

## Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas no município de São Vicente

### Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs in São Vicente municipality

Priscila C.R. JARDIM<sup>1</sup>  
Liliana A. ZAMARIOLI<sup>1</sup>  
Andréa G.V. COELHO<sup>1\*</sup>  
Teresa R. FIGUEIREDO<sup>1</sup>  
Mauro A. ROZMAN<sup>2</sup>

RIALA6/902

Jardim, P.C.R. *et al.* Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas no município de São Vicente. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 60(2):119-123, 2001.

**RESUMO.** Esse estudo teve como objetivo avaliar a sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas. No período de abril/1998 a março/1999, os espécimes clínicos de 235 pacientes sintomáticos respiratórios ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar, atendidos nas Unidades Básicas de Saúde no município de São Vicente, foram submetidos à baciloscopia, cultura, identificação e teste de sensibilidade. Obtivemos 101 (45,70%) amostras positivas no exame de cultura. Destes, 87(86,14%) são pertencentes ao complexo MTb dos quais, 11 (12,6%) apresentaram uma “sugestiva” resistência adquirida, em razão de estarem em retratamento devido a abandono prévio. Com essa análise os autores sugerem, no município em questão, mudanças nos critérios de solicitação de exame no diagnóstico da tuberculose, com introdução da cultura e teste de sensibilidade a todos os pacientes suspeitos ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar. Essas monitoração contínua possibilitará, ações da vigilância para controle dos casos de abandono de tratamento, da resistência às drogas e do avanço da tuberculose multirresistente, contribuindo, destarte, para o aumento na efetividade do tratamento e melhoria na qualidade do diagnóstico.

**PALAVRAS-CHAVES.** micobactéria, quimioterapia, resistência às drogas.

#### INTRODUÇÃO

Diversamente do que se imaginou nas décadas de 60 e 70, nem mesmo a conquista de uma quimioterapia potente desencadeou um efetivo controle da tuberculose. A ampliação da miséria das populações desfavorecidas, bem como a relação da doença com a pandemia do HIV facilitaram o recrudesci-

mento da tuberculose em todo o mundo, contribuindo também para isso a diminuição dos investimentos no setor da saúde, a deterioração dos serviços de assistência pública e a resistência aos atuais quimioterápicos<sup>8</sup>.

Os autores norte-americanos referem-se a três epidemias intimamente relacionadas<sup>22</sup>. A primeira é ocasionada pela infecção HIV/SIDA, a segunda se relaciona com o ressurgimento da

<sup>1</sup> Instituto Adolfo Lutz – Laboratório I de Santos.

<sup>2</sup> Vigilância Epidemiológica do município de São Vicente.

<sup>1\*</sup> Endereço para correspondência: R. Ministro João Mendes, 222/23 – Embaré – CEP 11040-060 – Santos/SP.

tuberculose que provocou uma inversão na curva de incidência descendente da enfermidade, e a terceira é a tuberculose por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes às drogas.

A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos relaciona-se a mutações genéticas das populações bacilares, variando normalmente de acordo com a droga<sup>11,27</sup>. Quanto mais drogas forem usadas de forma inadequada, mais resistências irão aparecendo; ao selecionar cepas resistentes a mais de uma droga, teremos a multiresistência, no Brasil estabelecida, basicamente, quando ocorre falência aos esquemas I e III (conduta operacional) e, ou resistência a pelo menos três das mais importantes drogas usuais, rifampicina, isoniazida e estreptomicina, etambutol e/ou pirazinamida<sup>1,3,9,10,18,27</sup>.

Os tratamentos irregulares, interrompidos antes de uma completa esterilização dos germes (abandono) ou feitos com doses inadequadas, condicionam o aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos, constituindo a chamada “resistência adquirida”. Bacilos resistentes assim selecionados, podem ser transmitidos para outros indivíduos que, mesmo sem qualquer tratamento prévio, já apresentarão cepas resistentes, ou seja, a “resistência primária”<sup>6,21,24,26</sup>.

Estudos mostram, que no Brasil, a resistência às drogas e a multiresistência em sua maioria é “adquirida”, em consequência de falhas no tratamento, tais como a irregularidade, o abandono e prescrições inadequadas. Devem ser consideradas, ainda, a troca de drogas por efeitos adversos, mudanças precipitadas nos esquemas em alguns momentos, a não disponibilidade dos medicamentos para fornecimento, como admite o próprio Ministério da Saúde (MS)<sup>2,5</sup>.

Ao elaborar este estudo tivemos como objetivo avaliar a resistência bacilar do *Mycobacterium tuberculosis*, neste município, incrementando o diagnóstico laboratorial, para todos os pacientes sintomáticos respiratórios ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar, com a realização da cultura e teste de sensibilidade às drogas, evidenciando através de metodologia clássica a importância da implantação de técnicas de diagnóstico mais precisas da tuberculose, a fim de contribuir com a detecção de casos da doença e divulgar a situação epidemiológica da tuberculose resistente às drogas na região em estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado com a análise bacteriológica dos espécimes clínicos de 235 pacientes sintomáticos respiratórios ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar, atendidos nas Unidades Básicas de Saúde, deste município, no período de abril/1998 a março/1999.

As amostras de escarro, dos 235 pacientes, foram colhidas segundo as normas recomendadas pelo manual de Bacteriologia da Tuberculose do MS<sup>19</sup>.

### Procedimentos Bacteriológicos

Baciloscopia – foi realizado um esfregaço de cada espécime clínico e corado pelo Método de Ziehl-Neelsen. No caso

de lâmina positiva efetuou-se a contagem bacilar semi-quantitativa conforme o índice baciloscópico recomendado pelo MS<sup>19</sup>.

Cultura – foi colocado aproximadamente 2 ml do espécime clínico em um tubo de polipropileno de fundo cônico e foi submetido a descontaminação pelo Método de Petroff<sup>23</sup> e semeado em dois tubos contendo Meio de Löwestein-Jensen<sup>19</sup>.

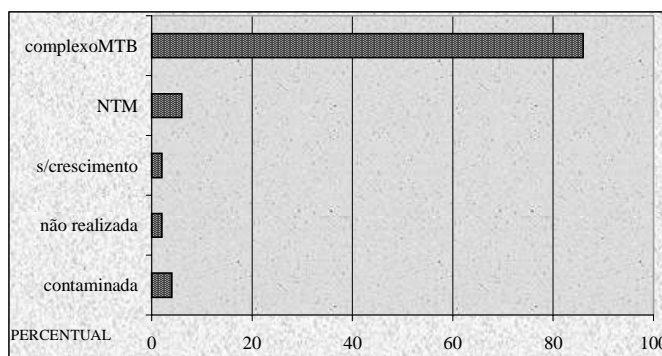
Os tubos foram incubados a 37 °C. Não havendo crescimento após 60 dias, as culturas foram consideradas negativas. As culturas positivas foram identificadas de acordo com as técnicas preconizadas pelo MS; observando-se a pigmentação das colônias, aspecto e realização de provas bioquímicas<sup>15,17,19,20</sup>.

As cepas identificadas como *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz – Laboratório Central que realizou o teste de sensibilidade às drogas pelo Método da Razão de Resistência, padronizado pela Organização Mundial da Saúde<sup>4</sup>.

## RESULTADOS

Das 235 amostras de escarro, de pacientes sintomáticos respiratórios ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar, 14 (5,96%) apresentaram contaminação no exame de cultura. Com isso foram selecionadas 221 amostras, destas 101 (45,70%) apresentaram-se positivas no exame de cultura. Após o Teste de Identificação, as cepas pertencentes ao complexo MTb, foram submetidas ao Teste de Sensibilidade às drogas usuais do tratamento, conforme Figura 1 e 2, respectivamente.

No universo de 87 (86,14%) cepas do complexo MTb, 16 (18%) demonstraram resistência a pelo menos uma das 5 drogas estudadas (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol e pirazinamida). Dentre as resistentes, 5 cepas foram excluídas, de acordo com as seguintes características do



NTM – do inglês “non tuberculous mycobacteria”.

Fonte: IAL/Santos.

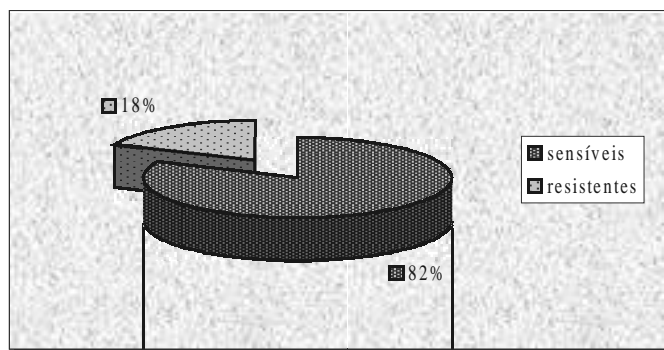
**Figura 1.** Resultado do Teste de Identificação das 101 amostras com culturas positivas.

paciente: 1 por óbito e 4 por apresentar sorologia positiva para o HIV, devido à maior facilidade desses pacientes em adquirir infecções por germes resistentes<sup>7</sup>.

Obtivemos assim a Resistência dessas 11 (12,06%) cepas selecionadas para cada uma das 5 drogas, sendo: 1 (9,10%) INH-RMP-PZA-EM), 4 (36,40%) INH-RMP-PZA, 2 (18,20%) INH-RMP, 2 (18,20%) SM e 2 (18,20%) INH.

A Taxa de Resistência Global, que entende-se como, a taxa encontrada isolada mais as taxas de resistência para a mesma droga nas associações medicamentosas, está apresentada na Figura 3.

É importante ressaltar, que as cepas resistentes a pelo menos uma das cinco drogas estudadas, são pertencentes a pacientes em tratamento e com resposta medicamentosa desfavorável.



Fonte: IAL/Santos.

**Figura 2.** Resultado do Teste de Sensibilidade, das 87 cepas pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*.

## DISCUSSÃO

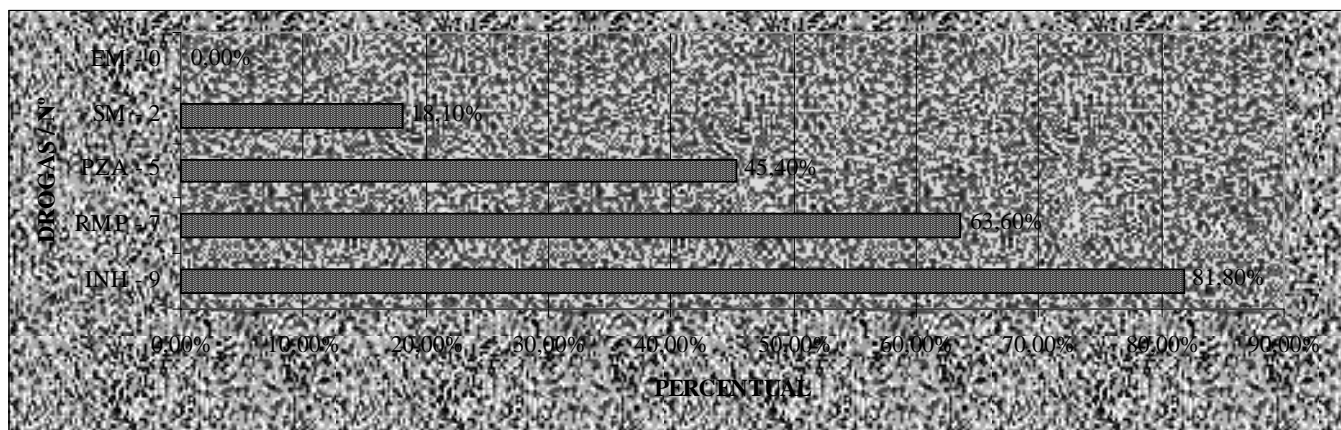
A meta proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de curar, pelo menos, 85% dos casos bacilíferos que iniciam terapia antituberculose em todo o mundo. Isso determinará uma diminuição imediata, tanto da prevalência como da transmissão da Tuberculose<sup>28</sup>.

O aumento progressivo de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, multirresistentes agrava a situação sanitária, porque compromete seriamente a vida do enfermo<sup>16</sup>. Diversos estudos realizados demonstram que todo paciente que apresenta antecedentes de ter recebido tratamento antituberculose, é possível que abrigue germes resistentes a uma ou mais drogas<sup>12,13</sup>.

Em nossos resultados encontramos 11 (12,6%) pacientes sugestivos de resistência adquirida, conforme o histórico epidemiológico dos mesmos, observamos casos de abandono, recidiva e falência ao tratamento. Destes, 7 (8,04%) são considerados multirresistentes, isto é, resistência a pelo menos três das mais importantes drogas usuais.

As taxas de resistências globais da isoniazida (81,8%) e da rifampicina (63,6%), são expressivas, desestruturam o esquema terapêutico utilizado, trazendo inconvenientes no tratamento da tuberculose, como a longa duração, efeitos colaterais das drogas alternativas, abandono de tratamento e o risco da transmissão de bacilos resistentes viáveis, podendo causar infecção tuberculosa por bacilos resistentes<sup>25</sup>.

Como qualquer tratamento farmacológico prolongado, a adesão do paciente ao tratamento é fundamental. O risco de “adquirir” a resistência bacteriana, a uma ou mais drogas (resistência adquirida) e consequentemente o fracasso no tratamento, aumenta com tratamentos não controlados, os auto-administrados. Por isso, a melhor estratégia, de acordo com a OMS e a experiência de muitos países, consiste em aplicar o tratamento antituberculose diretamente observado (DOT, Directly Observed Treatment)<sup>14,28,29</sup>.



INH-isoniazida/RMP-rifampicina/EM-etambutol/SM-estreptomicina/PZA-pirazinamida.

Fonte: IAL/Santos.

**Figura 3.** Distribuição da taxa de resistência global às drogas das 11 cepas resistentes.

No Estado de São Paulo o diagnóstico laboratorial da resistência é hoje preconizado apenas quando não se tem uma resposta clínica ao tratamento, quando se trata de paciente com sorologia positiva para HIV ou quando anteceder da alta por cura.

Portanto, pela análise da situação encontrada, observamos a necessidade de fortalecer o tratamento da tuberculose através das seguintes ações:

- diagnóstico precoce da enfermidade, que conduza a um tratamento rápido e eficaz, com a incrementação do diagnóstico laboratorial por meio da realização da cultura e teste

de sensibilidade para todos os pacientes sintomáticos respiratórios ou com diagnóstico de tuberculose pulmonar;

- fortalecimento do tratamento supervisionado, pois no Brasil os regimes recomendados eram somente ambulatoriais e auto-administrado.

Essa monitoração contínua possibilitará ações da vigilância para o controle dos casos de abandono de tratamento, da resistência às drogas e do avanço da tuberculose multirresistente, além da quebra da cadeia de transmissão da doença, contribuindo, destarte, para aumento na efetividade do tratamento e melhoria na qualidade do diagnóstico.

RIALA6/902

Jardim, P.C.R. *et al.* Resistant of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs in São Vicente municipality. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 60(2):119-123, 2001.

**ABSTRACT.** The purpose of this study was to evaluate the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs. During the period of April/1998 to March/1999, clinical specimens from 235 respiratory symptomatic patients or pulmonary tuberculosis diagnosed who were attended at the Basic Health Units of São Vicente municipality were submitted to smear microscopy, culture, identification and susceptibility test. We found 101 (45,70%) positive samples in the culture exams. Among these, 87 (86,14%) belonged to the MTb complex with 11 (12,6%) showing a “suggestive” acquired resistance due to a previous treatment abandon. According to this analysis, the authors suggest, in the mentioned municipality, changes related to the criteria for tuberculosis diagnostic examination request, such as the introduction of culture and susceptibility test to every tuberculosis suspected patients or pulmonary tuberculosis diagnosed. This continuous monitoring procedure might allow actions of vigilance control of treatment abandon cases, drug resistance and the spread of multiresistant tuberculosis, contributing to a betterment of treatment effectiveness and improvement in the diagnosis quality.

**KEY WORDS.** mycobacteria, chemotherapy, drug resistance.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde/FNG/CENEPI/CNPS/Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Uma proposta de classificação e condutas para casos de tuberculose no Brasil.** Recomendações da reunião Técnica, junho/1992. *J. Pneumologia*, 19:1-3, 1993.
2. Brasil, Ministério da Saúde/FUNASA/PNCT. **Documento básico da reunião de Avaliação Operacional e Epidemiológica do PNCT na década de 80.** *Bol. Pneumol. Sanit.*, n. Especial: 9-87, 1992.
3. Brasil, Ministério da Saúde/FUNASA/PNCT. **Manual de Normas para o Controle da Tuberculose**, 4a. ed..Brasília, 1995.
4. Collins, C.H.; Grange, J.M.; Yates, M.D. **Tuberculosis Bacteriology – Organization and Practice**, 2nd ed.. Oxford Butterworth – Heinemann, 1997.
5. Fiuza de Melo, F.M.; Afiune, J.B. **Drogas antituberculosas no Brasil: multiresistência.** *Avs Curandi*, 25:51-58, 1992.
6. Fiuza de Melo, F.M.; Afiune, J.B. **Quimioterapia da tuberculose: bases, condutas e procedimentos.** *J.Pneumologia*, 19:42-49, 1993.
7. Fiuza de Melo, F.M. *et al.*, **Resistência Primária do “Mycobacterium tuberculosis” num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais.** *J. Pneumologia* 22(1), 1996.
8. Fiuza de Melo, F.M. **Tuberculose: um assunto atual e oportuno.** *J. Pneumologia*, 19:III,1993.
9. Fiuza de Melo, F.M.; Ide Neto, J.; Seiscento, M. *et al.* **Tuberculose multirresistente.** *J. Pneumol.* 19:73-82, 1993.
10. Fiuza de Melo, F.M.; Ide Neto, J.; Seiscento, M. *et al.* **Tuberculose multirresistente no Brasil, uma definição operacional ou bacteriológica?** *J. Pneumol.* 22, 1996.
11. Fox, W.; Witchison, D.A. **Quimioterapia de la tuberculosis.** *OPAS/OMS, Publ.Cient.* 310,1975.
12. Iseman, M.D. **Treatment of multidrug-resistant tuberculosis.** *N. Engl. J. Med.*,784-91, 1993.
13. Jarad, N.A.; Parastatides, S.; Paul, E.A.; Sheldon, D.C.;Gaya, H.; Rudd, R.M.; *et al.*. **Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in east London between 1984 and 1992.** *Thorax*, 49: 808-810, 1994.
14. Kantor, I.N.; Latini, O.; Barrera, L. **La Resistencia y Multirresistencia a los Medicamentos Antituberculosos en la Argentina y en Otros Países de America Latina.** *Medicina (Buenos Aires)*, 58:202-208, 1998.
15. Kent, P.T.; Kubica, G.P. **Identification test techniques.**In: **Public Health Mycobacteriology. A guide for the Level III Laboratory.** Centers for Disease Control, Atlanta, p. 207, 1985.

16. Larrosa, J.R.; Corradi, H.; Braselli, A. **Primeros casos de tuberculosis multirresistentes en SIDA.** Uruguay. Arch. Med., XIX; 2:67-70, 1997.
17. Levy, U. *et al.* **A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnoses of pulmonary tuberculosis.** Chest. 95:1193-1197, 1989.
18. Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **I Consenso Brasileiro de Tuberculose.** J. Pneumologia, 23(6), 1997.
19. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Combate da Tuberculose. **Manual de Bacteriologia da Tuberculose**, 1ª ed. Rio de Janeiro. Fundação Nacional da Saúde, 1998.
20. Mitchison, D.A. **Bacteriology of tuberculosis.** Trop. Doct., 4:141-3, 1974.
21. Mitchison, D.A. **The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy.** Tubercle, 66:219-225, 1985.
22. Neville, K.; Bromberg, A.; Bromberg, R.; Bonk, S.; Hanna, B.A.; Rom, W.N. **The third epidemic-multidrug-resistant tuberculosis.** Chest.,105:45-48, 1994.
23. Petroff, S.A. **A new rapid method for the isolation and cultivation of tubercle bacilli directly from sputum and feces.** J. Exp. Med., 21:38, 1915.
24. Rosemberg, J. **Quimioterapia da tuberculose: I – Princípios fundamentais. II – Medicamentos. Tipos de tratamento. Avaliação e controle.** Rev. Ass. Med. Brasil, 29:90-101, 1983.
25. Silva, E.A.M.; Sato, D.N.; Telles, M.A.S.; Martins, M.C.; Palaci, M.; Ueki, S.Y.M. **Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo, 1986 a 1990.** Rev. Inst. Adolfo Lutz, 52(1/2):37-40, 1992.
26. Toman, K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. **Questions and Answers.** WHO, 1979.
27. Vareldezis, B.P.; Grosset, J.; Kantor, I.; Crofton, J.; Laszlo, A.; Felten, M.; Raviglione, M.C.; Kochi, A. **Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues.** Tubercle Lung Dis,75:1-7, 1994.
28. WHO Global Tuberculosis Programme. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. **The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229.** WHO, Geneva, 1997.
29. WHO. **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes.** WHO/TB/97.220. Second Edition, WHO, Geneva, 1997.

Recebido em 27/06/2001; Aprovado em 07/02/2002