

Perfil de resistência a fármacos antituberculose em um hospital de referência do Estado de Minas Gerais

Profile of resistance to antituberculosis drugs in a reference hospital in the State of Minas

Nilma Maria José de Araújo Mendes¹, Ronaldo Rodrigues da Costa², Anna Marcella Neves Dias³, Camila Balbino Lopes⁴, Daniele Maria Knupp de Souza⁵, Marcio Roberto Silva⁶, Harleson Lopes de Mesquita⁷

DOI: 10.5935/2238-3182.20140072

RESUMO

A tuberculose é uma patologia grave, infecciosa e transmissível de grande relevância para a saúde pública mundial. A capacidade de adquirir resistência aos antimicrobianos de escolha para a terapêutica tem dificultado o tratamento de pacientes tuberculosos. O objetivo do presente estudo foi verificar em um hospital de referência de Juiz de Fora, Minas Gerais, o perfil de resistência das micobactérias isoladas de pacientes com tuberculose a partir da modificação do esquema terapêutico de 2009. Foi realizada uma análise retrospectiva em 45 culturas positivas de pacientes com tuberculose pulmonar e com teste de sensibilidade no período de janeiro de 2012 a maio de 2014. Das 45 culturas identificadas como *M. tuberculosis*: 30 (67%) foram sensíveis a todos os fármacos testados (estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida). As monorresistentes corresponderam a 3 (7%), com resistência a: estreptomicina (2,33%), isoniazida (2,33%) e rifampicina (2,33%). As que apresentaram multirresistência corresponderam a 10 casos (22%), com resistência a: isoniazida + rifampicina (13,2%), isoniazida + rifampicina + estreptomicina (2,2%), isoniazida + rifampicina + etambutol (4,4%), isoniazida + rifampicina + etambutol + estreptomicina (2,2%). Por fim, as polirresistências corresponderam a 2 (4%), com resistência a isoniazida + estreptomicina. Os resultados apresentados demonstraram que 33% das amostras apresentaram algum tipo de resistência ao tratamento, com predomínio de multirresistência. Nesses casos houve evidente prolongamento de tratamento gerando maiores custos e toxicidade. Verifica-se a importância do teste de sensibilidade aos antimicrobianos para definir melhor o esquema para cada caso e observar a adesão ao tratamento a fim de diminuir as resistências.

Palavras-chave: Tuberculose; Antituberculosos; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.

ABSTRACT

*Tuberculosis is a serious, infectious and transmissible disease of great relevance to global public health. The ability to acquire resistance to antimicrobials of choice for therapy has hampered the treatment of TB patients. The aim of this study was to verify in a referral hospital in Juiz de Fora, Minas Gerais, the resistance profile of mycobacteria isolated from patients with tuberculosis from the modification of the treatment regimen 2009. A retrospective analysis was performed on 45 positive cultures from patients with pulmonary tuberculosis and susceptibility testing from January 2012 to May 2014. Of the 45 positive cultures from were identified *M. tuberculosis*: 30 (67%) were sensitive to all drugs tested (streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide). The monoresistente 3 (7%), with resistance to: streptomycin (2.33%), isoniazid (2.33%) and rifampicin (2.33%). The that presented multidrug resistance accounted for 10 cases (22%), with resistance: isoniazid + rifampicin (13.2%), rifampicin + isoniazid + streptomycin (2.2%), rifampicin + isoniazid + ethambutol (4.4%), isoniazid + rifampicin + streptomycin + ethambutol (2.2%). Finally, the matched polirresistências 2 (4%) with resistance:*

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC. Juiz de Fora, MG – Brasil.

² Farmacêutico-bioquímico. Hospital Regional João Penido da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais-FHEMIG, Hospital Universitário – HU da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Juiz de Fora, MG – Brasil.

³ Fonoaudióloga, Mestre. Diretora da FACISA, UNIPAC-JF. Juiz de Fora, MG – Brasil.

⁴ Farmacêutica. Residente no Hospital Universitário/HU/UFJF. Juiz de Fora, MG – Brasil.

⁵ Farmacêutica-Bioquímica. Mestre. Hospital Regional João Penido/FHEMIG. Juiz de Fora, MG – Brasil.

⁶ Médico Veterinário. Doutor Embrapa Gado de Leite Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG – Brasil.

⁷ Farmacêutico-bioquímico. Mestre. Professor do Curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC. Juiz de Fora, MG – Brasil.

Instituição:

Trabalho realizado no Hospital Regional João Penido/FHEMIG Juiz de Fora, MG – Brasil

Autor correspondente:

Ronaldo Rodrigues da Costa.

E-mail: gustavinisc@yahoo.com.br

estreptomycin+ isoniazid. The results presented demonstrated that 33% of the samples showed any resistance to treatment, with a prevalence of multidrug resistance. In these cases there is clear prolongation of treatment leading to higher costs and toxicity. There is the importance of antimicrobial susceptibility test to better define the schema for each case and observe adherence to treatment in order to reduce the resistances.

Key words: Tuberculosis; Antitubercular Agents; Mycobacterium tuberculosis; Tuberculosis Resistant to Multiple Drugs.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma patologia grave, infecciosa e transmissível de grande relevância para a saúde pública mundial. A doença é causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (BK) e pode atingir qualquer órgão; sendo mais frequente em pulmões, gânglios linfáticos, pleura, laringe, rins, cérebro e ossos.¹

No Brasil, em 2013 foram registrados 71.123 casos novos de tuberculose, demonstrando diminuição de 20,3% em relação ao ano de 2003. Mesmo com a diminuição da doença tuberculose no Brasil, ainda é considerada a 4ª maior causa de mortes, e 1ª em pacientes imunodeprimidos.²

A capacidade de adquirir resistência por cepas causadoras de tuberculose (TB) são devido ao uso incorreto de medicamentos, abandono ao tratamento e mutações. Isto têm se mostrado o grande desafio para saúde pública brasileira e mundial. Pacientes portadores dessas cepas multirresistentes possuem prognóstico de cura diminuído, estão sujeitos a processos de intoxicação medicamentosa e apresentam elevação de custos para serviços de saúde em até 700 vezes.³⁻⁵

Devido ao crescente problema de aquisição de resistência, após o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB o esquema básico de tratamento para TB, Rifampicina (R), Isoniazida (H) e Pirazinamida (Z) foi modificado a partir de 2009 com a inclusão do Etambutol (E).⁶ O novo esquema básico de tratamento é indicado para casos novos e retratamento de pacientes com mais de dez anos de idade e para todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefálica). Utilizam-se na fase intensiva (2RHZE) e fase de manutenção (4RH), observando que a unidade/dose de acordo com peso.⁷ A combinação fixa de quatro comprimidos em um visa facilitar a adesão ao tratamento pelo paciente, diminuindo o risco de esquecimento ou abandono ao tratamento.⁸

Diante da relevância de resistência de cepas de micobactérias a fármacos antituberculose, o presente trabalho teve como objetivo verificar, em um hospital referência de Juiz de Fora Minas Gerais, o perfil de resistência das micobactérias isoladas de pacientes com TB a partir da modificação do esquema terapêutico de 2009.

METODOLOGIA

Foi realizada uma análise retrospectiva de laudos e prontuários de pacientes com tuberculose pulmonar no laboratório de análise clínicas, atendidos no Hospital Referência de Juiz de Fora, no período de janeiro de 2012 a maio de 2014. Os dados de identificação da espécie e teste de sensibilidade aos antimicrobianos foram obtidos na FUNED (Fundação Ezequiel Dias), para onde essas cepas foram encaminhadas assim que isoladas. Os fármacos testados foram estreptomycin (S), isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) e pirazinamida (Z).

Como critério de inclusão foram incluídos dados de todos os pacientes com tuberculose pulmonar confirmada por cultura positiva no laboratório do Hospital Referência de Juiz de Fora e que possuíam teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Foram excluídos pacientes que não tiveram resultado de cultura ou resultado de teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

Foram observados os seguintes dados: sexo, identificação da cultura e antimicrobianos testados.

As análises estatísticas e tabulação foram realizadas no aplicativo Microsoft Excel versão 8.0, para estabelecimento de resistência aos fármacos antimicrobianos no tratamento pulmonar e plotar um gráfico para comparar as resistências. Os resultados foram interpretados de acordo com recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS): Monorresistência (resistência apenas a um fármaco); Multirresistência (resistência simultânea pelo menos a rifampicina e a isoniazida); Polirresistência (resistência a dois ou mais fármacos, exceto associação do anterior) e Resistência extensiva (resistência a rifampicina e isoniazida e simultânea fluoroquinolona e um injetável de segunda linha).

Por ser uma pesquisa de caráter retrospectivo, em revisões de prontuários, sem citar qualquer referência dos pacientes, os autores se comprometeram a resguardar a confiabilidade, sigilo e proteção da imagem dos mesmos.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FHEMIG, parecer número: 732.595 e parecer técnico da GEP da FHEMIG número: 061b/2014.

RESULTADOS

Foram encaminhados a FUNED no período de janeiro de 2012 a maio de 2014, o total de 45 culturas positivas de pacientes com tuberculose pulmonar, para identificação espécie e teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA). Destas 45 amostras, todas foram identificadas como *M. tuberculosis*. Abaixo as Tabelas 1 e a Figura 1 se referem ao TSA:

Tabela 1 - Resultados de teste sensibilidade a fármacos

	Nº de casos	%
Sensível a todos	30	67,00
Monorresistência		
Isoniazida	1	2,33
Rifampicina	1	2,33
Estreptomicina	1	2,33
Multirresistência		
Isoniazida + Rifampicina	6	13,20
Isoniazida + Rifampicina + Estreptomicina	1	2,20
Isoniazida + Rifampicina + Etambutol	2	4,40
Isoniazida + Rifampicina + Etambutol + Estreptomicina	1	2,20
Polirresistência		
Isoniazida + Estreptomicina	2	4,00
Total	45	100,00

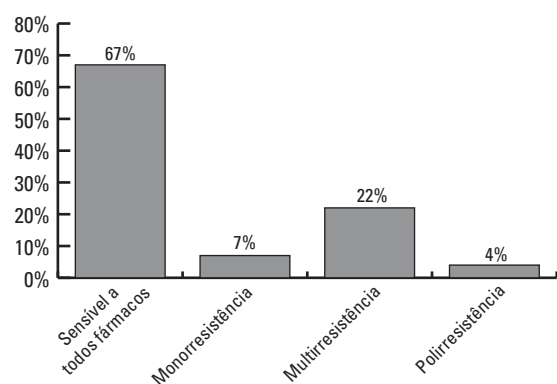


Figura 1 - Padrão de resistência a fármacos antimicrobianos do Hospital Referência de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Das 45 cepas de *M. tuberculosis*, 30 (67%) foram sensíveis a todos os fármacos (estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida); 3 (7%) monorresistente, com resistência de (2,33%) a estreptomicina, isoniazida e rifampicina. As multirresistência corresponderam a 10 (22%) dos casos, com

resistência a: Isoniazida + rifampicina a 6 (13,2%), isoniazida + rifampicina + estreptomicina a 1 (2,2%), isoniazida + rifampicina + etambutol a 2 (4,4%), isoniazida + rifampicina + etambutol + estreptomicina a 1 (2,2%). As polirresistência corresponderam a 2 (4%) dos casos, resistentes a isoniazida + estreptomicina.

Do total de 45 pacientes, foram observados 32 (71,2%) do sexo masculino, sendo que 20 (44,5%) foram sensíveis a todos os fármacos e 12 (26,7%) foram resistentes.

Do total de 45 pacientes, foram observados 13 (28,8%) do sexo feminino, sendo que 10 (22,2%) foram sensíveis a todos os fármacos e 3 (6,6%) foram resistentes.

DISCUSSÃO

Um estudo epidemiológico descritivo com levantamentos de dados relativos à tuberculose no Estado de Minas Gerais no período de 2002 a 2009 demonstrou predominância no sexo masculino (67% de um total de 47.285 casos).⁹ Apesar do número de isolados no trabalho atual serem significativamente menor, a proporção encontrada de casos masculinos é semelhante ao estudo anterior (71,2% em 45 casos). Verificando-se que, tanto para cepas resistentes e casos de tuberculose, o sexo masculino é predominante.

O predomínio masculino também é demonstrado em outros trabalhos com proporção semelhante aos anteriores. Dados do Hospital Eduardo de Menezes de Belo Horizonte do Estado de Minas Gerais mostraram 66,7% de casos masculinos em 48 casos.¹⁰ Em um estudo epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo, o predomínio masculino também se mostra evidente (70,2% em um total de 57 casos).¹¹

Os resultados de TSA encontrados nas 45 culturas investigadas, apresentaram perfil de resistência, semelhantes aos encontrados em outros estudos, realizados em hospitais brasileiros. Pode ser citado um estudo do Instituto Adolfo Lutz (IAL) Santo André. Em um total de 35 casos, 8 corresponderam a multirresistências (23%), sendo a metade destes associados a isoniazida e rifampicina.¹² Semelhante ao estudo houve maior índice de multirresistência com associação isoniazida e rifampicina, mas os índices de monorresistências e os outros padrões foram menores em relação ao presente estudo. Verificou-se que, as multirresistências com associação isoniazida e rifampicina são mais frequentes e tem aumentado em relação aos outros padrões de resistências.

Em outro estudo, no Hospital Eduardo de Menezes, Centro de referência de tratamento de doenças infecciosas e transmissíveis do Estado de Minas Gerais, também encontrou índice de resistência com associação de rifampicina e isoniazida, semelhantes ao nosso estudo¹⁰, porém com índice de multirresistência com associação de isoniazida e rifampicina, menor. Nota-se que associação isoniazida e rifampicina é mais frequente em relação a outras associações de multirresistência.

Em outro estudo de perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo, também encontrou resistência com associação de isoniazida e rifampicina de 57 casos em 979 do total.¹¹ O número de casos de multirresistência com associação de isoniazida e rifampicina foi maior, em relação ao nosso estudo. Isto justifica a mudança do esquema para tratamento da tuberculose no Brasil e no mundo, devido à preocupação com maiores índices casos de resistências ao antigo esquema de tratamento.

CONCLUSÃO

Mesmo com a diminuição de casos de tuberculose, os resultados apresentados demonstraram que as resistências aos fármacos vem aumentando, principalmente, a multirresistência e tendo incidência predominante no sexo masculino. Embora o número de casos de multirresistência seja pouco, é preocupante, pois o diagnóstico de tuberculose multirresistente não só diminui as probabilidades de cura, como também aumenta o tempo do tratamento e sua toxicidade e seu custo eleva-se em comparação com esquemas usados na tuberculose sensível aos fármacos.

A mudança no esquema básico de tratamento a partir 2009 foi importante, mas não terá resultados, se não houver adesão de tratamento corretamente e diretamente observado com equipe multiprofissional e mais recursos e estratégias governamentais.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: Uma proposta de integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2002.
2. Brasil. Ministério da Saúde. SUS começa a oferecer teste rápido para tuberculose. [Citado em 2014 mar 25]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/sus-comeca-a-oferecer-teste-rapido-para-tuberculose>.
3. Santos LC, Bousquet HM, Pereira AM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis AA. High prevalence of resistance in new tuberculosis cases of Midwestern Brazil. *Infect Genet Evol*. 2010 Jul; 10(7):1052-5.
4. Alvarez TA, Rodrigues MP, Viegas CAA. Prevalência de *Mycobacterium tuberculosis* resistente em pacientes sob tratamento parcialmente intermitente ou sob tratamento diário. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(6):555-60.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendação do controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. São Paulo. Secretaria do Estado de Saúde. Mudanças no Tratamento da Tuberculose. *Rev Saúde Pública*. 2010 Fev; 44(1):197-9.
9. Augusto CJ, Carvalho WS, Goncalves AD, Ceccato MGB, Miranda SS. Características da tuberculose no Estado de Minas Gerais entre 2002 e 2009. *J Bras Pneumol*. 2013 Jun; 39(3):357-64.
10. Souza MB, Antunes CME, Garcia GF. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(5):1-10.
11. Vieira RCA, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel ELN. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. *Ver Bras Epidemiol*. 2007; 10(1):56-65.
12. Paschualinoto AL, Silva RRF, Carmo AMS. Padrões de Resistência a Fármacos em Pacientes com Tuberculose Pulmonar IAL Santo André. *Rev Bras Ciências Saúde*. 2012; 10(31):67-70.