

ARTIGO ORIGINAL

Tuberculose multirresistente – um problema ignorado em Portugal

PERES H.*, BICÓ J.**

RESUMO

O número crescente de doentes seropositivos (HIV+) com tuberculose, a forte suspeita clínica de resistências à terapêutica antibacilar e a alta taxa de mortalidade destes doentes, levaram a que o Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Curry Cabral iniciasse em 1995 o estudo sistemático da fármaco-resistência das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas em doentes seropositivos. Posteriormente o estudo foi alargado a todos os doentes em que o bacilo da tuberculose foi isolado, incluindo doentes provenientes de outros hospitais, sobretudo da área de Lisboa. Pretendeu-se avaliar a incidência de Tuberculose multirresistente particularmente em doentes seropositivos, conhecer os padrões de resistência mais frequentes e alertar para a necessidade urgente de medidas adequadas para o seu controlo, com especial ênfase para a transmissão nosocomial.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose multirresistente, SIDA, Tuberculose nosocomial

SUMMARY

In 1995 the Microbiology Department of Hospital de Curry Cabral started systematic drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* strains

* Assistente Hospitalar

** Director de Serviço

Serviço de Patologia Clínica; Laboratório de Microbiologia
Hospital de Curry Cabral

Recebido para publicação em 96.11.22

isolated in HIV seropositive patients, due to the increasing number of HIV associated tuberculosis, the clinical suspicion of drug resistance and the high mortality rate. Subsequently, the study included every patient with tuberculosis from this hospital and a few patients from other hospitals in Lisbon. The purpose of this study was to know the incidence of multidrug-resistant tuberculosis in HIV patients, the patterns of drug resistance and emphasize the urgent need for appropriate infection control measures to prevent spread of MDR-tb.

Key-words: *Mycobacterium tuberculosis*, Multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB, AIDS, Nocomial tuberculosis.

INTRODUÇÃO

Em Portugal, como em todo o mundo, a tuberculose continua a ser um dos principais problemas em termos de saúde pública.

Os dados fornecidos pela Direcção Geral de Saúde apontam para uma tendência ligeiramente decrescente da tuberculose em Portugal até 1993, com um total de 5447 casos e uma incidência de casos novos de 49,6 /100 000 H nesse ano, e já em 1994 um total de 5619 casos novos com uma incidência de 51,1/100 000 H., uma das mais altas da Europa (1).

No nosso país, e também segundo a DGS, o impacto da infecção HIV na incidência e epidemiologia da tuberculose não é evidente, apesar de um terço dos doentes com SIDA apresentarem tuberculose activa, sendo a tuberculose a infecção mais frequente nestes doentes (1).

Em relação a estudos de resistências aos antibióticos realizados no nosso país, eles têm sido pontuais e insuficientes, resultantes, provavelmente, do número reduzido de laboratórios que realizam testes de sensibilidade.

No Hospital de Curry Cabral, o número crescente de doentes com tuberculose e SIDA e as altas taxas de mortalidade destes doentes, tornavam necessário o conhecimento da sensibilidade aos tuberculostáticos de forma a estabelecer terapêuticas correctas e eficazes. Esse estudo começou a ser feito em 1995, inicialmente apenas em doentes seropositivos, e posteriormente em todos os doentes em que se isolou *Mycobac-*

terium tuberculosis, incluindo doentes provenientes de outros hospitais da área de Lisboa. Pretendeu-se assim avaliar a incidência de tuberculose resistente no nosso meio e comparar a distribuição nos dois principais grupos de doentes: imunocompetentes e imunodeprimidos (HIV+).

MATERIAL E MÉTODOS

Ao longo de um ano, entre Março de 1995 e Março de 1996, foi feito o estudo da sensibilidade aos tuberculostáticos de 140 estirpes de *M. tuberculosis*, provenientes de igual número de doentes, 120 do sexo masculino e 20 do sexo feminino, 92 HIV + e 48 HIV- ou de serologia desconhecida.

Este estudo englobou, na sua maior parte, doentes internados nos vários Serviços do H.C.C., e também doentes que recorreram às Consultas deste hospital, ao Serviço de Urgência, e em menor número, doentes internados em outros hospitais de Lisboa.

Para realização dos antibiogramas segundo o método das proporções, foi utilizado o Sistema Radiométrico Bactec (Becton Dickinson Diagn. Instr. Systems, Towson, MD, USA) e as seguintes drogas fornecidas pela casa comercial:

- Isoniazida - na concentração de 0,1 µg/ml
- Rifampicina - na concentração de 2 µg/ml
- Estreptomina - na concentração de 6 µg/ml
- Etambutol - na concentração de 7,5 µg/ml
- Pirazinamida - na concentração de 100 µg/ml

RESULTADOS OBTIDOS

Das 140 estirpes de *M. tuberculosis* estudadas, 74 (53 %) foram *sensíveis* a todas as drogas testadas, e 66 (47 %) foram *resistentes* a pelo menos uma droga; 52 destas 66 estirpes resistentes eram **multirresistentes** (37% do total) (Fig. 1).

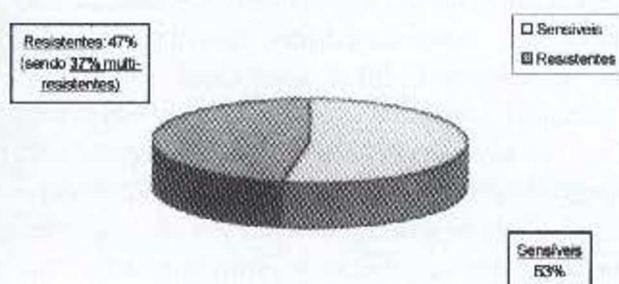


Fig. 1 – Estudo da sensibilidade aos tuberculostáticos de 140 estirpes de *M. tuberculosis*

O padrão de resistência mais frequente foi a multirresistência à **Isoniazida + Rifampicina + Estreptomicina** (em 29% das estirpes resistentes) (Quadro I).

Avaliando separadamente as duas populações, verificámos que na população HIV- ou desconhecida, de 48 doentes, 37 (77%) eram *sensíveis* e apenas 11

(23%) eram *resistentes*, sendo 5 destes 11 doentes (10% do total) *multirresistentes*.

Já na população HIV+ os valores foram significativamente diferentes: dos 92 doentes seropositivos, 37 (40%) foram *sensíveis* e 55 (60%) *resistentes*, sendo 47 destes 55 doentes (51 % do total) *multirresistentes* (Fig. 2).

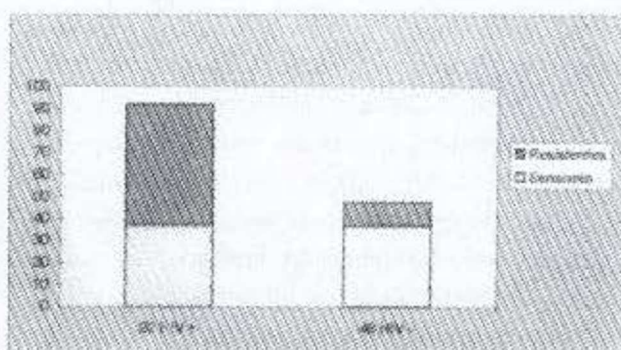


Fig. 2 – Sensibilidade aos tuberculostáticos das duas populações: HIV + HIV-

DISCUSSÃO

A resistência do *M. tuberculosis* aos tuberculostáticos surge por mutação genética espontânea dos bacilos, e selecção natural e progressiva dos bacilos mutantes resistentes durante ou após terapêuticas incorrectas. Esta forma de resistência, chamada *resistência adquirida* desenvolve-se após esquemas terapêuticos inadequados, por omissão de drogas, subdosagem, má absorção das drogas ou por não aderência à terapêutica (2,3). Estas estirpes que se tornaram resistentes podem infectar novos doentes que serão por sua vez casos de *resistência primária*, ou seja resistência em doentes que nunca foram submetidos a terapêutica antibacilar (3).

A resistência do bacilo da tuberculose aos tuberculostáticos não é um fenómeno novo. As primeiras resistências surgiram com o início da quimioterapia, na era pré-rifampicina, nos anos 50 e 60, e eram sobretudo resistências isoladas à Isoniazida ou Estreptomicina, ou mais raramente às duas drogas (2).

Quadro I

Padrões de resistência de 66 estirpes de *M. tuberculosis*

Padrões de resistência	Número de estirpes
INH	7
SM	5
INH+SM	2
INH+RIF	5
INH+RIF+SM	19
INH+RIF+PZA	12
INH+RIF+ET	1
INH+RIF+SM+PZA	1
INH+RIF+SM+ET	12
INH+RIF+SM+PZA	1
INH+RIF+SM+ET+PZA	1
TOTAL	66 *

INH:isoniazida ;SM :estreptomicina ;RIF:rifampicina ;ET:etambutol ;PZA:pirazinaimida
*correspondem a 66 doentes

Mais recentemente, já na década de 90, começaram a surgir um pouco por todo o mundo e com especial incidência nos E.U.A, resistências a vários antibacilares, associadas quase sempre à infecção HIV, por vezes sob a forma de epidemias, sobretudo em hospitais e prisões, com altas taxas de morbilidade e mortalidade (2,4,5,6).

Actualmente é considerado critério de multiresistência a resistência simultânea à *Isoniazida* e à *Rifampicina*, acompanhada ou não de resistência a outras drogas (5), critério que foi seguido no nosso estudo.

A suspeita de fármaco-resistência começa por ser clínica: os doentes apresentam muitas vezes formas disseminadas de tuberculose e persistente eliminação de bacilos na expectoração nas formas de apresentação pulmonar, não apresentando melhoria do quadro clínico. A confirmação da multiresistência é feita laboratorialmente com a realização do teste de sensibilidade, e obriga a terapêuticas prolongadas, de 18 a 24 meses, utilizando drogas de 2ª linha, sendo no entanto a mortalidade bastante elevada (2,4,5).

A Tuberculose multiresistente obriga a medidas de controlo de transmissão, tais como o isolamento dos doentes potencial ou confirmadamente infecciosos em quartos de isolamento com ventilação adequada (pressão negativa e renovação do ar), a utilização de lâmpadas ultra-violeta germicidas e o uso de máscaras; estas, entre outras medidas, têm como finalidade evitar a transmissão da tuberculose não só a doentes seropositivos, mas também a outro importante grupo de risco -os trabalhadores da saúde (7,8,9).

No estudo realizado é alarmante a resistência global detectada (47%), particularmente a multiresistência nitidamente associada à infecção HIV : 51% dos seropositivos apresentavam *Tuberc. multiresistente*, em comparação com os seronegativos ou desconhecidos-10% (Fig. 2). A multiresistência verificada laboratorialmente esteve sempre de acordo com a suspeita clínica, e apesar do conhecimento atempado do antibiograma e da instituição de terapêutica adequada, a mortalidade dos doentes foi bastante elevada. Em 35 doentes com SIDA e tuberculose multiresistente internados na Unidade de Doenças

Infecto-contagiosas do Serviço de Medicina 1 do H.C.C. incluídos neste estudo, a mortalidade foi de 80% com uma sobrevivência média de 3 meses (10).

No estudo efectuado não nos foi possível determinar qual o tipo de resistência -primária ou adquirida - de cada doente; não resistimos no entanto a afirmar que seguramente encontraríamos os dois tipos de resistência distribuídos na população estudada. Temos por um lado doentes com SIDA e tuberculose, na sua maior parte toxicodependentes, com fraca situação socioeconómica e difícil aderência à terapêutica, facilitando o aparecimento de *resistência adquirida*. Por outro lado a coexistência na mesma enfermaria de seropositivos e doentes com tuberculose, e a inexistência no nosso hospital de medidas correctas de isolamento dos doentes infecciosos, contribuem certamente para a transmissão nosocomial destas estirpes -*resistência primária*.

Foi-nos possível, no entanto, em alguns casos, confirmar a suspeita de transmissão hospitalar da tuberculose. Algumas destas estirpes de *M. tuberculosis* multiresistentes estiveram integradas num estudo epidemiológico realizado no Chester and Westminster Hospital, em Londres. Estudos de DNA-fingerprinting por RFLP (restriction fragment length polymorphism) efectuados no Laboratório de Referência do Dulwich Hospital, distribuíram 14 estirpes de *M. tuberculosis* multiresistentes provenientes de 14 doentes, em dois grupos de padrões idênticos de RFLP, sugerindo a existência de dois surtos epidémicos simultâneos no nosso hospital (11).

CONCLUSÃO

A alta taxa de resistência aos antibacilares que detectámos, particularmente a multiresistência em doentes com SIDA, foi uma constante ao longo deste estudo, assim como a alta mortalidade a ela associada.

Terão contribuído para estes valores tão elevados de resistência a inexistência de condições adequadas de controlo da tuberculose e terapêuticas fracassadas.

Sabemos que estes resultados verdadeiramente

alarmantes que obtivemos, não traduzem seguramente a realidade nacional: trata-se apenas de um estudo pontual de uma comunidade muito específica de doentes. No entanto não podemos continuar a ignorar esta situação, com todas as consequências em termos de saúde pública que ela acarreta, e o potencial reservatório de estirpes multirresistentes que se vai formando, podendo dentro de alguns anos tornar-se

uma situação incontrolável (3).

Os resultados obtidos alertam pois para a necessidade de estabelecer medidas adequadas de controlo da tuberculose que incluam, além das medidas atrás citadas, estudos epidemiológicos correctos onde eles forem necessários, e que possam atempadamente impedir a transmissão no hospital e na comunidade da tuberculose multirresistente (5,7,8,9).

BIBLIOGRAFIA

1. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. 1994. Tuberculose em Portugal
2. ISEMAN MD. Drug Therapy: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl J Med 1993; 329:784-91
3. SMALL P, SHAFFER R, HOPPEWELL P, SINGH S, MURPHY M, DESMOND E, SIERRA M, SCHOOLNIK G. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1993; 328:1137-44
4. FRIEDEN TR, STERLING T, MENDES AP, KILBUM J, MCAUTHEN G, DOOLEY S. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993; 328:521-6
5. REICHMAN LB. Multidrug-Resistant Tuberculosis: Meeting the Challenge. Hospital Practice, 1994, May 15; 85-96
6. C. PERRONE. Multiple-drug-resistant tuberculosis: current aspects in industrialized countries, and future strategies. 9th Forum in Microbiology Res. Microbiology 1993. 144,103-158
7. MENZIES D, FANNING A, YUAN L, FITZGERALD M. Tuberculosis among health care workers. N. Engl J Med; 1995, 332:92-98
8. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Facilities, 1994. Morbidity and mortality weekly report. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta.
9. PHARSON M, JEREB J, FRIEDEN T, CRAWFORD J, DAVIS B, DOOLEY S, JARVIS V. Nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Annals of Internal Medicine, 1992; 117; 3:191-6
10. MALTEZ F, PERES H, MACHADO J, PINA T, CORREIA F, ALBERTO MJ, LIMA C, MADUREIRA N, GONÇALVES LP, MORGADO A, PROENÇA R, BICO J. Multidrug resistant tuberculosis and HIV infection. 7th International Congress for Infectious Diseases. 1996
11. HANNAN M, PERES H, YATES M, BINZI D, BICÓ J, HAWKINS D, HAWKEY P, AZADIAN P. From Lisbon to London: the molecular epidemiology, investigations and infection control aspects of an outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a London teaching Hospital. 17th Annual Meeting of the European Society for Mycobacteriology. 1996