

Perfil de resistência de “*M. tuberculosis*” isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência*

CID GOMES¹, DARCITA BUERGER ROVARIS², JOÃO LAUS SEVERINO², MÔNICA FERREIRA GRUNER³

Estudo realizado em 117 pacientes infectados pelo HIV, internados em um hospital de referência, no período de um ano, compreendido entre 1/10/95 a 30/9/96. Todos os pacientes tinham idade igual ou superior a 15 anos e se submeteram à coleta de escarro para pesquisa de BAAR, por indicação clínica. Todas as 117 amostras coletadas foram submetidas à baciloscopia, 116 à cultura (ocorreu contaminação em uma amostra) e teste de sensibilidade em todas as 39 cepas isoladas. As cepas foram avaliadas pelos testes de PNB e TCH e em seguida encaminhadas a um centro de referência laboratorial para tipificação da espécie. A baciloscopia foi positiva em 34,2% (40/117) das amostras. Entre as 39 cepas isoladas, três não pertenciam ao complexo *M. tuberculosis* (*M. avium intracellulare* em duas e não identificada em uma). A taxa de resistência atribuída ao *M. tuberculosis* isoladamente foi de 13,90% (5/36). Não foi encontrada resistência atribuída a uma única droga e a combinação responsável pela maior taxa de resistência foi a de rifampicina com isoniazida. A resistência primária e secundária foi, respectivamente, de 20% (4/20) e de 9,1% (1/10). Entre os aspectos sociodemográficos e clínicos, a resistência às drogas esteve significativamente associada apenas a maior número de internações prévias ($p < 0,03$). Esses dados sugerem uma possível transmissão intra-hospitalar de cepas multirresistentes entre pacientes infectados pelo HIV.

(*J Pneumol* 2000;26(1):25-29)

M. tuberculosis resistance profile in HIV/AIDS patients in a reference hospital

*This study was performed in 117 patients infected by HIV, admitted to a reference hospital, in a period of one year (from 10/1/95 to 9/30/1996). All patients were 15 years old or more and had their sputum collected for AFB research, by clinical indication. All the 117 collected samples were submitted to bacilloscopic examination and 116 to culture (due to contamination in one sample) and also drug susceptibility test in all the 39 isolated strains. The strains were evaluated by PNB and TCH tests, and sent to a reference laboratory to typify the specimens. The bacilloscopic examination was positive in 34.2% (40/117) of the samples. From the 39 isolated strains, three did not belong to the *M. tuberculosis* complex (*M. avium intracellulare* in two, and one not identified strain). The resistance rate attributed separately to the *M. tuberculosis* was 13.90% (5/36).*

Resistance was not found that could be attributed to a single drug and the combination responsible for the highest resistance rate was that of rifampicin and isoniazid. The primary and secondary resistance was 20% (4/20) and 9.1% (1/10), respectively. Among social-demographic and clinical aspects, drug resistance was just significantly associated to a larger number of previous hospitalization ($p < 0.03$). These data suggest an intrahospital possible transmission of MDR (multi drug resistant) strains, among patients infected by HIV.

* Trabalho realizado no Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, SC.

1. Médico do Programa de Controle da Tuberculose, SC.

2. Bioquímico do setor de Bacteriologia da Tuberculose – Lacen-SC.

3. Enfermeira do Hospital Nereu Ramos.

Endereço para correspondência – Cid Gomes, Rua Madalena Barbi, 211, Centro – 88015-190 – Florianópolis, SC. E-mail: cidg@ilhadamagia.com.br

Recebido para publicação em 1/7/99. Reapresentado em 28/9/99. Aprovado, após revisão, em 6/10/99.

Descritores – *mycobacterium tuberculosis*; tuberculose pulmonar; resistência a drogas; síndrome de imunodeficiência adquirida

Key words – *mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis, pulmonary; drug resistance; acquired immunodeficiency syndrome

INTRODUÇÃO

Nos países desenvolvidos, vários autores têm enfatizado o aumento na ocorrência da tuberculose (TB) resistente⁽¹⁾. Entretanto, em nosso meio, são escassas as informações sobre a resistência primária ou adquirida do *M. tuberculosis* às drogas usadas para tratamento da TB em ambiente hospitalar. O impacto da epidemia da infecção pelo HIV vem contribuindo para o aumento da incidência dessa doença, tanto em países subdesenvolvidos como em países do Primeiro Mundo. Esta associação TB-HIV/AIDS era esperada, uma vez que é maior o risco de adoecimento por TB entre estes indivíduos em razão do baixo desempenho imunológico. A co-infecção pelo *M. tuberculosis* e o HIV e suas peculiaridades mantém os peritos em políticas públicas de saúde em alerta pelo potencial impacto negativo no controle das duas infecções.

As baixas taxas de efeitos adversos às drogas anti-TB anteriormente observadas no tratamento da tuberculose não se observam em pacientes infectados pelo HIV, principalmente, na fase avançada. Este aumento na ocorrência de efeitos adversos pode ser atribuído à interação farmacológica com outras drogas ou pela própria situação clínica do paciente. Sabe-se, também, que os imidazólicos utilizados pelos pacientes infectados pelo HIV interferem sobremaneira na absorção de algumas drogas anti-TB⁽²⁾.

Entre os maiores fatores predisponentes à ocorrência de resistência micobacteriana destacam-se o uso irregular das drogas e o abandono do tratamento. As taxas de abandono e de tratamento irregular tendem a aumentar no grupo de indivíduos infectados pelo HIV, pois neste grupo é mais freqüente o uso de drogas injetáveis. Esse comportamento está associado à dificuldade no cumprimento do tratamento medicamentoso, principalmente o esquema terapêutico da TB com duração de nove meses. Além disso, os pacientes infectados pelo HIV são internados em hospitais com maior freqüência. Nesses locais, usualmente com medidas de biossegurança insatisfatórias, é maior o risco de transmissão de *M. tuberculosis*, resistente ou não às drogas, de paciente para paciente. Em razão disso, é esperada uma seleção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes e, conseqüentemente, a ocorrência de elevadas taxas de resistência primária ou adquirida em pacientes infectados pelo HIV nesses locais^(3,4).

A projeção mundial, segundo a Organização Mundial de Saúde-OMS, é de 80 milhões de casos de TB com 30 milhões de óbitos para estes últimos dez anos. Diante des-

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

TB – Tuberculose

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

BAAR – Bacilo ácido-álcool resistente

PNB – Ácido paranitrobenzóico

TCH – Hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico

CDC – *Centers for Disease Control*

ses dados justifica-se a pesquisa direcionada à tipificação e ao perfil de resistência das micobactérias que vêm infectando e adoecendo indivíduos portadores do HIV/AIDS. Segundo projeções do Ministério da Saúde, em 1999 serão 15.000 novos casos de co-infecção TB-HIV/AIDS no Brasil.

A taxa de incidência de todas as formas de tuberculose em Santa Catarina no ano de 1996 é de 28,9 por 100.000 habitantes e as formas pulmonares positivas, de 15,1 por 100.000 habitantes e, destes, 9,6% dos pacientes apresentaram co-infecção TB-HIV positivo.

O Hospital Nereu Ramos, centro de diagnóstico e de atendimento especializado a portadores de TB pulmonar e, mais recentemente, para portadores do HIV/AIDS, referenciado junto ao Ministério da Saúde para este fim, une-se nesta pesquisa ao Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina – Lacen, também de referência para este Estado e integrante do sistema de vigilância epidemiológica.

O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência da resistência do *M. tuberculosis* às drogas em uso no Brasil em pacientes portadores do HIV/AIDS com tuberculose pulmonar bacilífera, registrados na unidade de internação em AIDS (Ala V) do Hospital Nereu Ramos, no período de 1º de outubro de 1995 a 30 de setembro de 1996.

PACIENTES E MÉTODOS

Neste estudo transversal, foram incluídos todos os pacientes infectados pelo HIV que consecutivamente foram internados na unidade Ala V do Hospital Nereu Ramos, com idade superior a 15 anos, no período de 1º de outubro de 1995 a 30 de setembro de 1996. O projeto foi encaminhado ao comitê de ética do hospital, o qual autorizou o prosseguimento do estudo. Aos pacientes foi solicitada uma autorização (consentimento livre e esclarecido) para participarem do estudo. Após a autorização foi preenchido um questionário mediante informações do paciente. Dados que indicassem tratamento anterior, quando não devidamente esclarecidos, foram pesquisados junto ao cadastro do serviço de tuberculose do Estado vinculado à Diretoria de Vigilância Epidemiológica.

O instrumento baseou-se em dados pessoais, dados específicos para o HIV e dados específicos para TB. Quanto

aos dados pessoais foram registrados o primeiro nome apenas de forma completa ficando o sobrenome em iniciais para manutenção do sigilo. O número do prontuário do paciente (registro) foi preenchido para consulta junto ao serviço de arquivo do hospital. Para a residência foi considerado o local de moradia atual. Idade, sexo, cor, instrução, ocupação e estado civil também fizeram parte dos dados pessoais.

Quanto aos dados específicos para o HIV, foram investigados o tempo de infecção pelo HIV conhecida, a categoria de exposição e o número de internações prévias no HNR.

Aos pacientes, para participarem da pesquisa, bastava ser portadores do HIV, independente de terem desenvolvido a síndrome propriamente dita. Embora a tuberculose pulmonar típica em pacientes soropositivos para o HIV venha sendo considerada um indicador de AIDS pelo *Centers for Disease Control* (CDC), o Ministério da Saúde adota outra classificação^(5,6).

Quanto ao item "categoria de exposição", foram consideradas as seguintes: uso de droga injetável, prática homossexual, prática bissexual, prática heterossexual com múltiplos parceiros (mais de seis/ano), prática heterossexual com parceiro(a) fixo(a) infectado(a) pelo HIV e recepção de sangue ou derivados.

Quanto aos dados específicos para TB, foram investigados os seguintes: se primeiro tratamento, retratamento pós-abandono ou pós-cura, tratamento pós-falência, e pacientes que estivessem fazendo apenas profilaxia ou que fizeram tratamento para tuberculose extrapulmonar.

As drogas em uso para tratamento da TB foram elencadas para o estudo de associação à resistência.

O material obtido em broncoscopia – lavado e escovado brônquicos – foram igualmente encaminhados ao La-

boratório Central para pesquisa de BAAR, cultura e teste de sensibilidade.

Três amostras de escarro de cada paciente foram enviadas ao Lacen para baciloscopias pelo método de Ziehl-Neelsen, cultura pelo método de Petroff e semeadura em meio de Lowenstein-Jensen.

Procedeu-se à triagem na identificação dos isolados pelo método da niacina, utilizando a fita, caso as colônias não fossem características de *M. tuberculosis*.

O teste de sensibilidade foi realizado pelo método das proporções às drogas utilizadas para tratamento da tuberculose (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, etionamida) mais PNB e TCH para a identificação de *M. tuberculosis*. As cepas que não apresentaram comportamento característico de *M. tuberculosis* foram encaminhadas ao laboratório de referência Professor Hélio Fraga, RJ, para tipificação da espécie.

A técnica laboratorial, bem como a colheita, conservação e transporte do material analisado, foram realizadas de acordo com as normas do Ministério da Saúde⁽³⁾.

RESULTADOS

Entre as amostras analisadas, a baciloscopia e cultura foram positivas, respectivamente, em 34,2% (40/117) e em 33,3% (39/117). Em um caso observou-se contaminação do meio de cultura. A avaliação da espécie da micobactéria revelou 36 cepas de *M. tuberculosis* e três de micobactérias não tuberculosas (dois casos de *M. avium intracellulare* e um caso não identificado). Entre as cepas de *M. tuberculosis*, a resistência a pelo menos uma droga anti-TB ocorreu em 13,9% (5/36). Todas as cinco cepas de *M. tuberculosis* foram resistentes à rifampicina e isoniazida e sensíveis às demais drogas. Entre as cepas isoladas de pacientes virgens de tratamento, a resistência foi de 20% (4/20). Entre os pacientes tratados anteriormente, a resistência foi de 9,1% (1/11). A Tabela 1 mostra a distribuição da resistência às drogas e a tipificação das cepas.

Das micobactérias não tuberculosas, duas apresentaram resistência a todas as drogas estudadas e, uma amostra, resistência à isoniazida, etambutol e etionamida.

Não houve associação significativa entre a ocorrência de resistência às drogas anti-TB e sexo, idade, cor, estado civil ou grau de instrução (Tabela 2).

Na avaliação de variáveis clínicas e sua associação com a ocorrência de resistência, constatou-se que o paciente que referiu mais de duas internações prévias tendeu, de modo significa-

TABELA 1
Distribuição da resistência às drogas antituberculose e tipificações

RMP	Drogas					Testes		Tipificação Espécie
	INH	PZA	EMB	SM	ETH	PNB	TCH	
R	R	R	R	R	R	+	+	<i>M. avium-intracellulare</i>
R	R	R	R	R	R	+	+	Não tipificado*
S	R	S	R	S	R	+	+	<i>M. avium-intracellulare</i>
R	R	S	S	S	S	-	+	<i>M. tuberculosis</i>
R	R	S	S	S	S	-	+	<i>M. tuberculosis</i>
R	R	S	S	S	S	-	+	<i>M. tuberculosis</i>
R	R	S	S	S	S	-	+	<i>M. tuberculosis</i>

Fonte primária; número de amostras resistentes = 8

*Não tipificado porém excluída a hipótese de ser cepa característica de *M. tuberculosis* pelos testes PNB e TCH. EMB, etambutol; ETH, etionamida; INH, isoniazida; PNB, ácido parantitrobenzóico; PZA, pirazinamida; R, resistente; RMP, rifampicina; S, sensível; SM, estreptomicina; TCH, hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico.

tivo, a apresentar cepa resistente às drogas anti-TB. Esta associação não se observou com a categoria de exposição ao HIV, tempo de soropositividade e tratamento anterior de TB (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Neste estudo realizado em amostras clínicas de pacientes infectados pelo HIV observou-se uma taxa de resistên-

TABELA 2
Distribuição da resistência às drogas antituberculose de cepas de *M. tuberculosis* segundo aspectos sociodemográficos

	Resistente	Sensível	OR	IC-95%	Valor de p
Sexo					
masculino	3	27	0,22	0,02-2,69	0,18
feminino	2	4			
Faixa etária (anos)					
15-24	3	9			
25-34	-	14	0,52	0,05-5,55	0,60
35-44	1	6			
45-54	-	1			
≥ 55	1	1			
Cor					
branca	3	22			
negra	2	5	0,61	0,06-6,44	0,63
parda	-	4			
Estado civil					
solteiro/viúvo/separado	3	25	0,36	0,03-4,00	0,30
casado/amasiado	2	6			
Grau de instrução					
≤ 1º completo	5	29	-	-	1,00
> 2º incompleto	-	2			

Fonte primária

TABELA 3
Distribuição da resistência às drogas anti-TB de cepas de *M. tuberculosis* segundo os aspectos clínicos relacionados à infecção pelo HIV

	Resistente	Sensível	OR	IC-95%	Valor de p
Categoria exposição					
UDI	4	16	3,75	0,32-98,9	0,35
Homo/bissexual	-	5			
Heterossexual c/ múltiplos parceiros	1	5			
Heterossexual c/ parceiro HIV+	-	5			
Tempo de soropositividade HIV (anos)					
> 4	2	10	1,40	0,13-13,16	1,00
0 - 4	3	21			
Número de internações					
> 2	4	8	11,50	0,93-316,3	0,03
≤ 2	1	23			
Tratamento anterior de tuberculose					
Não	4	20	2,20	0,18-58,5	0,64
Sim	1	11			

Fonte primária
UDI - uso de droga injetável

cia geral ao *M. tuberculosis* de 13,9%. As taxas de resistência primária e secundária foram, respectivamente, de 20% e 9,1%. Estes dados sugerem que a proporção de cepas resistentes às drogas anti-TB são mais elevadas quando comparadas com as taxas encontradas em diversos estudos do perfil de resistência do *M. tuberculosis* em pacientes não co-infectados, principalmente atendidos em centros de saúde⁽²⁾. Em nosso meio, taxas similares de resistência primária às drogas anti-TB têm sido relatadas em outros estudos que incluíram pacientes atendidos em hospitais⁽⁴⁾.

Não houve caso de resistência micobacteriana a uma droga isoladamente; a combinação de drogas que se detectou foi a de rifampicina e isoniazida. Apesar de não termos as informações sobre a evolução clínica dos pacientes, esta elevada taxa de multirresistência primária é extremamente preocupante, pois cerca de 20% dos pacientes foram, na realidade, submetidos à monoterapia com pirazinamida.

A faixa etária, cor, estado civil, escolaridade e tempo de soropositividade para o HIV foram levantados no intuito de categorizar o perfil da população em estudo, uma vez que a condição bacilar de resistência ou sensibilidade não está diretamente relacionada ao indivíduo que o porta, mas a fatores determinantes que possam levar à mutação de cepas que resultarão resistentes às drogas. Entretanto, nenhuma dessas variáveis esteve associada à ocorrência de resistência.

Observamos que 80% dos casos portadores de cepas resistentes eram indivíduos que se expuseram ao vírus pela prática de compartilhar seringas e agulhas contaminadas durante o uso de droga intravenosa. Tal dado vai ao encontro do perfil epidemiológico da AIDS no Estado de Santa Catarina, que contabiliza altas taxas de casos em decorrência do uso de drogas injetáveis.

A associação significativa do ponto de vista estatístico entre a ocorrência de multirresistência às drogas anti-TB e um número maior de internações traz-nos um alerta. "Estariam estes pacientes, virgens de tratamento, contaminando-se com bacilos resistentes em ambiente hospitalar?" Tais questionamentos poderão ser respondidos com a continuidade deste estudo, por nós iniciado, de forma periódica, a fim de observar mudanças de perfil e a proporção de cepas *clusters* através de técnicas como o *restriction fragment polymorphism*-RFLP.

O hospital recebe pacientes imunodeprimidos desde o advento da AIDS e pacientes com TB pulmonar desde sua

fundação. É conhecido por atuar em duas especialidades distintas, a infectologia e a pneumologia. Hoje a co-infecção TB-HIV/AIDS é uma realidade dessas duas especialidades, porém com peculiaridades importantes.

Embora a transmissão sexual do HIV seja no momento a mais preocupante, a realidade do Estado ainda aponta preocupações com a questão do uso de droga injetável, ou melhor, do usuário de droga injetável, cujo perfil, do ponto de vista biomédico, é o de refratariedade ou não aderência ao tratamento.

Outro fator peculiar da co-infecção é o perfil do doente de AIDS, cujo tratamento para as infecções virais e oportunistas demanda grande quantidade de medicamentos. Esses dois fatores são suficientes para a compreensão de um possível aumento da taxa de abandono de tratamento ou uso irregular das drogas. Sabe-se, ainda, que mudanças terapêuticas por efeitos adversos aos tuberculostáticos vêm ocorrendo com maior frequência em pacientes co-infectados⁽²⁾.

Finalmente, os resultados obtidos neste estudo indicam a reavaliação e/ou implantação de medidas de biossegurança num hospital de referência para o atendimento de TB e HIV/AIDS.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes participantes desta pesquisa, entusiastas com as perspectivas de melhores condições de vida.

Às equipes técnicas do Hospital Nereu Ramos, do Laboratório Central-Lacen e da Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina, que colaboraram com esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drugs resistance in tuberculosis. WHO/Tb, 1994;178:1-24.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde, Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Co-infecção TB/HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Rio de Janeiro: Guanapá, 1994.
4. Kritski AL, Lapa e Silva JR, Conde MB. Tuberculosis and HIV: renewed challenge. Mem Inst Oswaldo Cruz 1998;93:417- 421.
5. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Atlanta: Morb Mortal Wkly Rep 1993;41:1-19.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Revisão da definição nacional do caso de AIDS em adulto. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. 1992.