

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

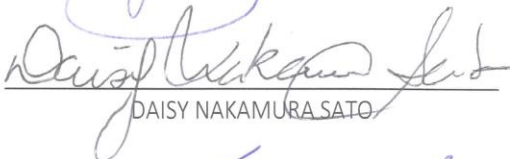
Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como
requisito para a obtenção do título de Mestre (a) em
Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia

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

LVX: Levofloxacina

LZ: Linezolida

KM: Kanamicina

LVX: 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: Streptomomicina

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).

1.1 Resistência aos antimicrobianos

O *M. tuberculosis* (*Mtb*) é classificado de acordo com os padrões de resistência identificados nos testes de sensibilidade em: 1) monorresistência quando a resistência é somente a um fármaco anti-TB; 2) polirresistência, quando há resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto a associação de isoniazida (INH) e rifampicina (RMP); 3) multirresistência, quando há resistência concomitante a INH e RMP e denominada assim de TB multi-fármaco-resistente (TBMDR) e por fim a resistência extensiva (TBXDR), quando resistente a INH e RMP, uma fluoroquinolona e a um fármaco injetável de segunda linha (amicacina (AK), Kanamicina (KM) ou capreomicina (CM)) (MS, 2011).

A forma clínica da tuberculose com resistência à rifampicina (RMP) e INH foi conceituada como multirresistente (TBMDR) nos anos 80 nos Estados Unidos (DALCOMO *et al*, 2007). A TBMDR é uma ameaça global, estima-se que surjam 440 mil casos novos anualmente, dos quais menos de 10% são diagnosticados e tratados adequadamente. Em 2014 a estimativa global de TBMDR foi de 480.000 casos novos, e desses 190.000 evoluíram para óbito (WHO, 2017).

A resistência aos fármacos ocorre por mutação relacionada a grandes populações bacterianas, a origem da resistência, pode ser natural ou intrínseca que é decorrente de mutações espontâneas, independentemente de exposição prévia a fármacos, e diretamente proporcional ao número de bacilos. É mais frequente para INH, Etambutol (EMB) e Estreptomicina (SM). Os esquemas

combinados de fármacos reduzem o surgimento de cepas resistentes. Assim, define-se como resistência primária aquela que ocorre em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes e resistência secundária ou adquirida observada em pacientes com TB inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos (MS, 2011; DALCOMO *et al*, 2007; DALCOMO, 2012).

A multirresistência é um fenômeno biológico considerado iatrogênico, fruto de tratamentos inadequados, uso irregular de medicamentos pela não aderência do paciente ou suprimento inadequado dos fármacos, abandono de tratamento ou pela utilização de esquemas terapêuticos de baixa potência ou fármacos de má qualidade e falta de apoio laboratorial, situações estas provocadas pelo próprio serviço de saúde insuficientemente preparado para abordar estes casos (MISHRA *et al*, 2015).

Ao administrar um regime de tratamento inadequado permite-se que uma cepa resistente ao fármaco torne-se a estirpe dominante em um paciente infectado pelo bacilo da TB. As linhagens fármaco-resistentes surgem após uma sequência de mutações nos diferentes genes envolvidos com cada um dos fármacos. Estas mutações tornam um determinado fármaco ineficaz contra os bacilos mutantes (BRITO *et al*, 2010; RIFAT *et al*, 2014).

No passado a causa da resistência adquirida era atribuída à má adesão ao tratamento, como solução, foi implantada a estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment, Short Course*). Porém a resistência adquirida aos fármacos continuava sendo um problema em muitas regiões, incluindo programas em que há alta taxa de adesão ao tratamento. Fatores como a variabilidade farmacocinética, nível da penetração de fármacos em lesões tuberculosas, que é dependente da arquitetura da TB, da cavidade pulmonar e da fibrose circundante, podem criar uma barreira fisicoquímica à entrada de fármacos, levando a monoterapia anatômica dos fármacos com maior potencial de penetração (DHEDA *et al*, 2017).

TBMDR e TBXDR são um sério problema de saúde pública no mundo e no Brasil, pois tem uma menor taxa de cura, poucas alternativas terapêuticas, fármacos menos efetivos, esquemas de longa duração (em média de 18 a 24 meses) e de alto custo, mais efeitos adversos, pior prognóstico, principalmente

se associada à co-infecção HIV e nenhum tratamento de eficácia comprovada para contatos. As taxas de mortalidade entre pacientes com TBXDR são semelhantes a pacientes com TB na era pré-antibiótica, sendo alguns casos praticamente intratáveis (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2013; MISHRA *et al*, 2015). A taxa de sucesso global estimada de tratamento para TBMDR é somente de 52% (ZHANG *et al*, 2017).

A multirresistência é uma ameaça a todo o trabalho realizado no controle da Tuberculose. Estima-se que 5% dos casos em tratamento para Tuberculose sensível desenvolvam multirresistência aos fármacos. Em 1999, o *Green Light Committee* (GLC), parceiro da OMS criou programa de tratamento diretamente observado de curta duração para TBMDR (DOTS) - Plus em locais com pequenos ou médios recursos, com ênfase no uso apropriado na combinação de fármacos de primeira e segunda linha diagnóstico (realização de cultura e teste de sensibilidade) e na adesão ao tratamento (suprimento e qualidade). Houve uma expansão considerável desse programa sendo que em 2006, mais de 20.000 pacientes estavam recebendo tratamento, com impacto no controle da doença em todo o mundo (YUEN *et al*, 2015).

Apesar da incidência de TB ter diminuído nos últimos anos, nota-se um expressivo aumento do número dos casos de TBMDR e TBXDR, que triplicou entre 2009 e 2013. A TBXDR correspondeu por 9% dos casos de TBMDR notificados em 100 países. Em consequência desse aumento, houve necessidade da implantação de novas estratégias no tratamento desses pacientes, utilizando novos e antigos fármacos (WHO, 2017).

Um fato que pode contribuir para esse aumento é a dificuldade no diagnóstico, não há realização de rotina de cultura para isolamento do *Mtb*, assim como o teste de sensibilidade aos fármacos no início do tratamento. Tais exames são indicados apenas em casos de risco de resistência primária (recidiva de tuberculose, história de internação hospitalar, ter sido preso, ser morador de rua e presença de comorbidades, como a infecção pelo HIV) ou para resistência adquirida (casos com relato de não adesão ao tratamento). A justificativa de não realização desses exames é o elevado custo e baseado na conclusão de inquérito de resistência realizado pelo Ministério da Saúde, que o risco de resistência primária não é significativo nos pacientes que não

pertencem aos grupos descritos acima. No entanto, a baixa taxa de cura associada à elevada taxa de abandono do tratamento e consequente baixa efetividade do tratamento em muitas regiões do Brasil, sugere que os casos de resistência primária possam não estar restritos aos grupos definidos como de risco (COELHO, 2014).

A recomendação do ministério da saúde, prioritariamente, é a estratégia de tratamento padronizado, pois existem dificuldades técnicas na interpretação dos testes de sensibilidade para alguns medicamentos de primeira linha e para os de segunda linha. Testes de sensibilidade para rifampicina e isoniazida estão seguramente validados. Resultados dos testes de sensibilidade para pirazinamida (PZA), EMB e para os medicamentos de segunda linha estão validados apenas quando realizados em meio líquido. Tratamentos individualizados poderão ser utilizados em casos especiais de acordo com a avaliação de profissional experiente no manejo dos esquemas de TBMDR (MS, 2011).

Essa dificuldade para realização do teste de sensibilidade nos serviços que tratam pacientes TBMDR, que vão optar pelo tratamento padronizado podendo não haver a adequação para os fármacos efetivos, fato que pode resultar em aumento dos casos (BASTOS *et al*, 2012).

1.2 Heteroresistência aos antimicrobianos

Algumas linhagens filogenéticas de *Mtb* têm maior propensão de causar resistência adquirida aos medicamentos, nesses casos pode haver uma subpopulação pré-existente que já é resistente a um ou dois antibióticos antes do início da terapia. Esses pacientes teriam uma mistura de cepas susceptíveis e resistentes a fármacos que surgiram de uma única estirpe. Há também grupos de pacientes infectados por cepas misturadas, uma resistente e outra susceptível. Esses cenários levam a uma condição chamada heteroresistência, que é encontrado em 7-25% dos pacientes com TBMDR (DHEDA *et al*, 2017).

Esta complexidade nas populações bacterianas, que pode ocorrer num único doente, apresenta desafios únicos e dificulta a depuração rápida dos organismos durante a quimioterapia. Além disso, as diferenças nos estados de

crescimento bacteriano podem contribuir ainda mais para o estabelecimento de populações tolerantes aos fármacos, uma vez que os agentes quimioterapêuticos são geralmente direcionados para vias metabólicas que são uma característica da replicação bacteriana ativa (LORAINE *et al*, 2016).

A presença de infecções de estirpes mistas que envolvem a heterorresistência pode resultar em falhas no tratamento. Por esta razão, os pacientes com várias formas de TB resistentes aos medicamentos podem necessitar de uma combinação de antibióticos de primeira e segunda linha ativos tanto para organismos sensíveis como resistentes. Se apenas a estirpe sensível for cultivada a partir de uma infecção de estirpe mista, a administração de um regime direcionado a esta estirpe resultará na seleção da estirpe resistente. Isto realça a importância da detecção precoce de infecções de estirpe mista com perfis de resistência diferentes para adaptação do esquema de tratamento (FARMANFARMAEI *et al*, 2017; COHEN *et al*, 2012).

A heretorresistência pode ser considerada um estágio preliminar da completa resistência (ROSSETII *et al*, 2002).

1.3 Histórico dos programas de TB no Brasil

No século XIX, na ausência de terapia farmacológica, o tratamento da TB se baseava na cura espontânea do doente, com boa alimentação e repouso, o clima das montanhas favorecia o tratamento. No âmbito assistencial, as Santas Casas de Misericórdia tiveram papel pioneiro e solidário na atenção aos pacientes tuberculosos, desde o período do Brasil colônia, até a criação dos sanatórios e dos dispensários a partir do ano de 1920, onde os pacientes eram isolados. Foi um período com elevadas taxas de morbi-mortalidade, contexto que se perpetuou até final dos anos 40 (MACIEL *et al*, 2012).

Oswaldo Cruz, Diretor Geral de Saúde Pública, no início do século XX, ao reconhecer a necessidade da atenção das autoridades sanitárias em relação à doença, instituiu o Plano de Ação Contra TB, visando à implantação de condutas profiláticas e terapêuticas, foi um projeto com pouca repercussão. Após, com melhor impacto a Reforma Carlos Chagas de 1920, dá início uma fase de maior comprometimento do Estado no controle da TB. Foi criada a Inspeção de Profilaxia da TB, cuja finalidade era estabelecer o diagnóstico e o

tratamento dos casos de TB, além de se empenhar na prevenção da doença. Em 1927 iniciou a vacinação com o Bacilo de Calmette e Guérin (BCG) em recém-nascidos. Posteriormente, em 1930, a partir da inclusão do ensino de Tisiologia no currículo da Faculdade Nacional de Medicina por Clementino Fraga, para formação de profissionais com melhor conhecimento sobre a doença. Em 1936 Manoel Dias de Abreu criou a abreugrafia, uma metodologia que combina radiografia e fotografia, mas com custo menor. O procedimento difundiu-se mundialmente como um exame de rastreamento para TB. No final da década de 1970, a abreugrafia foi substituída pela realização sistemática de baciloscopia em sintomáticos respiratórios como estratégia de rastreamento de pacientes portadores de TB (BERTOLLI FILHO, 2001; MACIEL *et al*, 2012).

No ano de 1941, foi criado o Serviço Nacional de TB (SNT), com o objetivo de colaborar com ações assistenciais e preventivas e em 1946, foi realizada a Campanha Nacional Contra a TB (CNCT), tendo como escopo coordenar as ações governamentais e privadas de controle da TB desenvolvidas no país, com ampliação da estrutura hospitalar em todo o país, uniformidade das ações de saúde e descentralização dos serviços (Ruffino-Netto, 2002).

O marco do tratamento e do controle da TB ocorreu mesmo em 1943, com a descoberta da estreptomicina pelo americano Selman Waksman (Maciel, 2012). No entanto, já em 1947 e 1948, Pyle, Crofton e Mitchenson publicaram os primeiros estudos sobre bacilos resistentes à estreptomicina. O uso isolado de apenas um medicamento revelou alta proporção de mutantes resistentes, apontando o fenômeno da resistência natural, primária e adquirida. Esse fato levou à necessidade da associação de fármacos nos esquemas terapêuticos (CASTRO, 2010).

A partir daí outros fármacos começaram a ser utilizadas como: tiacetazona (T), ácido paramino-salicílico (PAS) e hidrazida (H), que atualmente é conhecida como isoniazida. Em 1952 o esquema era constituído por 2 fármacos (SM + INH) (DALCOMO *et al*, 2007).

No Brasil, a preocupação com a emergência da resistência se iniciou nos anos de 1958-59, em que 66,6% dos pacientes em tratamento no antigo Estado da Guanabara (atual Município do Rio de Janeiro) haviam se tornado

crônicos, resistentes a dois ou três fármacos do esquema padrão. O mesmo fenômeno foi verificado em seguida em várias capitais brasileiras, revelando o problema generalizado no País. Em 1964 o esquema foi modificado para 3 fármacos (SM+PZA+INH) com duração de 18 meses (DALCOMO *et al*, 2007).

De 1944 a 1979, os fármacos utilizados foram somente os 3 acima citados, variando somente as combinações. Com a evolução dos esquemas terapêuticos há paulatina redução do tempo de duração do tratamento, passando de 24 meses para seis meses (1979), o que pode ter contribuído, em parte, para a maior adesão ao tratamento medicamentoso (Maciel *et al*, 2012).

Em 1980, o programa Nacional de Controle da TB (PNCT) implantou o esquema terapêutico de curta duração e auto administrado, com a introdução da rifampicina associada a isoniazida. O tratamento recomendado se compunha de: Esquema I (2RHZ/4RH), para pacientes novos; Esquema IR (2RHZE/4RH), para pacientes após cura ou abandono; Esquema II (2RHZE/7RH), para meningoencefalite; Esquema III (3SEETZ/9EET), para falência dos esquemas anteriores (MELO, 2010).

Para resposta inadequada com o Esquema III, a orientação era encaminhar o paciente aos serviços de referência para avaliar fármacos alternativos, se acessíveis, ou condutas cirúrgicas, se possíveis. Como o rendimento do Esquema III é baixo, uma parcela dos pacientes acabava por sair do sistema sem perspectivas de tratamento com os fármacos programáticos (RMP, INH, PZA, EMB, SM e ET). Esses pacientes então ficavam sem assistência adequada por falta de recursos e condições para sua atenção e abordagem (MELO, 2010).

A forma clínica de TB com bacilos resistentes à RMP e INH foi conceitualmente denominada *multi-drug-resistant tuberculosis* nos Estados Unidos, no final da década de 1980. Entre 1982 e 1986, houve aumento expressivo de formas multirresistentes, levando ao reconhecimento do problema como sendo de saúde pública e revelando o impacto da epidemia de AIDS e da desorganização dos serviços de saúde, inclusive em Nova York. No início dos anos 1990, foram relatados surtos de transmissão nosocomial de TB-MDR em hospitais de Nova York, todos caracterizados por diagnóstico tardio, uso de esquemas terapêuticos inadequados, alta mortalidade e alta taxa de

transmissão, especialmente por se tratar de população hospitalizada e portadora de imunodeficiência por AIDS (DALCOMO *et al*, 2007).

1.4 Tratamento atual de TB resistente no Brasil

No Brasil a recomendação prioritária do MS é o tratamento padronizado, pois existem dificuldades na interpretação dos Testes de Sensibilidade (TS) para alguns medicamentos de primeira linha e para os de segunda linha. Na ausência de TS, o tratamento efetivo deverá ser baseado nos tratamentos anteriores, dados epidemiológicos de perfil de sensibilidade da região e o perfil do provável contato. Tratamentos individualizados poderão ser utilizados em casos especiais de acordo com a avaliação de profissional experiente no manejo dos esquemas (MS, 2011).

Os grupos dos medicamentos disponíveis atualmente são: Grupo 1 (Medicamentos orais de primeira linha: INH, RMP, EMB E PZA); Grupo 2 (Medicamentos injetáveis): estreptomicina (1ª linha); amicacina (AK), Kanamicina (KM) e capreomicina (CM) (2ª linha), são obrigatórios na composição do esquema para TB-MDR. O medicamento injetável deve ser usado por, no mínimo, seis meses. Grupo 3 (Fluoroquinolonas): levofloxacina (LFX) e moxifloxacina (MFX). Grupo 4 (Medicamentos orais de segunda linha): terizidona (TZ), cicloserina (CS), etionamida (ETO, protionamida, ácido paraminossalisílico (PAS). Grupo 5 (Fármacos de reforço): clofazimina (CFZ), linezolida (LZ), amoxicilina/clavulanato (AMCLAV), tiacetazona, imipenem, INH em altas doses e claritromicina (CL). Podem ser utilizados em esquemas especiais e individualizados para casos com resistência extensiva, por indicação de profissionais com experiência no manejo de casos resistentes, e em centros de referência (MS, 2011).

Em 2016 houve uma atualização das recomendações de tratamento baseada nas recomendações da OMS. O tempo total de tratamento preconizado é 18 meses, com uma fase de ataque de 8 meses e uma de manutenção de 10 meses. A capreomicina (CM) foi incorporada como medicação injetável de escolha baseada na eficácia, menos efeitos adversos e por apresentar menos resistência cruzada com outras medicações injetáveis. Na fase de ataque recomenda-se o uso de Capreomicina (CM), Etambutol

(EMB), Pirazinamida (PZA), Levofloxacino (LFX) e Terizidona (TZ) e na fase de manutenção EMB, LFX e TZ. Na presença de resistência ao EMB e PZA pelo teste de sensibilidade será feito o uso da Etionamida (ET) nas 2 fases. A PZA deve ser utilizada na fase de ataque mesmo que o TS evidencie resistência (MS, 2016).

A OMS recomenda que pacientes com TBMDR sejam tratados no mínimo 20 meses, com esquema que inclua fármacos efetivos, sendo no mínimo de quatro fármacos de segunda linha adicionado a PZA. O tratamento, como o atualizado no Brasil, constitui-se de 2 fases: intensiva e de manutenção. A fase intensiva tem duração de 8 meses com no mínimo 4 fármacos (um fármaco injetável (grupo 2), uma fluoroquinolona (grupo 3), um fármaco oral (grupo 4) e um fármaco de reforço (grupo 5)) potencialmente efetivos e que, preferencialmente, não tenham sido utilizados anteriormente, já a fase de manutenção, mantem-se os fármacos, retirando o injetável devem ser mantidas 12 meses após a negativação da cultura do escarro. O tratamento da TBMDR deve ser realizado por 18 a 24 meses, na dependência da curva de negativação bacteriológica, considerando-se também a evolução clínica e radiológica. Pacientes que apresentem baciloscopia e/ou cultura positiva no sexto mês deverão completar 24 meses de tratamento (MS, 2011).

Quando a efetividade dos medicamentos é imprecisa ou o padrão de resistência é duvidoso, mais do que quatro medicamentos podem ser utilizados (WHO, 2017).

Apesar da recomendação tanto da OMS e MS na priorização do tratamento padronizado, estudos mostram uma taxa de sucesso consistente e significativamente estatístico quando considerado o perfil de sensibilidade individual do paciente com TBMDR juntamente com associação de mais fármacos além do recomendado, quando comparado com esquemas padronizados), diminuindo o risco de falência, morte e abandono (ORENSTEIN *et al*, 2009; YEAN *et al*, 2015).

Para os casos de TBXDR as dificuldades para o tratamento são ainda maiores pela limitação dos medicamentos disponíveis, incluindo a probabilidade de resistência cruzada entre eles. O tratamento deve ser sempre individualizado com base em uma minuciosa história do tratamento antibacilar

e nos padrões de resistência aos fármacos de primeira e segunda linha. Para estes casos, propõem-se cuidados especiais, entre os quais a utilização de qualquer medicamento do grupo 1 com eficácia comprovada. Os medicamentos injetáveis (grupo 2), se sensíveis, devem ser utilizados por 12 meses ou por todo o tratamento, se possível. Utilizar a capreomicina para os casos com resistência aos Aminoglicosídeos. Usar as gerações mais novas dos medicamentos do grupo 3 (Fluoroquinolonas), como a Moxifloxacina. Os medicamentos do grupo 4 devem ser utilizados, considerando-se o seu uso prévio em esquemas anteriores e a sua disponibilidade. Usar dois ou mais medicamentos do grupo 5, considerando-se o uso da isoniazida em altas doses, se o teste de sensibilidade evidenciar nível baixo de resistência a esse medicamento (ARBEX *et al*, 2015).

O uso adequado e as doses corretas dos fármacos, somados à adesão do paciente, resultam no sucesso terapêutico, e a negatificação ao final da fase intensiva do tratamento prediz uma evolução favorável naqueles indivíduos bacilíferos. Os indicadores para determinar a efetividade de tratamento são a cura, o abandono, a falência e o óbito, e se considera que um bom programa de controle da tuberculose alcance pelo menos 85% de cura (Melo, 2010). O objetivo da OMS é atingir uma taxa de sucesso nos tratamentos de 75 a 90% (WHO, 2017).

Para monitoramento os pacientes devem ser avaliados mensalmente com baciloscopia do escarro durante todo o tratamento. A Cultura e o exame radiológico são trimestrais, independentemente do resultado da baciloscopia. O MS classifica os desfechos de acordo com a evolução dos resultados das culturas, definidos em: Evolução desfavorável: persistência dos sintomas ou piora clínica, com baciloscopia fortemente positiva e/ou aumento das lesões radiológicas, é recomendado repetir o teste de sensibilidade após o sexto mês de tratamento; Critério de cura: três culturas negativas a partir do 12º mês de tratamento (12º, 15º e 18º) ou cultura positiva no 12º mês de tratamento, seguida de quatro culturas negativas, sem sinais clínicos e radiológicos de doença em atividade, até o 24º mês de tratamento (15º, 18º, 21º e 24º); Critério de falência: duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o 12º mês de tratamento, ou três culturas positivas consecutivas após o 12º

mês de tratamento, com intervalo mínimo de 30 dias. Pode-se também considerar a falência de acordo com a avaliação médica, e a decisão de alterar precocemente o tratamento devido à piora clínica e radiológica (MS, 2011).

Diante da situação epidemiológica da TB, aumento dos casos de TBMDR e TBXDR, o diagnóstico precoce, detecção de multirresistência e otimização dos exames de controle após instituído o tratamento constitui um desafio para controle da doença e impacta no prognóstico e sobrevida dos doentes e também na redução da disseminação da TB (WHO, 2009).

1.5 Diagnóstico Laboratorial e Clínico

O diagnóstico laboratorial e seguimento da TB fundamenta-se no resultado da baciloscopia do escarro, da cultura do bacilo acompanhada do teste de sensibilidade a drogas, da radiologia e de Biologia Molecular (MS, 2011).

No Brasil ainda a baciloscopia é o exame mais importante para diagnóstico e controle de tratamento por ser mais simples, rápido e econômico, tem baixa sensibilidade e identifica apenas a presença de bacilos álcool-ácido resistentes. É realizado por meio da coloração Ziehl-Nielsen, após preparação do esfregaço a partir da amostra biológica, nas lâminas positivas é realizada a contagem bacilar semi-quantitativa conforme índice baciloscópico recomendado pelo MS.

A cultura para isolamento de *M. tuberculosis* é mais sensível e permite a identificação posterior da espécie e realização do Teste de Sensibilidade, pode aumentar o diagnóstico bacteriológico em quase 30% quando comparado a baciloscopia apenas. Pode ser realizada em meio sólido e meio líquido, a cultura e Teste de Sensibilidade em meio sólido requerem longo período para execução, e muitas vezes atrasam adequações nos esquemas medicamentosos e permite a continuidade na transmissão de cepas resistentes. O diagnóstico da TBMDR no Brasil é feito através da realização da cultura com identificação da espécie e realização do Teste de Sensibilidade. O método preconizado pelo Ministério da Saúde para avaliação da sensibilidade é o das proporções, em meio sólido Lowestein-Jensen (LJ). A cultura em meio líquido foi introduzida em 2008 nos laboratórios de referência a fim de agilizar

os resultados, o sistema utilizado é o MGIT960™, que é automatizado, permite a detecção do consumo de oxigênio pela bactéria, o meio líquido é o *Middlebrook 7H9*, com sensibilidade elevada variando de 82% a 96%, com detecção da micobactéria num período de 1 a 3 semanas (MS,2011; MS,2008; MENDES *et al*, 2007).

Um avanço no diagnóstico da TBMDR foi a metodologia Xpert®MTB/RIF que consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucléicos por PCR em tempo real e na identificação do genoma do *M. tuberculosis*, especialmente do gene *rpoB*, e também para triagem de TB resistente a Rifampicina. Não necessita de tratamento da amostra e pode fornecer resultado em menos de 2 horas, foi implantado em alguns serviços no Brasil no ano de 2013 (LIMA *et al*, 2017).

O exame radiológico é o método de imagem utilizado no diagnóstico de afecções cardiopulmonares, no entanto não existe uma imagem patognomônica para a tuberculose, podendo até ter resultado compatível com a normalidade, em tuberculose primária. Visualizam-se imagens sugestivas da infecção que comparadas com a clínica em curso e ao exame bacteriológico complementam o diagnóstico e a evolução do tratamento. No Brasil, as cavitações pulmonares são achados frequentes na tuberculose, relacionadas provavelmente ao diagnóstico tardio da doença, não sendo comuns em pacientes portadores de infecção por HIV (MS, 2001).

1.6O Hospital Nestor Goulart dos Reis

O Hospital foi inaugurado em Julho de 1958 de acordo com a lei 600/49 de 31/12/49, para o tratamento da TB. Possuía uma área de 19 alqueires, com aproximadamente, 58.000 m² de área construída, com capacidade para atendimento de 672 leitos, com a preconização do tratamento ambulatorial aos portadores de TB.

Após a política vigente no ano de 1976 e mudanças no tratamento da TB, o Hospital sofreu um esvaziamento de leitos, dependendo de decisões governamentais para a definição de sua missão. Através do Decreto nº 15.117 de 15/06/80, o Hospital teve sua finalidade redimensionada e recebeu a sigla HG-9 através da Resolução SS de 07/10/80, em decorrência da reordenação

para o atendimento aos portadores de TB, ficando reativado com, 50% de sua capacidade operacional, porém como os recursos humanos, materiais, físicos e financeiros eram insuficientes, seu atendimento foi sendo reduzido até que chegou a 112 leitos e, no ano de 1992, foram abertos 12 leitos para o tratamento da AIDS.

Em 1997, o Hospital sofreu nova redução no atendimento, ficando com apenas, 33 leitos operacionais e mantendo os 12 leitos para os pacientes com AIDS. Em 2001, houve novo redimensionamento e o atendimento passou a ser 54 leitos para pacientes com TB e 20 leitos para pacientes com TBMDR e os 12 leitos para tratamento de pacientes com AIDS. Entre os anos de 2003 e 2004 houve uma decisão da Secretaria de Estado da Saúde de ampla reforma da área física e atualização tecnológica do antigo hospital. Do ponto de vista estrutural, o hospital tem forma da letra H, e está dividido em 11 blocos de 02 ou 03 pavimentos. Uma das "pernas" do H continuou sendo o Hospital Nestor Goulart Reis e manteve a sua finalidade de atendimento a pacientes portadores de TB, sendo extinto o atendimento aos portadores de HIV/AIDS, ficando ligado à Coordenadoria de Serviços de Saúde (CSS) (SEVERO, 2006).

Atualmente é um hospital de longa permanência e é referência de todo o estado de São Paulo para internação e tratamento de TB tanto pacientes femininos como masculinos. Possui um total de 98 leitos 12 leitos privativos para o tratamento de TBMDR e XDR. Os pacientes assistidos são pessoas com problemas sociais, às vezes sem emprego, ou moradia, ou dependentes químicos, algumas vezes rejeitados pela família e pela sociedade, carecendo de tratamento clínico e amparo psicológico buscando resgatar a autoestima e independência econômica, o que tem sido constante preocupação da administração atual.

Os pacientes são encaminhados com o diagnóstico de TBMDR ou XDR, geralmente com falha após tentativa de tratamento ambulatorial, devido a abandono ou recidivas após tratamento. A maioria já foi submetida a um tratamento prévio e a internação tem período médio de 24 meses.

O paciente ao ser internado, já possui ao menos o teste de sensibilidade (TS) aos fármacos de primeira linha e quando necessário, o TS dos fármacos de segunda linha é solicitado ao Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São Paulo. O

tratamento é individualizado ou padronizado dependendo da história pregressa do paciente, o seguimento segue as recomendações do MS. Há um laboratório de microbiologia onde são realizadas somente as baciloscopias, os demais exames são encaminhados ao IAL.

2. Objetivos

2.1. Geral

Descrição do perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes TBMDR e TBXDR internados em um hospital de referência no Estado do São Paulo, durante o período de 2000 a 2014.

2.2. Específicos

Descrever as características sociodemográficas, comorbidades, tempo de tratamento, tratamentos prévios, lesão pulmonar inicial, desfechos de pacientes TBMDR e TBXDR internados.

Descrever determinantes da evolução: tempo de negativação de baciloscopias e culturas, e mudanças no perfil de sensibilidade.

Descrição dos casos clínicos que houve mudança no teste de sensibilidade, analisando aspectos como resistência adquirida e heterorresistência, os esquemas de fármacos instituídos e os desfechos observados.

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.

Capítulo 2

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

Rodrigues A.R.S.^{1,2} and Pavan F.R.^{1*}

1 School of Pharmaceutical Sciences, UNESP – São Paulo State University,
Araraquara, São Paulo, 14800–903, Brazil.

2 Nestor Goulart Reis Hospital, Americo Brasiliense, São Paulo, 14820–000,
Brazil

Correspondence author: Fernando Rogério Pavan, School of Pharmaceutical Sciences, UNESP – São Paulo State University, Araraquara, São Paulo, Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 – s/n. Bairro: Campos Ville, CEP 14.800–903. Email: fernandopavan@fcfar.unesp.br

SUMMARY

SETTING: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) are a serious public health problem in the world and Brazil, as they show a lower cure rate, worse prognosis, and no effective treatment for contacts. The estimated global cure rate for MDR-TB was 52% in 2016.

OBJECTIVE: To determine the resistance profiles, treatments, and clinical evolution of hospitalized patients with MDR-TB and XDR-TB between 2000 and 2014 at a Reference Hospital in the State of São Paulo.

METHODS: The data were obtained directly from the patient records and from the TBWEB database, which contains the clinical-epidemiological information, tests, and treatment of the Tuberculosis Control Program of the State of São Paulo. The obtained data were analyzed through descriptive statistics.

RESULTS: Thirty-nine patients were hospitalized during the study period, 29 (74.3%) having MDR-TB and 10 having (25.7%) XDR-TB. Among the MDR-TBs, the cure rate was 79.3% and the mean treatment time was 19.6 months. While in the XDRTB group, 80% cases were progressed for healing and the mean treatment time was 25.9 months.

CONCLUSION: The complete supervision of all treatment modalities combined with a multidisciplinary team is a prerequisite for a successful treatment. The hospitalization of patients with poor adherence or previous failures should be encouraged. The use of the recommendations of the Ministry of Health/WHO, a complete history of the drugs

previously and adequacy according to TS, microbiological results and clinical evolution can contribute to obtained better results. KEYWORDS: MDRTB; XDRTB; Tuberculosis,

INTRODUCTION

Although the incidence of tuberculosis (TB) has decreased in recent years, there has been a significant increase in the cases of multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). In 2014, the global estimate of MDR-TB was 480,000 new cases, and of these, eventually, 190,000 individuals died. XDR-TB accounted for 9% of the reported MDR-TB cases in 100 countries¹. This situation is a serious public health threat in Brazil along with rest of the world as it has a lower cure rate, fewer therapeutic alternatives, less effective drugs, long-term (18 to 24 months) and high-cost schemes, more adverse effects, high drop-out rates, worse prognosis, especially, if associated with HIV co-infection, and no proven treatment for contacts. Multidrug resistance is an iatrogenic biological phenomenon².

The WHO aimed to achieve a success rate of at least 75–90% by 2015, but there are still many difficulties in achieving this goal³. In the WHO report of 2014, only 48% of MDR-TB patients were successful in the treatment and the meta-analysis of 5,047 patients undergoing standardized or individualized supervised treatments showed a cure rate of 63.5%^{4,5}. For XDR-TB, these numbers are worse, where a successful outcome varies from 26% to 43.7%^{6,7}.

WHO and the Ministry of Health recommend standardized treatment for MDR-TB. Some studies have shown a consistent and statistically significant success rate when considering the individual sensitivity profile of MDR-TB along with an association of more drugs than the recommended ones when compared to the standardized regimens, thus reducing the risk of death⁸⁻¹⁰.

In the state of São Paulo, most of the MDR-TB and XDR-TB treatments are started in the referral outpatient clinics. The patients, who are not cured after an outpatient treatment due to abandonment or relapses after the treatment or with social problems and difficulty in adherence, are referred to the Hospital Nestor Goulart dos Reis (HNGR), which is a long-term stay hospital and a reference center for the treatment of TB. At HNGR, an integral treatment is offered to patients with continuous supervision

and clinical monitoring, as well as psychological and social attention performed by a multidisciplinary team.

The objective of the present study was to determine the endurance profile, treatments and clinical evolution and determinants of the outcomes of hospitalized patients with MDR-TB and XDR-TB between 2000 and 2014 at a Reference Hospital in the State of São Paulo, Brazil.

METHODOS

After getting the approval from the Ethics Committee of the Nestor Goulart Reis Hospital (Protocol 12.987 / 2015), a descriptive analysis was carried out for the cases of MDR-TB and XDR-TB hospitalized from 2000 to 2014 at the Hospital Nestor Goulart dos Reis.

The data were obtained directly from the patient medical records and the TBWEB database, which contains clinical-epidemiological information of the Tuberculosis Control Program of the State of São Paulo.

The following demographic variables and pre-existing conditions were analyzed: sex, age, race, schooling, HIV/AIDS infection, diabetes, alcoholism, smoking and the number of previous treatments. The following variables related to the complementary tests performed in the diagnosis and follow-up of the treatment were considered: initial chest X-ray findings, smear-negative time and cultures, sensitivity test results, treatments used and outcome of the case. A culture test was considered negative when at least two negative cultures were obtained at a one-month interval. Culture conversion time was defined as the time in months when the culture was negative and followed by another consecutive negative after the start of treatment.

Two types of analysis were performed with the study variables. First, the patients were divided into two groups, MDR-TB and XDR-TB, and then the descriptive analysis of the variables was carried out.

The non-probabilistic sampling was employed. The inclusion criterion was the patients who underwent MDR-TB and XDR-TB treatment at our hospital, and the exclusion criteria were the patients whose medical records did not contain enough data for the study, those who abandoned treatment, who were discharged to complete treatment at another service, and who died within less than a year.

RESULTS AND DISCUSSION

During the study period, 39 patients with multidrug resistance criteria were hospitalized including 29 (74.3%) MDR-TB and 10 (25.7%) XDR-TB cases.

Of the 29 MDR-TB patients studied, 82.7% (24/29) were males, 55.4% were white, and the mean age was 39.2 years (standard deviation = 11.9). For the patients who were taking a school education, 64% (16/25) with less than 7 years of schooling. The most associated pathology was alcoholism, present in 62.1% (18/29) of the patients, followed by smoking 27.5% (8/29), HIV / AIDS infection in 13.7% (4/29), diabetes mellitus in 3.4% (1/29), and 13.7% (4/29) were the users of illicit drugs.

The mean treatment time was 19.6 (sd ± 4) months. Pulmonary bilateral cavitary lesions were predominantly found in 62% of the patients. The mean time of conversion smear microscopy was 5.8 (sd ± 5.2) months and the mean conversion time of cultures was 6.6 (sd ± 5) months. The maximum number of treatments was five (in one case) and one patient was not treated at all earlier. The mean of the previous treatments was 2 (sd ± 1.1).

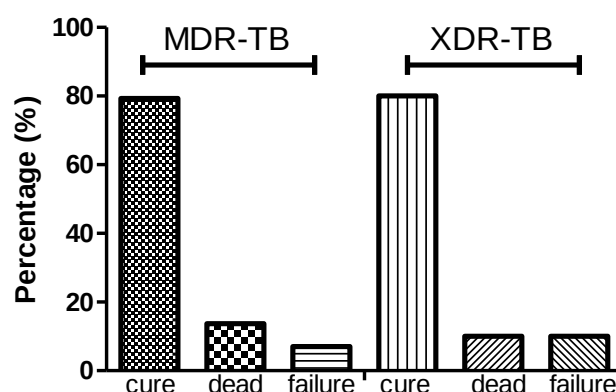
The cure rate was 79.3% (23) among the patients, four (13.7%) died due to treatment failure, two (7%) died due to other causes, and one was associated with HIV/AIDS complications (**Figure 1**).

Among the XDRTBs, 10 patients were studied, 60% were female, 40% were white, the mean age was 36.5 years (standard deviation = 10). Of them, 50% had a school education of fewer than seven years of schooling. Ethnic smoking and smoking were the most commonly associated pathologies present in 40% of patients, followed by illicit drug use in 30% and HIV/AIDS in 20%.

The bilateral cavitary lung lesions were also predominant, found in 70% of the patients. The mean time of conversion smear microscopy was 4.2 (SD = 6.5) months and the mean conversion of cultures was 9.7 (SD = 8) months. The maximum number of treatments was seven (in one case) and one patient was not treated previously at all. The mean of the previous treatments was 3.7 (sd ± 2.1). The mean treatment time was 25.9 (sd ± 7.6) months.

The cure rate for TB-XDR was 80%, 1 (10%) patient died due to treatment failure and 1 (10%) presented failure (**Figure 1**).

Figure 1. Outcome of 29 MDR and 10 XDR-TB patients maintained under a supervised treatment regime at the reference hospital in Brazil



The sociodemographic characteristics, such as gender, race, and schooling, were similar to those reported in other studies. In a study carried out in 2014, DM and smoking were statistically associated. HIV in Brazilian studies is not considered as a risk factor for resistance. Only two patients were not previously treated, this reinforces that previous treatment is an important risk factor for the development of multidrug resistance^{11–15}.

The cure rate obtained in the present study was 80% for XDR-TB and 79.3% for MDR-TB. In a retrospective study conducted at Beijing Hospital, the success rate for the treatment of XDR-TB and MDR-TB was observed to be 29.2% and 53%, respectively¹⁶. In a meta-analysis of studies from January 2009 to August 2015, with a total of 17,494 XDR-TB and MDR-TB patients, the successful outcomes were 26% in XDR-TB and 60% in MDR-TB¹⁷. There are some discrepancies regarding the success rates of MDR-TB and XDR-TB in the studies. A high success rate for the treatment was observed in a study in China, the success rates for the treatment were 88.5% (100/113) and 73.4% (94/128) for the new cases and re-treatment of MDR-TB, respectively¹⁸. In the present study, only two patients did not take any previous treatment. In another study conducted in Peru, a considerable success rate was reported, which was 71% (10/14) for XDR-TB¹⁹.

In the period from 2000 to 2012, there was a significant increase in MDR-TB cases in the state of São Paulo, Brazil, and from 2000 to 2003, a total of 266 cases were reported, while in the period 2009 to 2012, only 469 cases were reported. Despite the increase in cases, there was a significant decrease in the mortality in these same periods, reducing from 30% to 8%, respectively. There was a significant increase in the cure rate of these treatments, from 53% to 68%, considering the same periods mentioned above²⁰.

Many factors may be involved in this improvement, such as the availability of specialized services and efficient teams of experts for diagnosis, follow-up, and treatment. In a study at a referral center in Austria, the treatment success rates above 72% were reported, showing a positive correlation between the concentration of difficult and less common cases in specialized services and the experience of the teams, resulting in better results. The HNGR shows some characteristics similar to the hospital referred to in this study²¹.

The HNGR, a long-stay hospital providing inpatient treatment of TB for 59 years, is a reference hospital in the State of São Paulo for the treatment of MDR-TB and XDR-TB. It attracts mainly patients with difficulties in adherence to treatment and social problems. Patients are referred to this hospital if they have a diagnosis of MDR-TB or XDR-TB and have failed to cure after attempted outpatient treatment due to withdrawal or recurrence. Most of the treatments are individualized depending on patient's previous history, comorbidities, drugs used previously and the sensitivity test performed earlier. The treatment is supervised in its entirety with continuous surveillance of adverse effects and prompt modification or suspension if there is any occurrence. There is a microbiology laboratory where the monthly bacilloscopy is carried out, while the cultures and sensitivity tests are performed in the state reference laboratory. For serious clinical complications, the hospital has intensive care and examinations supported by a general hospital located in the same building. Thus there are meticulous clinical, laboratory, microbiological, and radiological services available. In addition to the clinical and pharmacological attention, an integral, social and cultural attention is also given to the patients, including respiratory physiotherapy and regularization of documents and social and financial benefits. For this purpose, HNGR has a multidisciplinary team of pharmacists, nurses, psychologists, physiotherapists, occupational therapy, nutritionists, and social workers.

CONCLUSION

Increased MDR-TB and XDR-TB is a threat to TB control efforts. The emergence of multidrug resistance can be prevented by an immediate diagnosis and an effective treatment with drugs directed to the resistance profile of each patient. The present study demonstrates some useful implications in the management of cases of MDR-TB and XDR-TB: the choice of individualized regimens based on a complete history of the

medications previously used and adequacy according to TS, microbiological results, and clinical evolution. The supervision of all the treatments by a multidisciplinary team aimed at integral care contributes to achieve a high success rate. The hospitalization of patients with poor adherence or previous failures should be encouraged. Considering a long hospitalization time and the time to obtain the results of the examinations, efforts should be made to develop more effective diagnostic methods and new medicines.

Conflicts of Interest:

In the present study, there are no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments:

We would like to thank the team of SAME of the HNGR that made available and organized the patients' medical records.

References

1. World Health Organization. Annual Tuberculosis Report. Geneva: WHO, 2017.
2. Misha R., Shukla, P., Huang, W., Hu, N. Gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis*: Multidrug-resistant TB as an emerging global public crisis. *Tuberculosis* 2015; 95: 1–5.
- 3 World Health Organization. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis – reprinted with changes, WHO 2011.
- 4 World Health Organization. World Health Organization update on multi-drug resistance tuberculosis, October 2014.
- 5 Kibret, K.T., Moges, Y., Memiah, P., Biadgilign, S. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infectious Diseases of Poverty* 2017; 6:7.
- 6 Bastos, G.M., Cezar, M.C., Mello, F.C.Q., Conde, M.B. Prevalência de resistência primária em pacientes com tuberculose pulmonar sem fatores de risco conhecidos para resistência primária. *J. Bras. Pneumol*, 38: 733-9.
- 7 [Jacobson, K.R.](#), [Tierney, D.B.](#), [Jeon, C.Y.](#), [Mitnick, C.D.](#), [Murray, M.B.](#) Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51:6–14.
- 8 MS. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,. 284 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2011.
- 9 Orenstein, E.W. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 2009; 9(3): 153–161.
- 10 Yuen, C.M. et al. Association between Regimen Composition and Treatment Response in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Plos. Med.* 2015; 12(12), .
- 11 Micheleti, V.C.D., Kritski, A.L., Braga, J.U. Clinical features and treatment outcomes of patients with drug-resistant and drug sensitive tuberculosis: a historical cohort studying Porto Alegre, Brazil. *Plos One.* 2016; 8:11-19.

- 12 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.* 2013; 3: 117-22.
- 13 Rifat, M., Milton, A. H., Hall, J., Oldmeadow, C., Islam, A., Husain, A. et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factor. *Plos one.* 2014; 9(8):e105214.
- 14 Coelho, A. G. V., Zamarioli, L. A., Telles, M. A., Ferrazoli, L. Waldman, E. A. A Study of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Risk Groups in the City of Santos, São Paulo, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2012; 107: 760–766.
- 15 World Health Organization. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. WHO/HTM/TB/Geneva, Switzerland, 2012.
- 16 Liu, C.H., Li, L., Chen, Z., Wang, Q., Hu, Y.L., Zhu, B., et al. Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with MDR and XDR Tuberculosis in a TB Referral Hospital in Beijing: A 13-Year Experience. *PLoS ONE.* 2011; 6(4), e19399
- 17 Bastos, M.L., Lan, Z., Menzies, D. An updated systematic review and meta-analysis for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): pii 1600803.
- 18 He, G.X., Xie, Y.G., Wang, L.X., Borgdorff, M.W., van der Werf, M.J., Fan, J.H. et al. Follow-Up of Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis Four Years after Standardized First-Line Drug Treatment. *PLoS ONE*, 2010; 5(5): e10799.
- 19 Bonilla, C.A., Crossa, A., Jave, H.O., Mitnick, C.D., Jamanca, R.B., Herrera, C. et al. Management of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Peru: Cure Is Possible. *PLoS ONE*, 2008; 3(8), e2957.
- 20 Bollela, V.R., Puga, F.G., Moya, M.J., ANDREA, M., OLIVEIRA, M. de L.V. A decade trend of multidrug resistant tuberculosis in São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2016; 58:58-77.
- 21 Olaru, I., Lange, C., Indra, A., Meidlinger, L., Huhulescu, S., Rumetshofer, R. High Rates of Treatment Success in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis by Individually Tailored Treatment Regimens. *Ann Am Thorac Soc*, 2016; 13: 1271:1278.