

INCLUSÃO DE UMA FLUOROQUINOLONA NO ESQUEMA DE RESERVA OU 2ª LINHA (ESQUEMA III / MS) PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA UM ESTUDO MULTICÊNTRICO NACIONAL

Margareth Pretty Dalcolmo⁽¹⁾, Miguel Aíub Hijjar⁽²⁾,
Fernando Fiuza de Melo⁽²⁾, Jorge Afume⁽²⁾

Keywords: Tuberculosis Treatment; Chemotherapy.

A descoberta e o tratamento adequado são considerados as principais estratégias de controle da tuberculose porque com estas medidas, se reduzem as fontes de infecção e o impacto da doença na comunidade. Desde a década de 60, o Brasil padronizou os esquemas terapêuticos e, a partir de 1979, implantou o esquema de curta duração com a introdução da rifampicina (R) em associação com a isoniazida (H) e a pirazinamida (Z), o Esquema-1 (E1 2RHZ/4RH). O país, entretanto, não optou por um único esquema de tratamento, mas por um "sistema terapêutico" com uma primeira linha (E-1); uma variação para o tratamento da meningoencefalite tuberculosa, o Esquema-2 (E-2) e, um tratamento de reserva ou de segunda linha para os falidos com o tratamento ou retratamento do E1, associando a estreptomicina (S), a Z, o etambutol (E) e a etionamida (Et), o Esquema 3 (E-3 3SZEET/9EEt).

Passadas três décadas, a alta eficácia do E-1 (2RHZ/4RH) continua indiscutível, embora as taxas crescentes de abandono do tratamento venham resultando em taxas decrescentes de sua efetividade. Porém, não se passa o mesmo com o E-3, cujo rendimento é conhecidamente menor, e há ainda duas importantes questões: a re-utilização da pirazinamida (Z) no E-3 desde a sua introdução e, mais recentemente, a incorporação do etambutol (E) no E-1 no retratamento dos que retornam positivos após abandono e para os que recidivam após tratamento, comprometendo ainda mais, por eventual resistência, a potência do E-3.

São poucos os estudos que tentaram quantificar o poder de cura do E-3. Em 1993, Piccon e cols. publicaram os resultados do tratamento com este esquema em 58 doentes estudados entre 1983 e 87 no RS. Neste Estado, ainda, em 1990, Henne e cols apresentaram um comunicado no qual reviram 212 doentes tratados com o E-3 na década de 80. Estes dois estudos mostraram a menor potência comparativa do E-3 em relação ao E-1. Diniz e cols, apresentaram os resultados do estudo de coorte sobre a efetividade do tratamento na rotina das US de capitais brasileiras, feito periodicamente pelo Centro de Ref. Hélio Fraga. Como esse estudo incluiu apenas 14 doen-

tes tratados com o E-3, inviabiliza-se uma análise comparativa dos resultados. Recentemente, Campos e Fiuza de Melo apresentam os resultados de um inquérito, realizado em 1997, sobre a efetividade do E-3 no retratamento da tuberculose, com alguns resultados nas tabelas a seguir:

Tabela 1 - Resultado do tratamento com E-3
Doentes com informação quanto ao resultado do tratamento

Resultado do tratamento	N	(%)
Cura comprovada/Favorável	339	(56,5)
Abandono	146	(24,3)
Mudança de esquema por toxicidade	17	(2,8)
Óbito por tuberculose	55	(9,2)
Óbito por outra causa	19	(3,2)
Falência	13	(2,2)
Continuou tratamento além de 12 meses	11	(1,8)
Total	600	(100,0)

Tabela 2 - Resultado do tratamento com o E-3
Comparação de resultados: estudo atual x estudos do RS x estudo de coorte 1992

Resultado do tratamento	Estudo atual		Piccon e cols		Henne e cols		Coorte 1992	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Favorável	339	(57,5)	40	(69,0)	130	(66,7)	9	(69,2)
Abandono	146	(24,8)	5	(8,6)	35	(18,0)	2	(15,4)
Mudança de esquema	17	(2,9)	8	(13,8)	*		2	(15,4)
Óbitos	74	(12,6)	3	(5,2)	14	(7,2)		
Falência	13	(2,2)	2	(3,4)	15	(8,2)		
Total	589	(100)	58	(100)	195	(100)**	13***	(100)

* - Incluídos entre os falidos. ** - Excluídos 7 pacientes curados com o retratamento com E1. *** - 1 caso de transferência de US.

Metodologia proposta para discussão

Rationale: Revendo os dados acima citados, comparando com outras observações, e seguindo o I Consenso Brasileiro em TB (1998) o CRPHF considera necessário testar um novo regime de retratamento incluindo uma fluoroquinolona. Considera-se:

1. A opção por incluir o E como reforço no retratamento deve repercutir sobre o esquema proposto como reserva, agora já com dois medicamentos usados anteriormente;
2. Aumento de efeitos indesejáveis e interações medicamentosas entre os medicamentos antituberculose nos portadores do HIV, implicando no uso mais frequente da S e do E em substituição a H e R no E-1;
3. Alguns

recentes levantamentos de resistência micobacteriana indicam uma crescente resistência isolada da R e do E e, consequentemente menor proteção conferida pelos medicamentos tradicionais, entre eles a S e a H; 4. O alto custo do tratamento alternativo para pacientes com TBMR e a atual experiência brasileira com o uso de uma fluoroquinolona (OFLX) revelando o alto poder bactericida e esterilizante destes fármacos, conhecimento que não se tinha até a elaboração deste esquema.

Desenho - Ensaio clínico controlado randomizado multicêntrico, com dois grupos:

Grupo 1 - Esquema 3 ora vigente, diário, por 12 meses
Grupo 2 - Esquema com SM, EMB, PZA E OFLOXACINO 600 mg/dia. Ambos em modalidade diária de tomadas, por 12 meses, obedecendo à lógica de que qualquer esquema sem Rifampicina, deva ser prolongado para doze meses.

Objetivos - Avaliar a efetividade da inclusão de uma fluoroquinolona no esquema de reserva em comparação com o esquema ora adotado no Brasil para retratamento na falência aos esquemas RHZ / RHZE.

Tamanho da amostra - deverá se basear no impacto esperado sobre a efetividade ora observada, de 60-65% (ex: esperado 80% de efetividade = +/- 300 pacientes).

Bibliografia

Brasil. Ministério da Saúde/CNPS. Plano Nacional de Controle da Tuberculose/Manual de normas, 5ª Ed., Brasília, MS 2001.

Comissão de terceira linha do Hospital Sanatório Parthenon. Eficácia terapêutica do esquema de terceira linha ofloxacina-amoxicilina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. J Pneumo 21:225-231, 1995.

Dalcolmo MP, Fortes A, Fiuzza de Melo FA, Motta R, Ide Neto J, Cardoso N, Andrade M, Barreto AW, Gerhardt G. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. J Pneumo 1999;25:63

Fiuzza de Melo FA, De Felice EAA, Spada DTA, Afione JB, Castelo A. Resistência primária do *M. tuberculosis* em uma referência na cidade de São Paulo. Evolução por quatro décadas. J Pneumo 2000;26 (Supl.3):S130.

Seiscento M, Fiuzza de Melo FA, Ide Neto J, Noronha AML, Afione JB, Inomata T, Cruz ML. Tuberculose multirresistente (TBMR): aspectos clínico-laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos. J Pneumo 1997;23:237-244.

1- Centro de Referência Prof. Hélio Fraga/FUNASA/MS; 2- Instituto Clemente Ferreira - SES/SAO PAULO. mdalcolmo@openlink.com.br

ANÁLISE DA TENDÊNCIA DA LETALIDADE E DA MORTALIDADE POR TUBERCULOSE NO BRASIL

1980 A 1998.

Maria José Procópio Ribetto de Oliveira¹,
Sônia Natal² e Miguel Atub Hiffar¹

Keywords: tuberculosis; fatality; epidemiology

O objetivo deste estudo é analisar, a partir de dados secundários, a tendência da incidência (I), letalidade (L) e mortalidade (M) por tuberculose no Brasil, por região e estados, no período de 1980 a 1998. Foi utilizado o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), para base de análise.

Na tabela 1 estão apresentados as médias e os Intervalos de Confiança a 95% (IC_{95%}) da incidência, letalidade e mortalidade por tuberculose, Brasil e Regiões Fisiográficas. A incidência apresentou uma redução estatística significativa para período, tanto para o Brasil, como para as demais regiões, exceção da região Sudeste, onde a redução não foi estatisticamente significativa. Para a letalidade, verificamos uma tendência inalterada, para o Brasil e para as regiões Sudeste e Centro-Oeste, para as regiões Norte e Nordeste, a redução foi estatisticamente significativa; apenas a região Sul apresentou um pequeno incremento, mas sem significância estatística. Quanto à mortalidade específica, verificou-se uma redução significativa, para o Brasil e para todas as regiões.

Tabela 1: Média e IC (95%) da Incidência, Letalidade e Mortalidade da Tuberculose no Brasil e nas regiões Fisiográficas, 1980-1998.

Região	Incidência média	IC (95%)	Letalidade	IC (95%)	Mortalidade	IC (95%)
Brasil	59,21	55,8 - 62,6	6,5	6,1-6,8	3,8	3,5-4,2
Norte	75,11	69,3-80,9	4,9	4,5-5,4	3,9	3,4-4,4
Nordeste	65,16	61,4-68,9	5,6	5,2-6,0	3,6	3,2-4,1
Sudeste	60,0	55,1-64,9	8,4	7,4-9,4	5,0	4,7-5,3
Sul	42,84	39,6-46,1	7	6,6-7,5	3,2	3,0-3,4
Centro-Oeste	45,11	41,9-48,3	5,2	4,7-5,7	2,4	2,0-2,7