

ARTIGO ORIGINAL

Estudo da prevalência da resistência aos antibacilares

BERTA MENDES***, CARLOS GOMES**, JESUVINO HENRIQUES***, EDUARDA PESTANA***, ISABEL MIRAGAJA*, CANDIDA MATOS*, JORGE DIONÍSIO**, PAULA ROSA**, MÁRIO PÁDUA*, JAIME PINA*** E MARIA JOÃO MARQUES GOMES* * *

RESUMO

Em Portugal a incidência da Tuberculose mantém-se elevada. Por outro lado, a frequência com que a Tuberculose se desenvolve em doentes co-infectados, com VIH (vírus da imunodeficiência humana) e *Mycobacterium tuberculosis* tem aumentado, sobretudo em toxicómanos. O aumento de probabilidade de resistência aos antibacilares nestes doentes, associada à não adesão à terapêutica antibacilar, conduziu-nos a este estudo. **Objectivo:** Determinar os padrões de resistência aos antibacilares em doentes com e sem terapêutica antibacilar prévia. **Desenho do estudo:** Avaliámos os dados clínicos e epidemiológicos. Obtivemos sempre testes de sensibilidade (método de proporções críticas), para os cinco principais antibacilares, de doentes hospitalizados entre Abril de 1993 e Julho de 1995. Foi ainda determinado o VIH. **Resultados e conclusões:** A resistência a um ou mais fármacos foi alta em 17,7% dos novos casos e mais elevada em 37,5% de doentes com a terapêutica prévia. A resistência a ambas, Isoniazida e Rifampicina foi 4,3% e 23,2% respectivamente. Em termos epidemiológicos, o nível elevado de resistência à Isoniazida em doentes sem terapêutica prévia (8,5%) é significativo. Uma frequência mais elevada de resistência global foi associada com a infecção VIH (28%), alcoolismo (26,7%) e toxifilia (19,5%). Concluímos que há um

* Laboratório de Micobactérias do Hospital de Pulido Valente (Director: Dr. Mário Pádua).

** Serviço de Pneumologia 2 do Hospital de Pulido Valente (Director: Dr. Jaime Pina)

*** Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente e Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa (Directora: Profª Maria João Marques Gomes)

Recebido para publicação em 96.11.22

considerável aumento de resistência aos antibacilares em doentes submetidos a terapêutica prévia, com factores de risco ou infecção VIH provavelmente resultante da falta de adesão à terapêutica continuada. Por fim o nível elevado (8,5%) de resistência à Isoniazida nos novos casos, aconselha a prescrição inicial de 4 fármacos antibacilares no nosso Departamento.

Palavras-chave: Tuberculose. Resistências. Multirresistências.

ABSTRACT

In Portugal the incidence of tuberculosis remains rather high. Moreover, the tuberculosis co-infected patients with HIV, especially drug addicts as well as *Mycobacterium tuberculosis* have increased in frequency. The increase in probability of drug-resistant tuberculosis in these patients along with the frequent occurrence of non-compliance with antituberculosis chemotherapy prompted us to make this study. **Objective:** To determine resistance patterns to anti-tuberculosis drugs in new and previously treated patients. **Design:** We evaluated clinical and epidemiological data. The results of susceptibility tests were obtained (critical proportions method), for all the five major antimycobacterial drugs, from hospitalized between April 1993 and July 1995. Documentation about HIV infection was also obtained. **Results and conclusion:** Resistance to one or more drugs was high in 17.7% of new cases and higher in 37.5% of previously treated patients. Resistance to both Isoniazid and Rifampin was of 4.3% higher and 23.2 % respectively. In terms of epidemiological significance there is an outstandingly high level of resistance to Isoniazid, chiefly in new cases (8.5%). An higher frequency of general resistance was found associated with HIV infection (28%), alcoholism (26.7%), and drug abuse (19.5%). We conclude that there is a considerable increase in drug-resistant tuberculosis affecting previously treated patients at of contracting or already being infected with HIV, which probably results from a noncompliance with chemotherapy. Finally, the high level (8.5%) of resistance to Isoniazid in new cases, recommends the initial four drug regimen as an initial therapy in our Department.

A emergência da resistência aos antibacilares não sendo um problema novo, voltou a ser preocupante em países com elevada prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (VIH), toxicodependência e indivíduos sem abrigo. Foi sobretudo o aparecimento de estirpes multirresistentes (definida neste estudo como a resistência à Isoniazida e Rifampicina, pelo menos) que provocou alarme em países como os EUA (Snider; NEJM), onde se manifestou como uma doença rapidamente fatal.

Em Portugal, a incidência de tuberculose mantém-

-se a mais elevada nos países da União Europeia tendo sido de 49 casos por 100 000 habitantes o número de novos casos de tuberculose declarados em 1995. Quanto à infecção pelo VIH, ainda não atingiu níveis tão elevados como noutros países desenvolvidos, mas tem-se assistido a um aumento muito acentuado do número de doentes declarados ao Centro de Vigilância Epidemiológica de Doenças Transmissíveis.

Progressivamente tem vindo a ser detectado um aumento da frequência da tuberculose em indivíduos co-infectados com VIH. Sofrem de infecções oportu-

nistas 83% dos doentes declarados, sendo em 54,5% a tuberculose a patologia infecciosa associada (Paixão, T., CVEDT). Dos doentes com estas duas patologias, os toxicómanos são o grupo de risco mais frequente, seguindo-se os heterossexuais e os homossexuais e bissexuais. Sendo entre os toxicodependentes o grupo onde é elevada a falta de adesão à terapêutica continuada, fácil é apercebermo-nos estarem reunidas todas as condições para o aparecimento de resistências aos antibacilares no nosso país.

OBJECTIVO

Foi neste contexto, que decidimos proceder ao estudo da prevalência de multirresistências e o seu perfil nos doentes internados, a fim de os podermos abordar da forma mais correcta.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos um estudo transversal no Hospital de Pulido Valente que incluiu todos os doentes com tuberculose pulmonar internados nos serviços de Pneumologia 4 e 2 no período que decorreu entre Abril de 1993 e Julho de 1995.

Em cada doente foram efectuadas culturas nas amostras de expectoração ou secreções brônquicas no meio de Lowenstein-Jensen, sempre antes da introdução da terapêutica. O *Mycobacterium tuberculosis* foi identificado pelos métodos estandarizados (Kent; CDC). Foram realizados testes de sensibilidade aos antibacilares no meio de Lowenstein - Jensen, pelo método das proporções, em todas as amostras que incluíram sempre os cinco antibacilares principais (HRZES). Nos doentes com tratamento prévio foram também testados os antibacilares de segunda linha (Kanamicina, Cicloserina, Etionamida, PAS e Quinolonas).

Para além dos dados clínicos e epidemiológicos relevantes, todos os doentes foram inquiridos acerca do local de nascimento e residência. A todos foi

solicitada informação acerca da medicação prévia, se efectuada, bem como da sua duração e adesão à mesma. Foi ainda determinado o estado imune para VIH em todos os doentes.

Os resultados obtidos foram analisados tendo em mente a existência ou não de tratamento anterior, o sexo, a raça, a nacionalidade e existência de residência fixa, os comportamentos de risco e a serologia para os VIH.

RESULTADOS

No estudo foram incluídos de início 198 doentes, tendo sido excluído posteriormente um doente por nele ter sido detectado quando da identificação das estirpes, um *M. avium-intracellulare*. Dos 197 restantes, 49 pertenciam ao sexo feminino (24.9%) e 149 ao sexo masculino (75.1%), com uma média de idade de 37.2 anos. Tinham idade inferior a 25 anos 38 doentes, 111 tinham entre os 25 e 44 anos e 48 tinham idade superior ou igual a 45 anos. A maioria era da raça caucasiana 171 (86.8%) sendo os restantes 26 da raça negra (13.2 %). No que diz respeito à nacionalidade 169 (85.8%) eram portugueses e 28 (14.2%) eram estrangeiros ou imigrantes provenientes das antigas colónias portuguesas (Figura 1).

Em 56 (28%) dos doentes havia informação sobre terapêutica prévia para tuberculose e os restantes 141

Sexo	Masculino 148 (75.1%)	Feminino 49 (24.9%)
Idade	39 ± 15.1	32.1 ± 15.1
Raça	Caucasiana 171 (86.8%)	Negra 26 (13.2%)
Nacionalidade	Portuguesa 169 (85.8%)	Estrangeira 28 (14.2%)
Tratamento antibacilar anterior	Não 141 (71.6%)	Sim 56 (28.4%)

Fig. 1 - Características da população

(72%) negavam ter sido submetidos a qualquer terapêutica. Passaremos a designar os primeiros por 'Não tratados' e os segundos por 'Retratados'.

De entre todos os doentes 96 (48,7%) apresentavam desvios de comportamento, tais como alcoolismo em 60, toxicodpendência em 41, prostituição em 2 doentes, homossexualidade em 4,9 eram indigentes e 1 tinha outros comportamentos de risco. Obtivemos resultados da pesquisa de anticorpos anti-VIH1 e VIH2 em 162 dos doentes, sendo 24 seropositivos para VIH1 e 1 para o VIH2. Na Figura 2 estão representados os doentes com desvios de comportamento em função de serem ou não tratados.

	Não-tratados n=141	Retratados n=56
Alcoolismo	34 (24.1%)	26 (46.4%)
Toxifilia	27 (19.1%)	14 (25%)
Prostituição	2 (1.4%)	0
Homossexualidade	4 (2.8%)	0
Indigência	5 (3.5%)	4 (7.1%)
Outros	1 (0.7%)	0
VIH1	17 (12.1%)	7 (12.5%)
VIH2	1 (0.7%)	0

Fig. 2 - Desvios de comportamento e serologia para o VIH da população

No grupo dos não tratados tinham resistências para pelo menos 1 dos antibacilares ensaiados 25 (17,7%) doentes e entre os retratados 21 (37,5%). Na Figura 3 representamos as resistências isoladas aos principais fármacos, à associação Isoniazida e Estreptomina e às multirresistências. Na Figura 4 representamos o total de resistências individuais aos principais fármacos.

Analisámos os dados obtidos em função dos desvios de comportamento frequentes e da serologia

	Não-tratados n = 141	Retratados n = 56
Sensíveis	116 (82.3%)	35 (62.5%)
Resistentes	25 (17.7%)	21 (37.5%)
S	11 (7.8%)	3 (5.4%)
E	0	0
H	4 (2.8%)	2 (3.6%)
R	2 (1.4%)	0
H - S	2 (1.4%)	3 (5.4%)
Multirresistência	6 (4.3%)	13 (23.2%)

Fig. 3 - Padrão de resistências da população estudada

	Não-tratados n = 141	Retratados n = 56
S	16 (11.3%)	18 (32.1%)
E	2 (1.4%)	4 (7.1%)
H	12 (8.5%)	18 (32.1%)
R	8 (5.7%)	13 (23.2%)

Fig. 4 - Padrão de resistências individualizadas por fármaco da população estudada

para o VIH (Figura 5). A prevalência de resistências foi de 28% nos doentes com serologia positiva para o VIH, de 26,7% nos doentes com alcoolismo e 19,5% nos doentes com toxifilia. No que diz respeito à prevalência de resistências à associação HS, ela foi de 8%, 1,7% e 4,9% respectivamente. Finalmente tinham multirresistências 16% dos doentes seropositivos,

	Sensíveis	Resistentes		
		Total	HS	HR
VIH1/ /VIH2 n = 25	18 (72%)	7 (28%)	2 (8%)	4 (16%)
Alcoolismo n = 60	44 (73.3%)	16 (26.7%)	1 (1.7%)	7 (11.7%)
Toxifilia n = 41	33 (80.5%)	8 (19.5%)	2 (4.9%)	3 (7.3%)

Fig. 5 - Análise das resistências da população estudada em função dos desvios de comportamento e da serologia para o VIH

11,7% dos alcoólicos e 7,3% dos toxicómanos. Não encontramos diferenças significativas quanto à existência de resistências quando as analisámos em função do sexo, raça, nacionalidade e existência ou não de residência fixa.

Não foram analisadas as resistências à Pirazinamida por ter sido obtido um pequeno número de resultados.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Da análise dos nossos resultados é notório que predominaram os doentes do sexo masculino, de raça caucasiana, de idade média no grupo etário entre os 30 e os 39 anos, tal como aliás é predominante na tuberculose no nosso país. Foi considerável o número de doentes que tinham feito tratamentos anteriores, o que deverá estar em relação nalguns casos com falta de cumprimento dos mesmos ou terapêuticas instituídas incorrectamente. Reforçam estes dados, o elevado número de doentes com alcoolismo, mais acentuado

nos retratados (46,4% versus 24,1%), de toxifilia (25% vs 19,0%) e de indigentes (7,1% vs 3,5%), grupos reconhecidamente associados a uma menor adesão ao tratamento, menor índice de cura, maior índice de recaídas e de resistências.

Também o elevado número de doentes com VIH da nossa população leva à partida a supor a existência de elevada prevalência de resistências.

Quando analisamos as Figuras 3 e 4, salientamos o elevado nível de resistências encontradas nos nossos doentes, sobretudo nos doentes com tratamentos anteriores, ou seja com resistências secundárias (37,5%). O fármaco que evidenciou um maior índice de resistências quer primárias quer secundárias foi a Estreptomicina com 11,3% e 32,1% respectivamente, seguindo-se a Isoniazida, com 8,5% e 32,1%. São também de salientar a prevalência de resistências associadas à Rifampicina e Isoniazida, de 4,3% nos não tratados e de 23,2% nos retratados.

Finalmente, de notar a elevada prevalência de resistências globais nos doentes com VIH (28%), com alcoolismo (26,7%) e com toxifilia (19,5%), bem como a elevada prevalência de multiresistências nestes mesmos grupos.

Dos dados obtidos, concluímos que tal como referido na literatura, particularmente nos doentes retratados e com desvios de comportamento ou serologia positiva para o VIH, a instituição do esquema terapêutico deve ser pensado tendo presente a elevada probabilidade de estarmos perante um doente com resistências (MMWR MORB). O sexo, a raça, a nacionalidade do doente não são factores de peso nessa decisão. A elevada prevalência de resistências à Estreptomicina e a ausência de resistências ao Etambutol, deve ser tida em linha de conta quando pretendemos associar um 4º antibacilar, sendo claramente o Etambutol o fármaco mais indicado para este fim.

BIBLIOGRAFIA

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS - SIDA. A situação em Portugal a 30 de Junho de 1996.

PAIXÃO, T. Comunicação pessoal. 1996.

PESTANA, E.; SANTOS, C.; SANTIAGO, F.; FORTE, M.H.; BANHA, G.; GOMES, M.J.M. Adesão ao tratamento dos

doentes com tuberculose após a alta hospitalar. Arquivos da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória XI(5):297; 1994.

KENT TP, KUBRIKA GP. A guide for the level III laboratory. Atlanta: Centers for Disease Control, 1985.

SNIDER JR DE, ROPER WL. The new tuberculosis. New Engl J Med 1992; 326: 703-705.

MMWR MORB MORTAL WKLY REP 1993; 42 (RR-7) 1-8.