

PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* NO ESTADO DE SÃO PAULO, 1986 A 1990.*

Eny Aparecida Matheus da SILVA **
Daisy Nakamura SATO **
Maria Alice da Silva TELLES **
Maria da Conceição MARTINS **
Moisés PALACI **
Suely Yoko Mizuka UEKI **

RIALA 6/726

SILVA, E. A. M. S. e col. - Perfil de Resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo, 1986 a 1990.

RESUMO: Com o objetivo de determinar o perfil da resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas empregadas no tratamento da tuberculose no Estado de São Paulo, foram estudadas 1.668 cepas obtidas de amostra de escarro, sendo 254 doentes sem tratamento prévio e 1.414 na vigência de tratamento. A taxa de resistência inicial foi de 16,54% e a adquirida de 47,45%. A isoniazida apresentou resistência global de 10,62% e a rifampicina de 6,69% mostrando que as drogas mais importantes empregadas no tratamento da tuberculose estão apresentando altas taxas de resistência. Este fato causa preocupação pois pode implicar na falência do tratamento, acarretando sérias conseqüências para o controle da doença.

DESCRITORES: Drogas antituberculose, *Mycobacterium tuberculosis* - resistência às drogas, tuberculose.

INTRODUÇÃO

A tuberculose continua apresentando altos índices de prevalência a nível nacional¹.

Com o advento de drogas antituberculose considerou-se que grande parte dos problemas causados por esta doença estariam resolvidos. No entanto, não foi este o resultado observado, devido ao fenômeno biológico da resistência às drogas presentes em todas as micobactérias. O *Mycobacterium tuberculosis* adquire resistência às drogas por mutação⁷.

Fatores relacionados com a administração de uma droga isolada, doses terapêuticas, irregularidade do tratamento, assim como intolerância do paciente a um ou mais medicamentos, podem levar a uma seleção de mutantes resistentes. A ocorrência deste processo implicará em sérios problemas a nível individual, epidemiológico e conseqüentemente no Programa de Controle da Tuberculose^{10, 11, 12, 13}.

Fundamentados nestas considerações propusemos o estudo do perfil de resistência inicial e adquirida do *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudadas 1.668 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas a partir de amostras de escarro, obtidas de pacientes com tuberculose pulmonar. As amostras foram divididas em dois grupos:

1) Duzentas e cinqüenta e quatro amostras de pacientes sem história de tratamento prévio, segundo informação referida na requisição de exame, utilizadas para a determinação da resistência inicial^{2, 13}.

2) 1.414 amostras de pacientes em tratamento e com resposta medicamentosa desfavorável, utilizadas para a determinação da resistência adquirida.

Os dois grupos de pacientes eram provenientes de ambulatórios e hospitais da rede pública das regiões

* Trabalho realizado no Instituto Adolfo Lutz - Laboratório Central e Laboratório I de Sorocaba.

** Pesquisadores Científicos do Instituto Adolfo Lutz.

de Sorocaba, Baixada Santista, Capital e Grande São Paulo, abrangendo em termos de população, 60% do Estado de São Paulo.

Para isolamento das cepas, as amostras de escarro foram descontaminadas pelo método Petroff, semeadas no meio de Lowenstein-Jensen e incubadas a 37°C. As micobactérias isoladas foram identificadas como *Mycobacterium tuberculosis* através de suas propriedades culturais e bioquímicas. As micobactérias de crescimento lento não cromogênicas, niacina e nitratedutase positivo e a presença de catalase termolábil caracterizaram o *Mycobacterium tuberculosis*⁸.

A sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas foi determinada através do método das proporções^{4, 5}. As drogas examinadas e as concentrações críticas utilizadas foram: isoniazida (INH) 0,2 mcg/ml, estreptomicina (SM) 4,0 mcg/ml, etambutol (EMB) 2,0 mcg/ml, rifampicina (RFP) 40,0 mcg/ml e pirazinamida (PZA) 200,0 mcg/ml, sendo

que as soluções estoques de cada droga foram preparadas na concentração de 10.000 mcg/ml e conservadas a-20°C.

RESULTADOS

As 1.668 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* submetidas aos testes de sensibilidade apresentaram os seguintes resultados:

RESISTÊNCIA INICIAL: a taxa de resistência inicial encontrada foi de 16,54% (tabela 1). Entre as drogas analisadas constatou-se que a maior taxa de resistência, por droga isolada, foi para estreptomicina (4,34%) seguida da isoniazida (2,76%), rifampicina (0,79%) e pirazinamida (0,39%). Não se verificou resistência inicial ao etambutol. A taxa de resistência à isoniazida em associação com a rifampicina foi de 2,76%. Para outras associações das drogas utilizadas as cepas revelaram baixas taxas de resistência (tabela 2).

TABELA 1
Perfil de resistência das cepas de *M. tuberculosis*, Estado de São Paulo, janeiro de 1986 a julho de 1990.

Grupos Perfil de Resistência (1)	1 (*)		2 (**)	
	nº	%	nº	%
Sensíveis	212	83,46	743	52,55
Resistentes	42	16,54	671	47,45
Total	254	100,00	1414	100,00

(*) Pacientes sem tratamento prévio

(**) Pacientes em tratamento

(1) drogas utilizadas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina.

TABELA 2
Resistência inicial e adquirida, Estado de São Paulo, janeiro de 1986 a julho de 1990.

Drogas	Resistência	Inicial		Adquirida	
		nº	%	nº	%
INH		7	2,76	98	6,93
RFP		2	0,79	21	1,49
PZA		1	0,39	22	1,56
EMB		0	0,00	5	0,35
SM		11	4,34	49	3,47
INH + RFP		7	2,76	119	8,42
INH + SM		5	1,97	104	7,36
INH + PZA		1	0,39	31	2,19
INH + EMB		0	0,00	5	0,35
PZA + SM		1	0,39	12	0,85
PZA + EMB		0	0,00	2	0,14
SM + EMB		0	0,00	1	0,07
RFP + SM + PZA		1	0,39	13	0,91
INH + RFP + SM		4	1,58	107	7,57
INH + RFP + EMB		1	0,39	14	0,99
INH + RFP + PZA		1	0,39	32	2,26
INH + RFP + SM + PZA		0	0,00	14	0,99
INH + RFP + SM + EMB		0	0,00	13	0,92
INH + RFP + SM + EMB + PZA		0	0,00	9	0,63
TOTAL DE CEPAS RESISTENTES		42	16,54	671	47,45

Obs: número de cepas estudadas: 254 para resistência inicial e 1414 para resistência adquirida.

INH = isoniazida; RFP = rifampicina; SM = estreptomicina; EMB = etambutol e PZA = pirazinamida

RESISTÊNCIA ADQUIRIDA: a taxa de resistência adquirida nas amostras examinadas foi de 47,45% (tabela 1). Verificou-se que a maior taxa de resistência apresentada foi a isoniazida (6,93%) seguida pela estreptomomicina (3,47%), pirazinamida (1,56%) e rifampicina (1,49%). A taxa de resistência ao etambutol foi baixa (0,35%). O índice de resistência à associação isoniazida e rifampicina foi de 8,42%, mantendo-se altas as taxas de resistência às associações de drogas nas quais a rifampicina, isoniazida e estreptomomicina estão presentes.

DISCUSSÃO

Segundo Toman¹³, a taxa de resistência inicial esperada para países em desenvolvimento é de 15,03%; a encontrada no presente estudo foi de 16,54%, próxima da encontrada na Região Sudeste (15,45%)² e em Santa Catarina (18,32%)³, acima porém, da taxa nacional (11,81%) e mais baixa que a do Estado do Amazonas (25,30%)¹².

As resistências globais da isoniazida e rifampicina foram de 10,24% e 6,29% respectivamente, (tabela 3),

TABELA 3
Resistência global inicial e adquirida às drogas.

Drogas	Resistência Inicial		Resistência Adquirida	
	nº	%	nº	%
Isoniazida	26	10,24	546	38,61
Estreptomomicina	22	8,66	322	22,77
Rifampicina	16	6,29	235	16,61
Pirazinamida	5	1,97	135	9,54
Etambutol	0	0,00	44	3,11
TOTAL DE CEPAS ESTUDADAS	254	100,00	1414	100,00

entendendo-se por resistência global a taxa encontrada para a droga isolada mais as taxas de resistência para a mesma droga nas associações medicamentosas. Sabe-se que os esquemas esterilizantes no tratamento da tuberculose apóiam-se na ação bactericida da isoniazida e rifampicina, associada ao poder de penetração da primeira droga. Taxas tão expressivas de resistência desestruturam o esquema terapêutico utilizado entre nós no combate à doença, trazendo inconvenientes já conhecidos no tratamento da tuberculose, tais como longa duração, efeitos colaterais das drogas alternativas, persistência da

baciloscopia positiva e a presença de bacilos resistentes viáveis que ao transmitirem poderão causar infecção tuberculosa por bacilos resistentes.

A determinação da resistência do *Mycobacterium tuberculosis* deve ser uma atividade contínua nos laboratórios de Saúde Pública e a análise periódica dos resultados obtidos com esta investigação fornece subsídios que garantem a eficácia do tratamento da tuberculose.

SILVA, E. A. M. et al. - Resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* from São Paulo State, Brazil, 1986 to 1990. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 52 (1/2): 37 - 40, 1992.

ABSTRACT: In order to determinate the situation of antituberculosis drug resistance in the State of São Paulo, 1668 strains of *Mycobacterium tuberculosis* have been studied; 254 of them were obtained from sputum of patients without previous medical treatment and 1414 of patients during the treatment. The initial resistance rated 16.54% and the acquired resistance rated 47.45%. The *Mycobacterium tuberculosis* showed a isoniazid global resistance of 10.62% and rifampicin global resistance of 6.69% showing that the most important drugs used in the tuberculosis treatment are presenting high resistance rate. This fact is worrisome, since it can cause the treatment failure and consequently, cause difficulties to the disease control.

DESCRIPTORS: Antituberculosis drugs, *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance. Tuberculosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVALIAÇÃO das Atividades de Controle da Tuberculose Realizadas no Brasil em 1987 - Relatório preparado pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária e Campanha Nacional

Contra a Tuberculose do Ministério da Saúde. *Bol. Campanha Nac. Contra a Tuberc.*, 2: 58 - 102, 1988.

2. BARRETO, A. M. W. & MARTINS, F. M. - Estudo da resistência primária no Brasil no período de

- 1986 a 1988. *Bol. Campanha Nac. Contra a Tuberc.*, 2: 21 - 25, 1988.
3. BEZEM, L. S.; VIEIRA, L. M. T.; ABRAHÃO, J. S.; GOMES, C. & ANDRADE, A. J. S. - Resistência primária aos tuberculostáticos no Estado de Santa Catarina. *Bol. Campanha Nac. Contra a Tuberc.*, 2: 34 - 44, 1988.
 4. CANETTI, G.; RIST, N. & GROSSET, J. - Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions: méthodologie, critères de résistance, résultats, interpretations. *Rev. Tuberc. (Paris)* 27: 217 - 272, 1963.
 5. CANETTI, G.; FOX, W.; KHOMENKO, S.; MAHLER, H. T.; MENON, N. K.; MITCHISON, D. A.; RIST, N. & SMELEV, N. A. - Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity test in tuberculosis programmes. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 41: 21 - 43, 1969.
 6. EIDUS, L. - A national study to determinate the prevalence of drug resistance in newly discovered previously patients as well as in retreatment. *Canad. J. pub. Hlt.*, 69: 146 - 153, 1978.
 7. DAVID, H. L. - Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl. Microbiol.*, 20: 810 - 814, 1970.
 8. KANTOR, I. N. - Bacetriologia de la tuberculosis humana y animal. Martinez, Centro Panamericano de Zoonosis, 1988. (Serie de Monografias Científicas y técnicas. 11/Rev.I).
 9. KANTOR, I. N. - Information sobre resultados de la encuesta regional (OPS - OMS) sobre resistencia a drogas antituberculosas. *Bol. Inform. Colabat.*, 5: 8 - 9, 1989.
 10. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Brasil. Rio de Janeiro, 1992.
 11. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília, 1988.
 12. SALEM, J. I.; GOH, K. S.; LITAIFF, L. R. L.; CARCLOSO, M. S. L. & BRIGLIA, M. F. S. - An investigation of primary and acquired drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Manaus (Amazonas, Brazil). *J. Pneumol.* 16: 6 - 8, 1990.
 13. TOMAN, K. - Tuberculosis, detection de casos y quimioterapia. Preguntas y respuestas. Washington D. C. Organizacion Panamericana de la Salud. 1980. (Publi. Cient. 392).
 14. VALENZUELA, P. & VALENZUELA, M. T. - Utilidad clinica y epidemiológica de los estudios de sensibilidad a drogas antituberculosas. *Acta. méd. FAB*, 54 - 64, 1985.

Recebido para publicação em 3 de julho de 1992.