



COMENTÁRIO

Testes de sensibilidade à pirazinamida em todos os isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* – uma análise crítica

Pyrazinamide susceptibility testing in all isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex – a critical analysis

J. Cunha

Laboratório de Micobacteriologia do Centro de Diagnóstico Pneumológico do Porto, Administração Regional de Saúde do Norte, Porto, Portugal

O reconhecimento, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1950, do risco que constituía a tuberculose bovina para a saúde pública, levou à implementação por parte dos governos de medidas de controlo que compreendiam entre outras, a pasteurização do leite, a inspecção sanitária rigorosa das carcaças nos matadouros, o abate de bovinos com testes tuberculínicos positivos e a restrição da circulação animal a partir das explorações infectadas. Estas medidas levaram ao controlo ou mesmo à erradicação da tuberculose bovina. A tuberculose devida ao *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) é, portanto, uma zoonose ocupacional, sendo considerados como grupos de risco as comunidades rurais, os criadores e tratadores de gado, trabalhadores da indústria da carne, veterinários e funcionários dos zoológicos^{1,2}.

A infecção humana por *M. bovis* é, actualmente, considerada rara nos países desenvolvidos, sendo responsável por cerca de 1% de todos os casos de tuberculose humana^{3–7}.

A identificação laboratorial do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) possibilita o diagnóstico clínico de Tuberculose. Pertencem a este complexo, entre outras, as espécies *M. tuberculosis* e *M. bovis*. Apesar de genotipicamente muito semelhantes, o *M. bovis* é menos transmissível entre humanos e é intrinsecamente resistente à pirazinamida^{4,8,9}.

Baseando-se nesta particularidade, a Direcção Geral de Saúde (DGS) publicou recentemente a Orientação

nº 13/2010, em que recomenda a realização de testes de sensibilidade aos antibióticos (TSA) a todos os antibacilares de primeira linha (discriminando isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol e pirazinamida) em todos os isolados do complexo *M. tuberculosis* e posterior diferenciação de subespécie sempre que se encontra um isolado com resistência à pirazinamida¹⁰. É de salientar que a Circular Normativa nº 9/DT da DGS, em vigor desde o ano 2000, sobre a realização de TSA aos antibacilares de primeira linha, não especifica os fármacos¹¹.

Este antibiótico, no que concerne ao diagnóstico laboratorial, não se encontra no lote de antibacilares a serem primeiramente testados, apesar de geralmente ser usado nos esquemas terapêuticos de primeira linha¹². A execução deste teste requer alterações na metodologia laboratorial em relação aos restantes, uma vez que este fármaco é activo apenas em ambiente ácido. Este teste é realizado, em diversos laboratórios, sempre que ocorre resistência a pelo menos um dos restantes antibacilares de primeira linha.

As mais recentes recomendações internacionais, tanto da OMS como do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC), desaconselham a inclusão deste fármaco no lote dos antibacilares a serem testados rotineiramente. Ambas as organizações apontam para resultados pouco reprodutíveis e, portanto, pouco fiáveis. A OMS destaca o seu elevado custo^{12,13}.

Tendo como base o preço de venda à Administração Regional de Saúde do Norte dos reagentes em kit necessários para a execução de TSA, através de um sistema de culturas

Correio eletrónico: quimcunha@gmail.com

em meio líquido (BACTEC MGIT 960, Becton and Dickinson, Maryland, USA), foram calculados os custos unitários destas análises. O teste de sensibilidade à pirazinamida custa cerca de 45€, quase o triplo do valor de cada um dos restantes TSA de primeira linha. Para uma avaliação do custo total de um teste seria necessário adicionar o acréscimo do tempo dispendido, bem como custos com outros reagentes e material de laboratório diverso, por exemplo: meios de suspensão, álcool etílico, água bidestilada, pontas para micropipetas, seringas, agulhas, etc.

Tendo em conta a realização, devido a esta Orientação da DGS, a nível nacional, de milhares de testes de sensibilidade à pirazinamida por ano, estará devidamente justificado, o gasto acrescido de centenas de milhares de euros?

Para uma resposta negativa, além das recomendações internacionais, também contribuem estudos que referem que o rastreio do *M. bovis*, tendo como base a monorresistência à pirazinamida, apresenta um baixo valor preditivo positivo, ou que revelam a existência de estirpes de *M. bovis* com outros padrões de resistência antibacilar^{14,15}.

A Orientação n.º 13/2010 da DGS baseia-se, entre outras justificações, no aumento significativo da tuberculose bovina, no entanto, salienta igualmente que a infeção por *M. bovis* em seres humanos é, hoje em dia, praticamente restrita aos grupos de risco. Assim sendo, seria de grande interesse a aposta em novas estratégias de prevenção, tal como uma melhor comunicação entre os organismos que trabalham em saúde veterinária e em saúde humana, com o intuito da referenciação de utentes mais susceptíveis de contrair a doença. O teste de sensibilidade à pirazinamida executado em isolados provenientes de amostras destes utentes seria assim potencializado e melhorada a sua relação custo/benefício.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. World Health Organization. Expert Committee on Tuberculosis – report on the fifth edition. Geneva: WHO; 1950.

2. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis.* 1995;76:1–46.
3. Majoor CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans, the Netherlands, 1993-2007. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:457–63.
4. de la Rúa-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis.* 2006;86:77–109.
5. Ingram PR, Bremner P, Inglis TJ, Murray RJ, Cousins DV. Zoonotic tuberculosis: on the decline. *Commun Dis Intell.* 2010;34:339–41.
6. Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, Herrera L, Jiménez MS, Samper S, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:1536–41.
7. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995-2005. *Clin Infect Dis.* 2008;15:168–75.
8. David S, Portugal C, Antunes A, Cardoso A, Calado A, Barros V, et al. Molecular identification using Spoligotyping of strains from the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from the Hospital Fernando Fonseca. *Rev Port Pneumol.* 2004;10:195–204.
9. David S, Portugal C, Antunes A, Calado A, Cardoso A, Barros V, et al. Spoligotyping and pncA polymorphism: a two step scenario for *Mycobacterium bovis* diagnosis in Portugal. *Rev Port Pneumol.* 2005;11:533–56.
10. Direção Geral de Saúde. Vigilância da tuberculose zoonótica por *Mycobacterium bovis* em seres humanos. Orientação n.º 13/2010 de 7-12-2010.
11. Direção Geral de Saúde. Resistência aos antibióticos em Tuberculose. Circular Normativa n.º 9/DT de 29-05-2000.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Stockholm: ECDC; 2011.
13. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis – 4^a ed. WHO/HTM/TB/2009.422.
14. de Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, et al. Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*? *J Clin Microbiol.* 2005;43:3530–2.
15. Kubica T, Agzamova R, Wright A, Rakishev G, Rüsche-Gerdes S, Niemann S. *Mycobacterium bovis* isolates with *M. tuberculosis* specific characteristics. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:763–5.