

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 28/08/2019.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – FCFAR
Programa de Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia

ANA RACHEL DE SENI RODRIGUES

**PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DE
PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO
ESTADO DE SÃO PAULO**

**ARARAQUARA - SP
2017**

ANA RACHEL DE SENI RODRIGUES

**PERFIL DE RESISTÊNCIA DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DE
PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO
ESTADO DE SÃO PAULO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, área de concentração: Bacteriologia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan

ARARAQUARA - SP

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

R696p Rodrigues, Ana Rachel de Seni
Perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes internados em um hospital de referência do Estado de São Paulo / Ana Rachel de Seni Rodrigues. – Araraquara, 2017.
42 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia. Área de pesquisa em Bacteriologia.

Orientador: Fernando Rogério Pavan.

1. TBMDR. 2. TBXDR. 3. Cura. 4. *Mycobacterium tuberculosis*. I. Pavan, Fernando Rogério, orient. II. Título.

CAPES: 40300005

ANA RACHEL DE SENI RODRIGUES

PERFIL DE RESISTÊNCIA DO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DE PACIENTES
INTERNADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

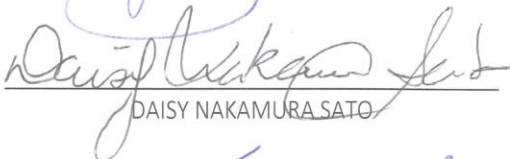
Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como
requisito para a obtenção do título de Mestre (a) em
Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia

Araraquara, 28 de agosto de 2017.

BANCA EXAMINADORA



FERNANDO ROGÉRIO PAVAN



DAISY NAKAMURA SATO



RODOLPHO TELAROLLI JÚNIOR

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, à minha irmã e meu cunhado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, professor Fernando Rogério Pavan pela oportunidade, paciência e disponibilidade.

Aos funcionários do SAME do HNGR que me auxiliaram com os dados no TBWEB e na busca quase impossível dos prontuários dos pacientes.

Aos meus colegas dos meus trabalhos que tiveram a compreensão desse período importante e me substituíram.

E mais uma vez a UNESP que me proporcionou toda a base do meu conhecimento.

“EPÍGRAFE”

O que realmente conta na vida não é apenas o fato de termos vivido; é a diferença que fizemos nas vidas dos outros que determina importância da nossa própria vida”.

Nelson Mandela

RESUMO

Apesar da incidência da Tuberculose (TB) ter diminuído nos últimos anos, nota-se um expressivo aumento dos casos de TBMDR (multi-fármaco-resistente) e TBXDR (extensivamente-fármaco-resistente). A situação constitui um sério problema de saúde pública no mundo e no Brasil, com menor taxa de cura, pior prognóstico e nenhum tratamento de eficácia comprovada para contatos. A taxa estimada de cura global para TBMDR é de 52% e para TBXDR, os desfechos são ainda menos favoráveis. Nesse sentido, buscamos nesse trabalho determinar o perfil de resistência, tratamentos e evolução clínica de pacientes internados com TBMDR e TBXDR no período de 2000 a 2014 em um Hospital de Referência no Estado de São Paulo, Brasil. Os dados foram obtidos diretamente do prontuário de pacientes e do banco de dados do TBWEB, que são informações clínico-epidemiológicas, exames e de tratamento do Programa de Controle de Tuberculose do Estado de São Paulo analisados através de estatística descritiva. Foram internados 39 pacientes no período de estudo, 29 (74,3%) TBMDR e 10 (25,7%) de TBXDR. Entre os TBMDR a taxa de cura foi de 79,3% e o tempo médio de tratamento foi de 19,6 meses. E no grupo dos TBXDR, 80% evoluíram com cura e o tempo médio de tratamento foi de 25,9 meses. A taxa de cura encontrada foi maior que a descrita em outros estudos. A supervisão completa de todo o tratamento, a utilização das recomendações do MS e OMS, adicionadas a uma história minuciosa dos fármacos utilizados previamente e adequação dos esquemas com resultados dos TS podem contribuir para o sucesso encontrado.

Palavras-chave: TBMDR. TBXDR. Cura.

ABSTRACT

Although the incidence of Tuberculosis (TB) has declined in recent years, there is a significant increase in cases of MDRTBD (multi-drug resistant) and XDRTB (extensively drug-resistant). The situation is a serious public health problem in the world and in Brazil, with a lower cure rate, worse prognosis and no proven treatment for contacts. The estimated global cure rate for MDRTB is 52% and for XDRTB, outcomes are even less favorable. In this sense, we sought to determine the resistance profile, treatments and clinical evolution of patients hospitalized with MDR-TB and MDR-TB between 2000 and 2014 at a Reference Hospital in the State of São Paulo, Brazil. Data were obtained directly from the patient records and the TBWEB database, which are clinical-epidemiological information, tests and treatment of the Tuberculosis Control Program of the State of São Paulo, analyzed through descriptive statistics. Thirty-nine patients were hospitalized in the study period, 29 (74.3%) MDRTB and 10 (25.7%) MDRTB. Among the MDRTB, the cure rate was 79.3% and the mean treatment time was 19.6 months. And in the XDRTB group, 80% progressed with healing and the mean treatment time was 25.9 months. The cure rate found was higher than that reported in other studies. Complete supervision of all treatment, use of MS and WHO recommendations, added to a thorough history of the drugs previously used and adequacy of the schedules with TS results may contribute to the success found.

Keywords: MDRTB. XDRTB. Cure.

LISTA DE ABREVIATURAS

AMCLAV: Amoxicilina-Clavulanato

AK: Amicacina

CFZ: Clofazimina

CL: Claritromicina

CM: Capreomicina

CS: Cicloserina

DOTS: Tratamento diretamente observado de curta duração

EMB: Etambutol

ET: Etionamida

H: Hidrazida

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IAL: Instituto Adolfo Lutz

ILTB: Infecção Latente pela Tuberculose

INH: Isoniazida

LEFX: Levofloxacina

LZ: Linezolida

KM: Kanamicina

MFx: Moxifloxacina

Mtb: Mycobacterium tuberculosis

OMS: Organização Mundial da Saúde

TS: Teste de Sensibilidade

PAS: Ácido- paramino-salicílico

PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PZA: Pirazinamida

RMP: Rifampicina

SM: Streptomicina

T: tiacetazona

TB: tuberculose

TBMDR: Tuberculose multi-fármaco-resistente

TBXDR: Tuberculose extensivamente-fármaco-resistente

TS: Teste de Sensibilidade

TZ: Terizidona

WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1. Introdução	11
1.1 Resistência aos antimicrobianos.....	13
1.2 Heteroresistência aos antimicrobianos.....	15
1.3 Histórico dos programas de TB no Brasil.....	16
1.4 Tratamento atual de TB resistente no Brasil.....	19
1.5 Diagnóstico laboratorial e clínico.....	21
1.6 O hospital Nestor Goulart Reis.....	23
2. Objetivos	
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivo específico.....	24

REFERÊNCIAS.....	25
------------------	----

CAPÍTULO II

Manuscrito:

Evaluating the Success of Tuberculosis (MDR-TB-TB and XDR-TB) Treatment
in a Reference Hospital in Brazil

Adequado para a revista: International Journal of Tuberculosis and Lung
Diseases.

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) mantém-se como um sério problema de saúde pública e está entre as 10 doenças que mais causam morte no mundo e a primeira entre as doenças infecciosas (WHO, 2017). O agente etiológico é *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a TB pulmonar a forma clínica mais comum. A via de transmissão é respiratória de pessoa a pessoa, sendo condicionado por fatores dependentes do agente, tempo de exposição, ambiente e predisposição dos contatos (BERTOLLI FILHO, 2011).

Estima-se uma incidência de TB em 2016, de 10,4 milhões de casos no mundo e aproximadamente 1,5 milhões de mortes. O Brasil está no grupo de países que concentra a maior carga da doença no mundo, os quais foram considerados como prioridade para investimentos em treinamento assistencial e laboratorial no período de 2016 a 2020, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2017). Foram notificadas em 2015, 69 mil casos novos e 4,5 mil mortes no Brasil (MS, 2017).

O controle da tuberculose constitui um grande desafio para a saúde pública necessitando da associação entre diagnóstico precoce e tratamento adequado, visando interromper a cadeia de transmissão. Os fatores que contribuem para este panorama, gerando um desequilíbrio, são programas de controle da TB deficientes, associação da co-infecção com HIV (MS, 2011), maior acometimento pela doença em faixa etária produtiva (20 a 39 anos) e aumento da pobreza gerando maior desigualdade social. Especialmente no Brasil, deficiências crônicas no sistema de saúde provocam sérios prejuízos ao Programa de Controle da Tuberculose (PNCT) podendo-se enumerar o difícil acesso ao sistema e dificuldades na detecção de casos nas unidades básicas de saúde, falta ou atraso do diagnóstico, baixa porcentagem de cura, deficiência na investigação dos contatos, aumento dos indivíduos com infecção latente pelo bacilo (ILTb) e falta de adesão ao tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2013; COELHO *et al.* 2012).

Este cenário pode ser responsável pela não interrupção da transmissão e pelo surgimento de resistência bacilar aos fármacos disponíveis (BRITO *et al*, 2010). A incidência de TB vem diminuindo ao longo das últimas duas décadas na maioria das regiões do mundo. No entanto, os ganhos no controle da TB estão ameaçados pela emergência de resistência aos medicamentos antituberculosos. Aproximadamente 20% dos isolados de TB no mundo são resistentes a pelo menos um medicamento de primeira linha, com aproximadamente 10% de resistência à isoniazida (INH) (WHO, 2017; GANDHI *et al*, 2010).

Referências

ALMEIDA, M.; BARBOSA, D.R.M.; ALMEIDA, D.F.S. Epidemiologia e distribuição espacial dos casos notificados de tuberculose multirresistente no Brasil. **Rev Epidemiol Control Infect.**, v. 3, n. 4, p. 117-22, Oct-Dec 2013.

ARBEX, M. A *et al.* O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: um relato de três casos. **J Bras Pneumol**, v. 41, n. 6, p.554-9, Nov/Dec 2015.

BASTOS, G.M. *et al.* Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária. **J. Bras. Pneumol**, v. 38, n. 6, p.733-9, Nov/Dec 2012.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950 [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 248p. (Coleção Antropologia & Saúde). ISBN 85-7541-006-7. Available from: <https://static.scielo.org/scielobooks/4/pdf/bertolli-9788575412886.pdf>

BRASIL. MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Tuberculose. **Brasil livre da tuberculose: Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2017.

BRITO, R.C. *et al.* Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis.**, v.14, n. 1, p. 24-33, Jan 2010.

CASTRO, I. R. **Tuberculose multirresistente: análise de casos em moradores do Recife, Região Metropolitana e municípios do interior do Estado de Pernambuco**, 2010. 77f. Dissertação (Mestrado P

rofissional em Saúde Pública). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2010.

COELHO, A. G. V. *et al.* A Study of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Risk Groups in the City of Santos, São Paulo, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.107, n.6, p. 760–6, Sep 2012.

COELHO, A. G. **Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em área metropolitana de elevada incidência**: município de Santos (SP), Brasil. 2014. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

COHEN, T. *et al.* Mixed-Strain Mycobacterium tuberculosis Infections and the Implications for Tuberculosis Treatment and Control . **Clin Microbiol Rev**, v. 25, n.4, p.708-19, Oct 2012.

DALCOMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n.1, p. 34-42, Sep 2007.

DALCOMO, M. Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente. **Pulmão RJ**, v. 21, n.1, p. 55-9, 2012.

DHEDA, K. *et al.* The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. **Lancet Respir Med**, v.5, n.4, p. 291-360, Mar 2017.

FARMANFARMAEI, G. *et al.* Bias in detection of Mycobacterium tuberculosis polyclonal infection: Use clinical samples or cultures. **Mol Cel Probes**, v. 33, p. 1-3, Jan 2017.

GANDHI, N. R. *et al.* Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, n.9728, p. 1830–43, May 2010.

LIMA, T. M. *et al.* Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Rev Pan-Amz Saude**, v. 8, p.2, p.67-78, Jul 2017.

LORAINE, J. *et al.* Development of an In Vitro Assay for Detection of Drug-Induced Resuscitation-Promoting-Factor-Dependent Mycobacteria. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 60, n.10, p. 6227-33, Sep 2016.

MACIEL, M. S. *et al.* A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Bras Clin Med**, v. 10, n.3, p. 226-30, Maio-Jun 2012.

MELO, F. A. F. A experiência brasileira no controle da multidroga-resistência Brazilian experience in multi drug resistance control. **Bepa**, v. 7, n. 75, p.16-23, Jan 2010.

MENDES, J. M. *et al.* Resistência a drogas em cepas de Mycobacterium tuberculosis isoladas de amostras de escarro de pacientes ambulatoriais sintomáticos – Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 5, p.579-82, Fev 2007.

MICHELETTI, V. C. D. *et al.* Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 40, p. 2, p.155-63, Março/ Abril 2014.

MICHELETTI, V. C. D., KRISTI, A., BRAGA, J. (2016). Clinical features and treatment outcomes of patients with drug-resistant and drug sensitive tuberculosis: a historical cohort studying Porto Alegre, Brazil. **Plos One**, v. 11, n.8, p.11-9, Aug 2016.

MISHA R., S. P. *et al.* Gene mutations in Mycobacterium tuberculosis: Multidrug-resistant TB as an emerging global public crisis. **Tuberculosis**, v. 95, n. 1, p. 1-5, Jan 2015.

MS. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica*, 436p., 2008.

MS. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011. 284 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

MS. Novas Recomendações para tratamento da tuberculose multidrogarresistente e com resistência à rifampicina diagnosticada por meio do Teste Rápido Molecular para Tberculose no Brasil. 2016. (*Nota Informativa Nº08, de 2016, CGPNCT/DEVIT/SVS/MS*).

MS. *Plano nacional pelo fim da tuberculose/ Brasil livre da tuberculose*. Ministério da Saúde, 2017.

OLIVEIRA, G.P. *et al.* Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. **Braz J Infect Dis.**, v.17, n.2, p.218-33. Mar-Apr 2013.

ORENSTEIN, E. W. *et al.* Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 9, n. 3, p. 153–161, Mar 2009.

RIFAT, M *et al.* Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factor. **Plos one**, v.19, n. 9, p.8, Aug, 2014.

ROSSETTI, M. L. *et al.* Resistant tubeculosis: a molecular review. **Rev Saude Publica.**, v. 36, n. 4, p. 525-32, Aug 2002.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v.35, n. 1, p. 51-58, Jan-Fev 2002.

SEVERO, N.P.F. **Tendência da Tuberculose em pacientes internados no Hospital Nestor Goulart Reis de Américo Brasiliense/SP no período de 1994 a 2004 e prevalência da infecção entre os funcionários deste Hospital em 2005.** 2006. 70f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp, Araraquara, 2006.

WHO. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. World Health Organization. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, "WHO/HTM/TB/2009.426". 2009.

WHO. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. World Health Organization. *WHO/HTM/TB/Geneva, Switzerland*, 2012.

WHO. Annual Tuberculosis Report. World Health Organization. 2017. Disponível em http://www.searo.who.int/tb/documents/annual_tb_repot_2017/en/

YUEN, C. M. et al. Association between Regimen Composition and Treatment Response in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. **Plos Med**, v. 12, n. 12, Dec, 2015.

ZHANG, L et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Zhejiang, China, 2009-2013. **Clin Microbiol Infect.** pii: S1198-743X(17)30363-4, Jul 2017.