not be greatly influenced by the duration of disease or the number of drugs used previously. The severity of the sequelae of tuberculosis is related mainly to irregular treatment and premature abandonment of treatment.

LUIZ CARLOS  
CORRÊA DA SILVA, M.D.

LUCIANO MÜLLER  
CORRÊA DA SILVA, M.D.

Pôrto Alegre 90049 RS,  
Brazil

University of Rio Grande do Sul

1. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
2. Corrêa da Silva LC, Freitas TM, Corrêa da Silva LM, et al. Treatment of chronic multidrug-resistant tuberculosis with ofloxacin-amikacin-thiacetazone-isoniazid. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:Suppl:A554. abstract.

*To the Editor:* Telzak and coworkers found that active tuberculosis involving multidrug-resistant strains may be successfully treated in immunocompetent patients without HIV infection. In their series, treatment with second-line drugs was effective, so the high rate of response is even more impressive.

It is possible that these multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* were less virulent than drug-susceptible isolates. In earlier studies, isoniazid-resistant strains of *M. tuberculosis* were found to be less virulent than drug-susceptible isolates in animal models.<sup>1</sup> Isolates of *M. tuberculosis* that are resistant to many antituberculous drugs are less able to cause infection than drug-susceptible strains or strains resistant to a smaller number of drugs.<sup>2</sup> Is there an inverse relation between virulence and drug resistance? Although these data

cannot be applied directly to human tuberculosis, the findings of Telzak et al. suggest that a lower degree of pathogenicity in the multidrug-resistant tuberculosis isolates may have contributed to the good outcomes in their immunocompetent patients. They even report spontaneous microbiologic clearance in one patient.

The resurgence of multidrug-resistant tuberculosis may pose less of a danger to the general population than many have claimed.

GIOVANNI DI PERRI, M.D., PH.D.

SANDRO VENTO, M.D.

ERCOLE CONCIA, M.D.

ANGELO CAZZADORI, M.D.

University of Verona

37126 Verona, Italy

1. Barry VC, Conalty ML, Gaffney E. Isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1953;1:978-9.
2. Daddi G, Lucchesi M, Zubiani M. Some remarks on the recent bacteriological research on tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1982;24:164-9.

The authors reply:

*To the Editor:* We agree with Drs. Iseman and Goble that "great care is required" in treating patients with multidrug-resistant tuberculosis, and we hope our article did not suggest otherwise. We also agree that there are considerable differences between the series in Denver and ours in New York, and these differences probably contributed to the different success rates. In fact, in our report we noted that these clinical characteristics were dramatically different and elaborated on the differences in terms of primary disease as compared with reactivation, the susceptibility patterns of the isolates, the availability of the quinolones, the duration of previous tuberculosis, and the intensity of prior treatment. The Denver study, which continues to provide the foundation for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, included only referred patients with the most severe clinical manifestations in whom treatment had failed elsewhere.<sup>1</sup> The patients we described are more likely to be representative of patients with multidrug-resistant tuberculosis in a nonreferral setting, since our patients received diagnoses and were treated at seven different hospitals. Finally, as we stated in the last paragraph of our article, the "long-term efficacy of this approach awaits several more years of patient follow-up."

We appreciate the comments of Drs. da Silva and da Silva, which provide additional support for the view that quinolone therapy may make a substantial contribution to the treatment of multidrug-resistant therapy.

Since the introduction of streptomycin, there has been considerable interest in the relative virulence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *M. tuberculosis* in both animals and humans.<sup>2,3</sup> We are aware of no study that has conclusively demonstrated differences in pathogenicity, despite the suggestion by Di Perri et al. that such differences may have contributed to the high success rate. In addition, it should be noted that even if there are minor variations in virulence, drug-resistant tuberculosis has a long and ignoble history of causing substantial morbidity and mortality.

EDWARD E. TELZAK, M.D.

Bronx, NY 10457

Bronx-Lebanon Hospital Center

KENT SEPKOWITZ, M.D.

New York, NY 10021

Cornell University Medical Center

GLENN TURETT, M.D.

Bronx, NY 10457

Bronx-Lebanon Hospital Center

- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
- Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt E, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward: ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511-25.
- Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:125-32.

tion from polyuria. The increased risk of lactic acidosis militates against the use of metformin in these patients.

JOHN GUERIGUIAN, M.D.  
LANE GREEN, R.Ph., M.P.H.  
ROBERT I. MISBIN, M.D.  
BRUCE STADEL, M.D.  
G. ALEXANDER FLEMING, M.D.  
Food and Drug Administration  
Rockville, MD 20857

- DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
- Misbin RI. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977;87:591-5.
- Stacpoole PW, Harman EM, Curry SH, Baumgartner TG, Misbin RI. Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 1983;309:390-6.
- Berger W. Incidence of severe side effects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res Suppl* 1985;15:111-5.

### EFFICACY OF METFORMIN IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

To the Editor: After the completion of the studies reported by DeFronzo et al. (Aug. 31 issue),<sup>1</sup> metformin was introduced into use in the United States. As of October 30, 1995, the Food and Drug Administration (FDA) Medwatch reporting program (1-800-FDA-1088) had received 10 reports of possible metformin-associated lactic acidosis. Of the three deaths attributed to lactic acidosis (Table 1), the diagnosis was substantiated in only two. Even in these two patients, factors other than metformin probably contributed to the development of lactic acidosis. Of the seven nonfatal cases of lactic acidosis attributed to metformin therapy, the diagnosis was probably correct in only two. The diagnosis of lactic acidosis requires the measurement of blood pH and lactate.<sup>2,3</sup> The value of reporting cases to the FDA is increased by including these values and information about any contributing conditions that may have been present.

In considering whether to prescribe metformin, physicians should keep the following points in mind. Lactic acidosis occurs in nondiabetic<sup>3</sup> as well as diabetic patients. When lactic acidosis is associated with metformin therapy, other conditions such as sepsis, hypoxia, heart failure, or renal insufficiency may be contributory or even causal. On the basis of an estimated 500,000 new patient prescriptions (information provided by Bristol-Myers Squibb), the finding of two cases of fatal lactic acidosis is consistent with data on fatal lactic acidosis in metformin-treated patients in Europe and on fatal hypoglycemia during sulfonylurea-drug therapy.<sup>4</sup>

Metformin is contraindicated in diabetic patients with impaired renal function and should not be given to patients with cardiac or hepatic dysfunction or during periods of hypoxia or poor tissue perfusion. Caution should also be exercised in patients with blood glucose concentrations of more than 300 mg per deciliter, because this degree of hyperglycemia often leads to impaired renal function as a result of volume deple-

To the Editor: With respect to the article by DeFronzo et al., we are concerned about the risks of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in metformin-treated patients. The serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations fell by 22 percent in the metformin-treated patients in protocol 1 and by 29 percent in those in protocol 2, although no patient became anemic. Metformin is associated with malabsorption of vitamin B<sub>12</sub>.<sup>1</sup> Potentially irreversible neurologic disease due to vitamin B<sub>12</sub> deficiency can develop without anemia.<sup>2</sup> Furthermore, vitamin B<sub>12</sub> deficiency can lead to hyperhomocyst(e)inemia,<sup>2</sup> which is associated with accelerated vascular disease.<sup>3</sup> Since diabetic patients are at risk for both accelerated vascular disease and neuropathy, should not patients taking metformin receive supplemental vitamin B<sub>12</sub>?

J.C. DEUTSCH, M.D.  
C.R. SANTHOSH-KUMAR, M.D.  
J.F. KOLHOUSE, M.D.  
University of Colorado  
Health Sciences Center  
Denver, CO 80262

- Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B<sub>12</sub> and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983;24:16-8.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.
- Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.

The authors reply:

To the Editor: Because of concern about metformin-induced lactic acidosis, fasting plasma lactate concentrations were closely monitored during the two protocols. There were no significant changes from base line and no cases of lactic acidosis. This experience is similar to that reported in the worldwide literature, which has shown that lactic acidosis is very rare in diabetic patients treated with metformin.<sup>1-3</sup>

When lactic acidosis has been reported, it has almost always been associated with some severe underlying medical condition that itself can cause lactic acidosis. One or more of these conditions were present in the two patients described by Gueriguian et al., making it as reasonable to attribute the lactic acidosis to the underlying condition as to metformin. As they point out, physicians should take particular care not to prescribe metformin for patients with cardiac, pulmonary, or hepatic disease; renal disease (serum creatinine, >1.5 mg per deciliter), because the drug is excreted

Table 1. Clinical and Biochemical Data on Patients Whose Deaths Were Attributed to Metformin-Associated Lactic Acidosis.

| PATIENT No.  | AGE (YR)/SEX | DOSE OF METFORMIN<br>mg/day | DURATION OF METFORMIN THERAPY | BLOOD LACTATE | BLOOD pH  | CONCOMITANT CONDITIONS        |
|--------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|-------------------------------|
|              |              |                             | days                          | mpol/liter    |           |                               |
| 1            | 61/M         | 1000                        | 25                            | 11.1          | 7.06      | Hypoxia, chronic lung disease |
| 2            | 78/F         | 1000                        | 7                             | 14.4          | 7         | Congestive heart failure      |
| 3            | 65/M         | 500                         | 42                            | 2.4           | 7.37      | Sepsis                        |
| Normal range | —            | —                           | —                             | 0.5-2.0       | 7.35-7.45 | —                             |



## Tuberculose multirresistente no Brasil: uma definição operacional ou bacteriológica?

Um interessante e pioneiro artigo sobre tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) foi publicado no *Jornal de Pneumologia* (vol. 21:225-231, 1995) pela Comissão de Terceira Linha, liderada por Luiz Carlos Corrêa da Silva, do Hospital Sanatório Partenon, de Porto Alegre (RS)<sup>(1)</sup>.

Trabalhos sobre tratamento da TBMR devem ser sempre bem-vindos. Como os próprios autores reconhecem, trata-se de um grande desafio, na medida em que não existem ainda esquemas definidos ao nível de saúde pública; e mais, se considerarmos que também não há um consenso claro sobre drogas, doses, tempo de uso, de controle, etc., para a terapia alternativa da TBMR. Sua publicação, portanto, incrementa novos estudos e estimula a discussão sobre o assunto.

Diversos aspectos suscitados pelo artigo podem ser debatidos. Entre outros, o regime totalmente hospitalar, que encarece o tratamento e gera problemas sócio-psico-econômicos para os pacientes, como há muito se comprovou<sup>(2)</sup>, e no momento em que se discute a conveniência do tratamento ambulatorial supervisionado no país<sup>(3)</sup>. A potencialidade da associação alternativa usada, embora contando com o concurso de duas potentes drogas, como a amicacina e a ofloxacina, perde com a tiacetazona e com a hidrazida, esta usada anteriormente e aquela, bacteriostática de baixa eficácia e alta toxicidade.

Um ponto, entretanto, contemplado no estudo, relacionado ao conceito de TBMR a ser utilizado no país, vem provocando muita polêmica.

A TBMR tem sido definida internacionalmente como a forma que apresenta resistência a mais de uma droga, particularmente à dupla RMP e INH<sup>(4,6)</sup>. No país, o Ministério da Saúde normatizou dois regimes de tratamento: o esquema 1 (2 RMP+INH+PZA/4 RMP+INH), de primeira linha (E-1), e o esquema 3 (3 SM+PZA+EMB+ETH/9 EMB+ETH), de reserva ou segunda linha (E-3)<sup>(7)</sup>.

Assim, os casos de falência ao E-1 e com quase certa resistência a RMP e INH já seriam considerados como portadores de TBMR, segundo o conceito internacional, tendo o país um esquema normativo, o E-3. Considerando o aspecto operacional, importante para definição de esquemas alternativos com drogas não usuais no país, o conceito internacional estabelece algumas dificuldades. Vale, por isso, a pergunta: quais os pacientes com indicação para uso de esquemas alternativos e quando iniciá-los?

Este tem sido o motivo para classificar a TBMR entre nós, ora do ponto de vista operacional – resultado da falência aos dois esquemas normatizados, com multirresistência adquirida, ora bacteriologicamente – como aquela que apresenta resistência a três das mais importantes drogas usuais (RMP, INH, PZA, SM e EMB), permitindo a inclusão de pacientes com multirresistência primária, em geral comunicantes de portadores da TBMR ou profissionais de saúde<sup>(8,9)</sup>.

No artigo, o grupo gaúcho selecionou os pacientes de TBMR como os que apresentaram falência aos E-1 e E-3 normatizados pelo MS, optando pelo conceito operacional.

Na tentativa de estabelecer uma correspondência bacteriológica para a concepção operacional, avaliamos no Instituto Clemente Ferreira – São Paulo, o perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, recuperados em cultura de escarro de pacientes portadores de TB pulmonar com história clínica de falência aos esquemas 1 e 3, acompanhados no Instituto nos anos de 1990 a 1993.

Instituto Clemente Ferreira (SP)  
Resistência às drogas em pacientes com falência  
aos esquemas 1 e 3 – 1990, 1991, 1992, 1993

| Resistência encontrada | Nº | %   |
|------------------------|----|-----|
| Duas drogas            | 18 | 26  |
| Três drogas            | 29 | 41  |
| Quatro drogas          | 23 | 33  |
| Total de pacientes     | 70 | 100 |

Inicialmente, selecionamos 78 pacientes, porém em oito o teste de sensibilidade não foi completo, sendo conclusivo os resultados para 70 deles (um com sorologia positiva para o HIV). O perfil de resistência encontrado foi o seguinte: 18 (26%) resistentes a duas drogas, 29 (41%) a três drogas e 23 (33%) a quatro drogas (tabela).

Dos 18 pacientes resistentes a duas drogas, sete apresentavam também impossibilidade de uso de outra ou outras drogas usuais, devido a efeitos adversos. Em 58 doentes (83%), encontramos resistência a RMP+INH, considerados como TBMR no conceito internacional; observamos uma coincidência em 52 (74%) entre a classificação operacional e bacteriológica. Considerando a impossibilidade de uso de drogas sensíveis em sete, a consistência do conceito operacional alcança 59 pacientes (84%).

Desse modo, apenas 11 (16%) poderiam ser tratados teoricamente com esquemas associando apenas drogas usuais, mostrando que nestes pacientes o conceito operacional apresentou uma razoável identidade com o conceito bacteriológico para a TBMR.

Parece pois conveniente utilizarmos no Brasil um conceito misto, articulando o operacional e o bacteriológico. Por esta concepção, pacientes com falência aos esquemas 1 e 3 devem iniciar imediatamente o uso de esquema alternativo, tal como fez o grupo gaúcho e vem sendo feito no Instituto, evitando o agravamento e a transmissibilidade de germes resistentes. O estudo da sensibilidade, entretanto, permanece como fundamental e seus resultados permitem a melhora e o reforço dos esquemas alternativos com drogas usuais ainda sensíveis.

FERNANDO A. FIUZA DE MELO

MÁRCIA SEISCENTO

JORGE BARROS AFIUNE

JORGE IDE NETO

ANA MARIA L. NORONHA

Instituto Clemente Ferreira

Secretaria do Estado da Saúde - São Paulo

Rua da Consolação, 717 - Consolação

01301-000 - São Paulo, SP

## ABSTRACT

## REFERÊNCIAS

1. Comissão de Terceira Linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-fluazidona-hidrazida para tuberculose multiresistente. *J Pneumol* 1995;21:225-231.
2. Fox W, Mitchison DA. Quimioterapia de la tuberculosis. Publ Cient 310, OPAS/OMS, 1975.
3. Castelo F<sup>o</sup> A. Tratamento intermitente para tuberculose: oportunidade de uso no Brasil. *J Pneumol* 1993;19:50-51.
4. Center for Disease Control-USA. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41 (RR-11).
5. Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993;(suppl 2):S442-S446.
6. Vahediz BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Ravignion MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuberc Lung Dis* 1994;75:1-7.
7. Brasil-Ministério da Saúde/DNPS/PNCT. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4<sup>a</sup> ed. rev, 1995.
8. Brasil-Ministério da Saúde/PNCT/Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil, junho/1992. *J Pneumol* 1993;19:73-82.
9. Fiuza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento M, Pinto JA, Afiune J. Tuberculosis multiresistente. *J Pneumol* 1993;19:73-82.

## RESUMO

O tratamento de pacientes portadores de tuberculose com multirresistência secundária aos esquemas padronizados de primeira e segunda linhas, em uso no nosso país, é um desafio aos serviços de saúde pública. Na busca de solução para este problema, desenvolveu-se um protocolo com a associação de ofloxacina, amicacina, tiacetazona e hidrazida, utilizado no regime hospitalar durante doze meses. Foram tratados quarenta casos, incluídos entre março/91 e julho/94. Obteve-se negatificação da baciloscopia do escarro em 85% (34/40) dos pacientes, sendo de 3 meses a média do tempo para esta negatificação. Houve 27 curas, 4 falências (3 por óbito) e 9 interrupções de tratamento devido a abandono(6 casos), indisciplina(2 casos) e efeitos adversos(1 caso), o que conferiu uma eficácia imediata de 87% e uma efetividade imediata de 67,5%. Ao final de um tempo médio de seguimento após a alta de 22,4 meses, 72,5% (29/40) dos pacientes que iniciaram o esquema estavam curados.

## ABSTRACT

Treatment for patients with secondary multidrug-resistant tuberculosis to standard therapy used in our country is a challenge to the public health services. We have conducted a study with ofloxacin, amikacin, thiacetazone and isoniazid, using these drugs for inpatients during twelve months for solving this problem. This study included forty cases admitted between March/91 and July/94. Negatification for AFB in sputum was observed in 85% (34/40) of the patients. The time of negatification for AFB in sputum was, on average, 3 months. There were 27 cures, 4 failures (3 deaths) and 9 interruptions of treatment because of abandon(6), indiscipline(2) and side effects(1). The figures showed an imediate efficacy of 87% and an imediate effectivity of 67.5%. After an average of 22.4 months of follow-up, 72.5% (29/40) of all the patients who started the treatment were cured.