

ARTIGO ORIGINAL

Perfil de resistência primária do Mycobacterium tuberculosis em pacientes com e sem HIV/Aids, internados em um hospital de referênciaRenata Nunes Lemos¹, Rosemeri Maurici da Silva², Lígia da Rosa¹**Resumo**

Com o objetivo de estimar a resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis* aos tuberculostáticos em uso no Brasil, em pacientes portadores de tuberculose pulmonar, e compará-la entre aqueles com e sem co-infecção pelo HIV/Aids, além de estimar a preocupação dos profissionais de saúde com a resistência primária, através do índice de solicitação de cultura com teste de sensibilidade, foi realizado um estudo transversal, através da revisão dos prontuários de todos os pacientes com idade superior a 14 anos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003, internados no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC. Foram incluídos no estudo 174 pacientes virgens de tratamento, definidos como aqueles sem tratamento prévio, ou que o realizaram por um período inferior a 30 dias. O índice de solicitação de cultura com teste de sensibilidade foi de 28,2%. Dos 49 pacientes que realizaram cultura com teste de sensibilidade, o índice de resistência primária a uma única droga foi de 26,5%, sendo de 36,4% entre os pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), e 23,7% entre os pacientes HIV negativos. A resistência primária à isoniazida foi a mais freqüente (18,4%), seguida pela pirazinamida (6,1%), rifampicina (4,1%), estreptomina (4,1%), etambutol (2%) e etionamida (2%). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o índice de resistência apresentada pelos pacientes com e sem co-infecção pelo HIV/Aids.

Palavras-chave: *tuberculose, resistência primária, tuberculostáticos.*

Abstract

With the objective to estimate the primary resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* to the tuberculostatics used in Brazil, in patients of pulmonary tuberculosis, and to compare it with those with and without co-infection for the HIV/Aids, besides to estimate the concern of the professionals of health with the primary resistance, through the index of request of culture with sensitivity test, a transversal study was carried out, through the revision of handbooks of all the patients more than 14 years old, in the period from January, 2000 to December, 2003, interned at Nereu Ramos Hospital – Florianópolis – SC. 174 patients without previous treatment, or that they had it in a period inferior to 30 days were enclosed in the study. The index of request of culture with sensitivity test was 28,2%. 49 of the patients who presented culture with sensitivity test, the index of primary resistance to just one drug was 26,5%, being 36,4% between positive HIV patients, and 23,7% between negative HIV patients. The primary resistance to the isoniazid was most frequent (18,4%), followed by the pirazinamid (6,1%), rifampicyn (4,1%), streptomisin (4,1%), etambutol (2%) and ethionamid (2%). It was not observed a statistically significant difference between the index of resistance presented for the patients with and without co-infection for the HIV/Aids.

Key words: *tuberculosis, primary resistance, tuberculostatics.*

1 - Acadêmica do Curso de Medicina da Unisul

2 - Professora do Curso de Medicina da Unisul, Doutora em Pneumologia

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose e a Aids juntas, constituem, hoje, uma calamidade sem precedentes na história. Em 1999, cerca de 1/3 dos infectados pelo HIV o eram também pelo *M. tuberculosis*.¹ Pacientes portadores de HIV têm maior risco de desenvolver tuberculose clínica. Estes indivíduos apresentam maiores taxas de internação hospitalar, onde medidas de biossegurança insatisfatórias aumentam o risco de transmissão do *M. tuberculosis*, resistente ou não a drogas, de paciente para paciente. Em razão disso, é esperada uma seleção de cepas resistentes, e conseqüentemente aumento das taxas de resistência em pacientes HIV positivos nesses locais.²

A resistência bacteriana não constitui no surgimento de uma nova forma de doença. Desde o aparecimento das drogas tuberculostáticas observa-se a presença de bacilos naturalmente resistentes em populações selvagens de *M. tuberculosis*.³ Desta forma, o bacilo pode manifestar resistência, quando não exposto anteriormente às drogas, por resultado de mutação randômica (resistência natural) e de utilização inadequada, por abandono ou irregularidade, da terapêutica (resistência adquirida), favorecendo a emergência de cepas resistentes. Estas podem infectar pessoas não tratadas anteriormente, levando ao aparecimento de formas quimio-resistentes definidas como resistência primária.¹

A elevada prevalência e morbimortalidade relacionada à tuberculose pulmonar, e sua estreita relação com a epidemia do HIV/Aids no Brasil, coloca esta problemática em situação de destaque no cenário nacional, bem como no alvo dos programas de saúde pública do país. Entendemos que uma medida prática para quebrarmos a cadeia de transmissão do *M. tuberculosis*, dá-se pelo diagnóstico correto e tratamento adequado no menor período de tempo possível. Desta forma, a solicitação de cultura com o teste de sensibilidade mostra-se como um meio fundamental ao manejo desses doentes, contribuindo na política de controle desta problemática no país e na orientação dos esquemas terapêuticos.

Objetivo

Estimar a resistência primária do *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos em uso no Brasil, em pacientes admitidos no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC, e compará-la entre os pacientes com e sem HIV/Aids, além de estimar a preocupação dos profissionais de saúde com a resistência primária através do índice de solicitação de cultura com teste de sensibilidade.

Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo transversal, através da revisão dos prontuários de todos os pacientes com idade superior a 14 anos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003, internados para tratamento de tuberculose pulmonar no Hospital Nereu Ramos – Florianópolis – SC.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes virgens de tratamento, definidos como aqueles sem tratamento prévio ou que o realizaram por um período inferior a 30 dias.

Foram excluídos do estudo do perfil de resistência aqueles cuja cultura foi negativa ou não solicitada.

Os programas Epidata® e Epi-info® foram utilizados para processamento e análise dos dados.

As variáveis sócio-demográficas e laboratoriais foram sumarizadas como porcentagem ou média, conforme indicado. O teste do Qui-quadrado e o exato de Fisher foram utilizados na comparação da resistência como um todo, e para cada droga específica, em um nível de significância de 95%.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Nereu Ramos.

Resultados

Foram analisados todos os prontuários dos pacientes com idade superior a 14 anos, internados para tratamento de tuberculose pulmonar, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003.

Preencheram os critérios de inclusão 174 pacientes. Destes, foram excluídos do estudo do perfil de resistência 125 (71,8%) por não terem realizado cultura com teste de sensibilidade.

Dos 174 pacientes incluídos no estudo, a maioria era de homens (78,7%), caucasianos (85,7%), casados (51,7%), com idade média de 37,4 anos. Dentre estes, 43 (24,7%) eram co-infectados pelo HIV/Aids.

Dos 49 pacientes que realizaram a cultura com teste de sensibilidade, 75,5% eram do sexo masculino, 85,7% caucasianos, 61,2% casados, com idade média de 39,3 anos. Destes, 11(22,4%) eram co-infectados pelo HIV/Aids.

A resistência aos tuberculostáticos foi observada em 13 (26,5%) dos pacientes, sendo 36,4% entre os co-infectados com HIV/Aids e 23,7% entre os não infectados.

A Tabela apresenta o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos entre os pacientes com e sem HIV/Aids.

Tabela 1 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	4	36,7	7	63,3	11	100
NÃO	9	23,7	29	76,3	38	100
TOTAL	13	26,5	36	73,5	49	100

p > 0,05

A resistência primária à isoniazida foi observada com maior frequência (18,4%), seguida pela pirazinamida (6,1). O índice de resistência encontrado para cada droga específica encontra-se demonstrado nas Tabelas 2,3,4,5,6 e 7.

Tabela 2 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade à isoniazida

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	2	18,2	9	81,8	11	100
NÃO	7	18,4	31	81,6	38	100
TOTAL	9	18,4	40	81,6	49	100

p > 0,05

Tabela 3 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade à pirazinamida

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	1	9,1	10	90,9	11	100
NÃO	2	5,3	36	94,7	38	100
TOTAL	3	6,1	46	93,9	49	100

p > 0,05

Tabela 4 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade à rifampicina

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	1	9,1	10	90,9	11	100
NÃO	1	2,6	37	97,4	38	100
TOTAL	2	4,1	47	95,9	49	100

p > 0,05

Tabela 5 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade à estreptomicina

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	0	0	11	100	11	100
NÃO	2	5,3	36	94,7	38	100
TOTAL	2	4,1	47	95,9	49	100

p > 0,05

Tabela 6 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade ao etambutol

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	0	0	11	100	11	100
NÃO	1	2,6	37	97,4	38	100
TOTAL	1	2	48	98	49	100

p > 0,05

Tabela 7 – Distribuição da amostra segundo o perfil de sensibilidade à etionamida

HIV	RESISTENTE		SENSÍVEL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIM	1	9,1	10	90,9	11	100
NÃO	0	0	38	100	38	100
TOTAL	1	2	48	98	49	100

p > 0,05

Não houve diferença estatisticamente significativa para a resistência encontrada entre os pacientes co-infectados e sem co-infecção pelo HIV/Aids, aos tuberculostáticos como um todo, e para cada droga isoladamente, em um nível de significância de 95%.

Dos pacientes analisados, apenas 4 apresentaram resistência a mais de uma droga estudada. Dentre os pacientes HIV negativos, encontrou-se um caso de resistência à isoniazida e etambutol; outro resistente à isoniazida e estreptomicina; e um caso de resistência à isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Apenas um caso de resistência a mais de uma droga tuberculostática foi observado entre os pacientes HIV positivos (isoniazida e rifampicina).

Discussão

Os resultados deste estudo revelaram que a solicitação de cultura com teste de sensibilidade não foi rotineiramente realizada nos pacientes com tuberculose pulmonar virgens de tratamento. Baptista e colaboradores também encontraram um baixo índice de solicitação de cultura com teste de sensibilidade para estes pacientes.⁴ A OMS ressalta que inquéritos sobre resistência constituem um excelente instrumento para orientar e monitorar a qualidade dos tratamentos, indicando as medidas a serem tomadas.³

O índice de co-infecção pelo HIV/Aids em nosso estudo foi de 24,7%, concordando com o trabalho de Bruscheffeld e colaboradores, que relataram um índice de co-infecção de 30%.⁵

Um estudo realizado por Bercion e colaboradores detectou um índice de resistência primária de 31,8%, sem diferença significativa entre pacientes co-infectados pelo HIV/Aids e aqueles não co-infectados.⁶ Go-

mes e colaboradores relataram um índice de resistência primária de 20% entre pacientes HIV positivos.² Estas elevadas taxas de resistência primária confirmam a importância da solicitação de cultura com teste de sensibilidade, mesmo em pacientes virgens de tratamento, sejam eles soropositivos ou não ao HIV.

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre a resistência observada nos pacientes com e sem co-infecção pelo HIV/Aids. Reforça este dado o estudo realizado por Bercion e colaboradores, onde também não foi evidenciada diferença entre estes grupos de pacientes.⁶ No entanto, Taylor e colaboradores colocam o HIV como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de resistência às drogas.⁷

No inquérito nacional de resistência, realizado em 1998, a isoniazida foi responsável por 3,7% da resistência primária, seguida pela estreptomicina (2,5%).³ Já no estudo de Bercion e colaboradores, a resistência à estreptomicina foi mais comum, correspondendo a 20,5% dos casos.⁶ No estudo realizado por Pinto e colaboradores, em São Paulo, somente com pacientes HIV positivos, observou uma taxa de monorresistência para isoniazida de 1,2%.⁸

A resistência primária do *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos em uso no Brasil revela índices preocupantes em termos de saúde pública, devendo ser cogitada a inclusão do teste de sensibilidade como rotina nos pacientes virgens de tratamento.

Referências Bibliográficas

1. Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. *Boletim de Pneumologia Sanitária* 2001; 9:9-16.
2. Gomes C, Rovaris DB, Severino JL, et al. Perfil de resistência ao *M. tuberculosis* isolado de pacientes portadores do HIV/Aids atendidos em um hospital de referência. *J Pneumol* 2000; 26:25-29.
3. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço [livro em CD-ROM]. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.
4. Baptista IMFD, Oelemann MC, Opromolla DVA, et al. Drug resistance and genotypes of strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from human immunodeficiency virus-infected and non-infected tuberculosis patients in Bauru, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97:1147-1152.
5. Bruchfeld J, Aderaye G, Palme IB, et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Ethiopian pulmonary tuberculosis patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1636-1643.
6. Bercion R, Kuaban C. Initial resistance to antituberculosis drugs in Yaounde, Cameroon in 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:110-114.
7. Taylor JP, Sweat DB, Suarez L. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Texas. *Am J Epidemiol* 1999; 149:359-65.
8. Pinto WP, Halad DJ, Telles MAS, et al. Tuberculosis and drug resistance among patients seen at an Aids reference center in São Paulo, Brazil. *Int J Infect Dis* 2001; 5:94-100.