

Perfil de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de Mato Grosso do Sul, 2000–2006*

Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000–2006

Marli Marques, Eunice Atsuko Totumi Cunha,
Antonio Ruffino-Netto, Sonia Maria de Oliveira Andrade

Resumo

Objetivo: Determinar o perfil de resistência a drogas de *Mycobacterium tuberculosis* no estado de Mato Grosso do Sul no período entre 2000 e 2006. **Métodos:** Estudo descritivo de casos notificados de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, com cultura positiva para *M. tuberculosis* e testes de sensibilidade a rifampicina, isoniazida, estreptomicina e etambutol. Para as culturas, utilizaram-se os meios sólidos Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, assim como um sistema automatizado com meio líquido; para os testes de sensibilidade, o método das proporções. **Resultados:** De 783 casos, 69,7% eram de pacientes masculinos, na faixa etária de 20–49 anos (70%), com forma pulmonar (94,4%) e sorologia positiva para HIV (8,6%); 645 (82,4%) eram casos novos, e 138 (17,6%) eram casos tratados. Identificou-se qualquer resistência em 143 casos (18,3%). A taxa de resistência primária (RP) foi, respectivamente, 8,1%, 1,6%, 2,8% e 12,4%, para monorresistência, multirresistência (MR), outros padrões de associação de drogas e qualquer resistência, ao passo que a taxa de resistência adquirida (RA) foi, respectivamente, 14,5%, 20,3%, 10,9% e 45,7%, e a taxa de resistência combinada (RC) foi, respectivamente, 9,2%, 4,9%, 4,2% e 18,3%. A estreptomicina foi a droga mais comum na RP (3,4%), e a isoniazida foi a mais comum na RA e RC (7,2% e 3,7%, respectivamente). **Conclusões:** Os níveis de resistência são elevados, prejudicando o controle da tuberculose em Mato Grosso do Sul. A MR adquirida, 12,7 vezes superior à MR primária, evidencia o uso prévio de medicamentos como indicativo de resistência. Os níveis refletem a fragilidade da atenção ao doente, mostrando a importância do tratamento diretamente observado, assim como das culturas e testes de sensibilidade para o diagnóstico precoce da resistência.

Descritores: Tuberculose; Resistência a múltiplos medicamentos; *Mycobacterium tuberculosis*.

Abstract

Objective: To determine the drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, between 2000 and 2006. **Methods:** Descriptive study of reported tuberculosis cases in the Brazilian Case Registry Database. We included only those cases in which *M. tuberculosis* culture was positive and sensitivity to drugs (rifampicin, isoniazid, streptomycin and ethambutol) was tested. Löwenstein-Jensen and Ogawa-Kudoh solid media were used for cultures, as was an automated liquid medium system. Sensitivity tests were based on the proportion method. **Results:** Among the 783 cases evaluated, males predominated (69.7%), as did patients in the 20–49 year age bracket (70%), a diagnosis of pulmonary tuberculosis (94.4%) and positive HIV serology (8.6%); 645 (82.4%) were new cases, and 138 (17.6%) had previously been treated. Resistance to at least one drug was found in 143 cases (18.3%). The primary resistance (PR) rate was, respectively, 8.1%, 1.6%, 2.8% and 12.4%, for monoresistance, multidrug resistance (MDR), other patterns of resistance and resistance to at least one drug, whereas the acquired resistance (AR) rate was 14.5%, 20.3%, 10.9% and 45.7%, respectively, and the combined resistance (CR) rate was 9.2%, 4.9%, 4.2% and 18.3%, respectively. In PR, streptomycin was the most common drug, whereas isoniazid was the most common in AR and CR (7.2% and 3.7%, respectively). **Conclusions:** These high levels of resistance undermine the efforts for tuberculosis control in Mato Grosso do Sul. Acquired MDR was 12.7 times more common than was primary MDR, demonstrating that the previous use of drug therapy is an indicator of resistance. These levels reflect the poor quality of the health care provided to these patients, showing the importance of using the directly observed treatment, short course strategy, as well as the need to perform cultures and sensitivity tests for the early diagnosis of drug resistance.

Keywords: Tuberculosis; Drug resistance, multiple; *Mycobacterium tuberculosis*.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

Endereço para correspondência: Marli Marques. Rua Ortósia, 170, Coopharádio, CEP 79052-160, Campo Grande, MS, Brasil.

Tel 55 67 3387-3671. E mail: marli.marques2008@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 30/1/2009. Aprovado, após revisão, em 25/11/2009.

Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa grave, mas curável em praticamente a totalidade dos casos novos, desde que obedecidos os princípios da quimioterapia. A associação medicamentosa adequada, a dosagem correta, seu uso por tempo suficiente e a adesão ao tratamento são os meios para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas.⁽¹⁾ Até a década de 80, o número de casos da doença estava em declínio em todo o mundo. O recrudescimento verificado na década de 90 se deveu a fatores estruturais e demográficos, como também à infecção pelo HIV.⁽²⁻⁴⁾

A resistência aos medicamentos deve-se à amplificação, induzida pelo homem, do fenômeno natural das mutações espontâneas no bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.⁽⁵⁾ A seleção de mutantes é facilitada pela rápida multiplicação, no interior de cavidades pulmonares, dos bacilos – até a ordem de 10^8 a 10^9 – devido à alta oxigenação local e à proteção desses microrganismos por paredes espessas que impedem a presença das drogas em concentrações inibitórias adequadas.⁽⁶⁾ Na concomitância de tratamentos inadequados, tais condições tornam esse ambiente propício para o desenvolvimento de tuberculose multirresistente (TBMR).⁽¹⁾

No Brasil, considera-se multirresistente o bacilo que apresenta resistência in vitro à rifampicina, à isoniazida e a uma terceira droga dos esquemas padronizados. O critério internacional, adotado neste estudo, considera como multirresistência a resistência in vitro à rifampicina e à isoniazida simultaneamente.^(1,7)

O aumento da frequência de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a drogas ocorrido nos EUA e na Europa em portadores de HIV voltou a despertar o interesse da comunidade científica internacional.⁽⁸⁾ A repercussão das publicações sobre essas epidemias levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a manifestar seu apoio, declarando a tuberculose como uma “emergência global”, e a iniciar, em 1994, o Projeto Global de Vigilância à Resistência às Drogas Antituberculose, com o propósito de conhecer a prevalência da TBMR combinada (primária + adquirida),⁽⁷⁾ o que possibilitou a identificação de seis regiões críticas.

Na pesquisa de 1994-97 empreendida pela OMS, constataram-se no Brasil prevalências de 0,9% de TBMR primária e de 1,3% de TBMR

combinada, essa última inferior à média mundial de 2,2%, achado esse que não enquadra o país entre as áreas críticas.⁽⁷⁾ No entanto, em um estudo realizado por Becerra et al.,⁽⁹⁾ no qual se acrescentaram aos indicadores do Projeto Global da OMS as estimativas anuais do número absoluto de casos esperados de TBMR e da incidência de TBMR por 100 000 habitantes, o Brasil se configurou como uma área com necessidade de intervenção para que a disseminação da TBMR seja detida.⁽⁹⁾

A presença de resistência às drogas é um problema crescente em quase todo o mundo.⁽¹⁰⁾ Dados do 4º Relatório Global da OMS, referente a 2002-2007, revelam que a Europa central e ocidental lidera nas proporções de resistência a qualquer droga, como também na multirresistência, seguida pelos países africanos e pelas Américas.⁽¹¹⁾

O conhecimento da resistência inicial às drogas é dificultado na ausência de testes de sensibilidade nos casos diagnosticados, aumentando a possibilidade de tratamentos inadequados, com decorrente aumento no tempo de disseminação de bacilos multirresistentes na comunidade.^(1,12,13)

Embora o Laboratório Central de Saúde Pública do Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) processe culturas para a detecção de *M. tuberculosis* e realize testes de sensibilidade às drogas desde 1995, os níveis de resistência eram desconhecidos. O propósito deste estudo foi conhecer, a partir dos resultados laboratoriais de rotina do LACEN-MS, o perfil de resistência das cepas de *M. tuberculosis* entre os casos notificados no estado, no período entre 2000 e 2006, como parte das ações que avaliam a efetividade do Programa Estadual de Controle da Tuberculose.

Métodos

Os casos foram selecionados com base nas notificações de casos de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006, perfazendo um total de 6.810 casos notificados, dentre os quais 5.845 eram casos novos, e 963 eram casos tratados. Desse total, 783 apresentavam culturas positivas para *M. tuberculosis* que foram submetidas a testes de sensibilidade, processados a partir de amostras de escarro, liquor, secreções, urina, sangue,

Tabela 1 – Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, segundo história de tratamento de tuberculose, Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

Perfil/ ano	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Casos novos	30	81,1	36	80,0	56	69,1	80	81,6	114	78,1	175	85,4	154	90,1	645	82,5
Casos tratados	7	18,9	9	20,0	25	30,9	18	18,4	32	21,9	30	14,6	17	9,9	138	17,6
Total	37	100,0	45	100,0	81	100,0	98	100,0	146	100,0	205	100,0	171	100,0	783	100,0

etc., de indivíduos residentes em Mato Grosso do Sul. Foram utilizados os meios sólidos de cultura Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, assim como um sistema automatizado a partir de culturas líquidas (BACTEC MGIT 960/BD; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). Os testes de sensibilidades a rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina foram realizados pelo método das proporções,⁽⁶⁾ com a supervisão do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.

Foram excluídos os casos com diagnóstico de micobactérias não tuberculosas e pacientes não residentes em Mato Grosso do Sul.

Os casos foram classificados considerando-se a história de tratamento anterior e o período de uso de medicamento tuberculostático. Classificaram-se como ‘casos novos’ aqueles inscritos no SINAN nas categorias ‘caso novo’ ou ‘não sabe’ e cujos materiais para cultura foram coletados antes de transcorrerem 30 dias do início do tratamento, sem que se encontrasse outro registro no banco de dados do SINAN nos 5 anos que precederam à data da notificação. Como ‘casos tratados’, consideraram-se aqueles inscritos no SINAN nas categorias ‘reingresso após abandono’ ou ‘recidiva’, além daqueles nos quais, independentemente da classificação operacional inicial, estivessem sendo utilizadas drogas para tuberculose por 30 dias ou mais.

Para a avaliação da resistência, os casos foram classificados, de acordo com os critérios da OMS, em tuberculose resistente, com resistência a uma ou mais drogas; e TBMR, com resistência simultânea pelo menos à rifampicina e à isoniazida. Quanto ao perfil, definiu-se como resistência primária (RP) aquela desenvolvida a uma ou mais drogas em pacientes que usaram drogas para tuberculose por menos de 30 dias, e definiu-se como resistência adquirida (RA) aquela desenvolvida a uma ou mais drogas em pacientes submetidos a tratamento de tuberculose por 30 dias ou mais. A resistência

combinada (RC) refere-se ao total de casos com presença de resistência, independente da história de tratamento da doença.

Os casos foram também avaliados quanto ao registro da sorologia para HIV no SINAN, sendo considerados testados os casos com resultado positivo ou negativo.

Para a tabulação e a análise dos dados, utilizou-se o programa Microsoft Excel, versão 7.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (protocolo 1.347).

Resultados

A população estudada de 783 casos foi predominantemente masculina (69,7%), sendo a diferença entre sexos estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Na distribuição por faixa etária, 70% pertenciam ao grupo de 20-49 anos, dos quais 94,4% apresentavam a forma pulmonar da doença. A sorologia para HIV, registrada em 456 casos (58,2%), foi positiva em 67 da população estudada (8,6%).

Dos 783 casos, 645 (82,4%) eram novos e 138 (17,6%) já haviam sido tratados para tuber-

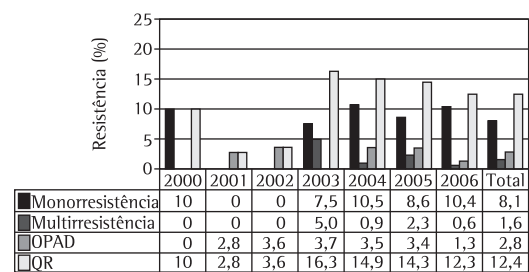


Figura 1 – Distribuição anual da resistência primária de *Mycobacterium tuberculosis* em relação aos níveis de resistência – monorresistência, multirresistência, outros padrões de associação de drogas (OPAD) e qualquer resistência (QR) – Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

Tabela 2 - Distribuição anual dos percentuais de resistência primária, resistência adquirida e resistência combinada, por droga isolada, Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

Tipos de resistência	Ano							Total	IC95%
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006		
Resistência primária									
Isoniazida	10,0	-	-	2,5	1,8	2,3	5,2	2,9	2,33-3,47
Rifampicina	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Estreptomicina	-	-	-	3,7	6,1	2,9	4,5	3,4	2,14-4,66
Etambutol	-	-	-	1,2	2,6	3,4	0,6	1,7	0,80-2,60
Resistência adquirida									
Isoniazida	-	11,1	12,0	11,1	6,3	3,3	5,9	7,2	5,39-9,01
Rifampicina	14,3	11,1	-	-	-	3,3	-	2,2	1,18-3,22
Estreptomicina	-	11,1	-	-	3,1	6,7	5,9	3,6	2,44-4,76
Etambutol	-	-	-	-	-	6,7	-	1,4	0,58-2,22
Resistência combinada									
Isoniazida	8,1	2,2	3,7	4,1	2,7	2,4	5,3	3,7	2,38-5,02
Rifampicina	2,7	2,2	-	-	-	0,5	-	0,4	0,0-0,84
Estreptomicina	-	2,2	-	3,1	5,5	3,4	4,7	3,4	2,14-4,66
Etambutol	-	-	-	1,0	2,5	3,9	0,6	1,7	0,80-2,60

culose. Na maioria dos anos, os casos novos superaram em 80% os investigados, exceto em 2002 e 2004, cujo percentual foi de 70%. Os 138 casos tratados representaram 30,9% dos investigados em 2002 e 9,9% em 2006, mantendo-se abaixo dos 15% encontrados nos dois últimos anos do estudo (Tabela 1). Constatou-se resistência a pelo menos uma droga em 143 casos (18,3%). Entre esses, o material examinado de 140 casos (97,9%) tratava-se de escarro ou de lavado broncoalveolar.

Os quatro níveis de RP – monorresistência, multirresistência, outros padrões de associação de drogas (OPAD) e qualquer resistência (QR) – estão apresentados na Figura 1. Em relação à multirresistência, as combinações de drogas mais frequentes foram rifampicina + isoniazida e a associação dessas à estreptomicina. Em relação a OPAD, a maior resistência verificada foi à combinação isoniazida + estreptomicina.

Em 5 dos 7 anos estudados (Tabela 2), houve presença de monorresistência primária a estreptomicina (3,4%), isoniazida (2,9%) e etambutol (1,7%).

Os quatro níveis de RA, iguais àqueles de RP, estão descritos na Figura 2. Em relação à multirresistência, as duas principais associações de drogas foram rifampicina + isoniazida e a associação dessas à estreptomicina, respondendo por 71,4% da multirresistência. Houve um crescimento progressivo no grupo OPAD até 2003, com redução nos anos posteriores, chegando-se

à ausência de registros em 2006. A associação de drogas com maior RA foi a isoniazida + estreptomicina + etambutol.

A monorresistência adquirida para isoniazida, rifampicina e estreptomicina (Tabela 2), presente entre os 4 primeiros anos, superou 10%, caindo em torno de 50% nos anos seguintes. Os níveis de monorresistência foram de 1,4% para etambutol, 2,2% para rifampicina, 3,6% para estreptomicina e 7,2% para isoniazida.

Os quatro níveis de RC, iguais àqueles de RP e RA, estão apresentados na Figura 3. Em relação à multirresistência, as principais associações de drogas foram rifampicina + isoniazida e a associação dessas à estreptomicina, que, somadas, responderam por 73,8% dos casos. Em

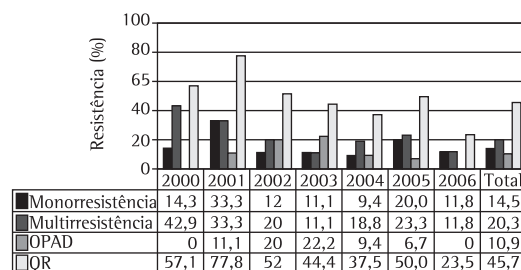


Figura 2 - Distribuição anual da resistência adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* em relação aos níveis de resistência – monorresistência, multirresistência, outros padrões de associação de drogas (OPAD) e qualquer resistência (QR) – Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

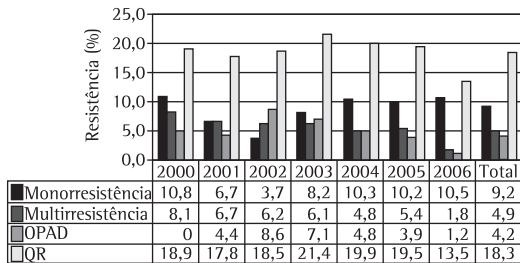


Figura 3 – Distribuição anual da resistência combinada de *Mycobacterium tuberculosis* em relação aos níveis de resistência – monorresistência, multirresistência, outros padrões de associação de drogas (OPAD) e qualquer resistência (QR) – Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

relação a OPAD, a combinação mais frequente foi a que incluía isoniazida + estreptomicina, representando 57,6% dos casos.

A monorresistência combinada destaca a rifampicina com percentuais menores e a isoniazida com percentuais maiores; essa última, apesar de estar presente em todos os anos do estudo, apresentou níveis decrescentes (Tabela 2).

Discussão

A demanda laboratorial aumentou a partir de 2002, devido à implementação de ações de controle da tuberculose em 26 municípios, ampliando o número de casos sintomáticos respiratórios examinados, o que gerou um incremento importante na investigação da resistência entre casos novos.

A presença de RP a uma ou mais drogas usadas no tratamento da tuberculose, desde o início do tratamento, pode ocorrer por um mecanismo natural, decorrente de mutações genéticas e pode existir antes mesmo da exposição às drogas.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, a RP para drogas isoladas mostrou ausência de resistência à rifampicina, diferente da situação mundial, em que essa droga ocupa o terceiro lugar. Mesmo na Europa central e ocidental, onde o nível de resistência é menor, a resistência à rifampicina alcança 1,1%.⁽¹¹⁾ Diferentes padrões de resistência podem estar relacionados com a ocorrência simultânea da infecção por tuberculose e pelo HIV, sendo essa última a mais significativa e decisiva no risco de adoecimento, seja por reativação endógena ou por infecção exógena,⁽¹⁵⁾ cujo impacto na resistência ainda não está determinado com precisão.⁽¹⁾ No presente estudo, a resistência mais

elevada foi aquela à estreptomicina, achado este semelhante ao mundial,⁽¹¹⁾ provavelmente indicando, no Brasil, a ocorrência de reativação endógena por cepas anteriores aos anos da década de 80, visto que a estreptomicina não é utilizada em casos novos.⁽¹⁶⁾

Quanto aos níveis de resistência, os percentuais de monorresistência se mantiveram ao longo do estudo, sendo detectada a presença de multirresistência a partir de 2003 e de OPAD a partir de 2001, com crescimento até 2003, provavelmente em decorrência da maior investigação de casos sintomáticos respiratórios. Os menores níveis nos anos iniciais decorrem do perfil dos investigados, predominando aqueles com história de tratamento, em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde. A partir de 2003, as taxas de multirresistência e de OPAD decresceram. Essas variações determinaram o comportamento das oscilações nas taxas de QR, que cresceram até 2003 e declinaram nos três anos seguintes, alcançando, no período de estudo, 12,4%. Esses níveis são menores que a média mundial (17,0%) e são próximos aos verificados na África (11,4%).⁽¹¹⁾

Houve registros de multirresistência primária nos últimos 4 anos do estudo, com percentuais decrescentes, embora maiores que os encontrados na Europa central e ocidental e na África, de 0,9% e 1,5%, respectivamente.⁽¹¹⁾ No presente estudo, os níveis de multirresistência primária foram superiores aos encontrados para o Brasil (1,1%) no último inquérito de resistência,⁽¹⁷⁾ bem como o verificado em uma unidade de referência de doenças infecciosas em Minas Gerais (0,3%).⁽¹⁸⁾ No entanto, em 2006, mostrou-se menor que o estimado pela OMS para o Brasil nesse ano (0,9%).⁽¹¹⁾

Os níveis de RP para QR mostraram-se inferiores à média global (17,0%) e aos das Américas (14,9%) e muito próximos dos registrados no Canadá e em Honduras (12,0%), porém maiores que no Paraguai (10,0%) e na Argentina (11,1%).⁽¹¹⁾

Quanto à RA para drogas isoladas, isoniazida, rifampicina e estreptomicina destacaram-se, tanto pelos elevados percentuais em comparação com a monorresistência primária, como pela redução apresentada nos 3 últimos anos. O decréscimo dos níveis de monorresistência adquirida evidencia uma maior adesão ao tratamento e uma maior atenção às fontes bacilíferas. Esses

percentuais são inferiores aos globais, os quais indicam a resistência à isoniazida e à rifampicina, respectivamente, em 27,7% e 17,5%, e a resistência à estreptomicina supera 20,0%. Em nosso estudo, os percentuais nos últimos anos para rifampicina e estreptomicina foram menores que os registrados na Europa central e ocidental, regiões essas com menores níveis de resistência.⁽³⁾

Todos os níveis de RA foram detectados na maioria dos anos. A multirresistência adquirida destacou-se, mantendo uma tendência de declínio ao longo do estudo. Houve redução nos percentuais de multirresistência adquirida (de aproximadamente 40% para quase 12%), mas o valor para o período (20,3%) foi superior aos da África, Américas, Europa central e ocidental e Ásia.⁽¹¹⁾ Em países da América Latina, os níveis verificados em inquéritos mais recentes superaram os encontrados no presente estudo: 26,5% na Guatemala (2002), 24,3% no Equador e 23,5% no Peru (2006).⁽¹¹⁾ Os níveis encontrados em Mato Grosso do Sul foram 5,8 vezes maiores que os encontrados entre 2000 e 2004 em um centro de referência para doenças infecciosas em Minas Gerais (3,5%).⁽¹⁸⁾ Considerando-se que, em nosso estudo, a procedência dos exames abrangia toda a rede de saúde, os níveis encontrados de multirresistência adquirida indicam a necessidade de medidas urgentes de correção de falhas nos sistemas de saúde e nos programas de controle de tuberculose.⁽¹⁹⁻²¹⁾

A RA para OPAD apresentou queda nos últimos 3 anos do estudo em relação aos níveis registrados em 2002 e 2003, o que aponta a necessidade de monitoramento para que se verifique se essa redução será sustentável.

Na RA para QR, o percentual encontrado foi maior que a média mundial (35,0%), maior também que o observado nas Américas (28,1%) e próximo aos da Ásia e do Pacífico ocidental.⁽¹¹⁾ Além disso, o percentual foi superior ao de países que realizaram inquéritos mais recentemente: 43,8% no Equador (2003) e 41,7% no Peru (2006).⁽¹¹⁾ Apesar da queda em mais de 50% observada no ano final, os níveis para QR superaram o dobro do registrado no último inquérito nacional (21,0%)⁽¹⁷⁾ e aqueles encontrados em São Paulo em uma unidade de referência para o tratamento de TBMR na década de 1990.⁽¹⁹⁾ Foram, porém, menores que os encontrados na

Guatemala (54,8% em 2002) e na República Dominicana (52,1% em 2005).⁽¹¹⁾

A RC, por droga isolada, mostrou-se inferior aos níveis médios mundiais, com uma proporção de resistência de 13,3%, 6,3%, 12,6% e 3,9%, respectivamente, à isoniazida, à rifampicina, à estreptomicina e ao etambutol.⁽¹¹⁾

A multirresistência combinada (4,9%) foi menor que a média mundial (5,3%). No entanto, superou a encontrada na África (2,2%), Europa central e ocidental (1,5%) e Américas (4,0%). Esse nível superou o estimado pela OMS para o Brasil (1,4%) e América Latina (3,5%), aproximando-se, porém, do encontrado na Argentina em 2005 (4,4%).⁽¹¹⁾ Além disso, superou aquela encontrada para o Brasil no último inquérito nacional (2,2%)⁽¹⁷⁾ e no Espírito Santo (0,87%)⁽²⁰⁾, sendo, no entanto, menor que no Rio de Janeiro (10,6%).⁽²²⁾

Os níveis de RC para QR oscilaram entre 13,5% e 21,4%, totalizando 18,3% para todo o período. Esses valores são menores que os registrados mundialmente, mas maiores que os da região mediterrânea, da Europa central e ocidental, das Américas e da África.⁽¹¹⁾ Estudos mais recentes realizados no Brasil, em diferentes unidades de saúde, de amostras exclusivamente respiratórias, assinalaram grandes variações nos níveis de resistência: 12,6% no município de São Vicente, SP; 19,17% em Minas Gerais; 21,3% no Complexo de Manguinhos, RJ; e 24,9% no Ceará.^(14,18,22,23)

Este estudo permitiu conhecer os níveis de resistência em Mato Grosso do Sul. Destacamos, na RP, a maior taxa de resistência para estreptomicina (3,4%) e a ausência de resistência para rifampicina. Na RA, as maiores taxas de resistência foram ocupadas por isoniazida (7,2%) e etambutol (1,4%) e, na RC, por isoniazida (3,7%) e rifampicina (0,4%).

Na RP para QR, foi verificada uma taxa de resistência de 12,4%, sendo o grupo de monorresistência o que contribuiu com maior percentual (8,1%), seguido por OPAD (2,8%) e, em último lugar, pelo de multirresistência (1,6%). Na RA para QR, foi verificada uma taxa de resistência de 45,7%, sendo o grupo de multirresistência o de maior contribuição (20,3%), seguido pelo de monorresistência (14,5%) e, por último, por OPAD (10,9%). Na RC para QR, foi verificada uma taxa de 18,3%, sendo o grupo de monorresistência o que mais contribuiu (9,2%), seguido

pelo de multirresistência (4,9%) e, por último, por OPAD (4,2%).

O estudo também permitiu conhecer o comportamento dos níveis de resistência ao longo dos anos, sendo observados níveis inicialmente crescentes na RP, mas que declinaram nos últimos anos. Esse comportamento pode estar relacionado com a investigação ampliada de casos novos e com a redução das fontes resistentes circulando na comunidade. A RP pôde ser identificada, na grande maioria dos casos, pela iniciativa do LACEN-MS em realizar culturas e testes de sensibilidade em todos os materiais suspeitos. Essa medida favoreceu o ajuste aos esquemas terapêuticos, a redução do tempo de tratamento, a redução do risco de falência e contribuiu destarte para a redução dos níveis de resistência ao longo do estudo.

Na RA, os níveis declinaram ao longo do estudo, principalmente os de multirresistência, cuja redução foi maior que 70% em relação à RP e quando comparada com os níveis médios do período. A multirresistência adquirida superou em 12,7 vezes a multirresistência primária, evidenciando que o uso prévio de medicamentos está associado à resistência.

Conclui-se que os níveis de resistência encontrados são elevados, refletindo a fragilidade da atenção ao doente, a qualidade questionável da realização do tratamento diretamente observado e a aplicação inadequada dos regimes de tratamento de curta duração. Tornam-se necessários o monitoramento desses níveis, o controle adequado dos casos de tuberculose em Mato Grosso do Sul, com a ampliação dos exames de cultura e de testes de sensibilidade para o diagnóstico precoce da resistência e seu correto manejo.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Centro de Referência Professor Hélio Fraga; 2002.
2. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu; 2005.
3. Rieder HL. Bases epidemiológicas do controle da tuberculose. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2001.
4. Schwoebel V, Perrocheau A, Veen J, Rieder HL, Raviglione MC. Improved bacteriological data are needed to give uniform reporting of tuberculosis in Europe. *BMJ*. 1998;316(7142):1458.
5. World Health Organization. Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: WHO; 1997.
6. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1965;92(5):687-703.
7. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1641-9. Erratum in: *N England J Med*. 1998;339(2):139.
8. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med*. 1994;330(24):1710-6.
9. Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission 'hot spots'. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(5):387-94.
10. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med*. 1993;328(8):527-32.
11. World Health Organization. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. Geneva: WHO; 2008.
12. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158-63.
13. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1294-303.
14. Araújo AK, Menezes EA, Santos CD, Cunha FA, Campelo CL. Avaliação da resistência de drogas antituberculosas no estado do Ceará no período de 2000-2002. *Rev Bras Anal Clín*. 2005;37(1):15-8.
15. Ruffino-Netto A. Avaliação do excesso de casos de tuberculose atribuídos a infecção HIV/AIDS: ensaio preliminar. *Rev Saude Publica*. 1995;29(4):279-82.
16. Fiúza de Mello FA, Affune JB, Ribeiro LHG, De Felice EA, Castelo A. Resistência primária do M. tuberculosis num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol*. 1996;22:3-8.
17. Braga JU, Barreto AMW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. *Bol Pneumol Sanit*. 2003;11(1):76-81.
18. de Souza MB, Antunes CM, Garcia GF. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis at a referral center for infectious diseases in the state of Minas Gerais, Brazil: sensitivity profile and related risk factors. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):430-7.
19. Fiúza de Melo FA, Penteado CB, Almeida EA, Spada DTA, Azevedo dos Santos MA. Resistência pós-primária do Mycobacterium tuberculosis às drogas antituberculosas segundo os antecedentes terapêuticos

- em uma unidade de referência na cidade de São Paulo. Bol Pneumol Sanit. 2002;10(2):21-6.
20. Vieira RCA, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Maciel ELN. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. Rev Bras Epidemiol. 2007;10(1):56-65.
21. Barroso EC, Mota RMS, Santos RO, Sousa ALO, Barroso JB, Rodrigues JLN. Fatores de risco para tuberculose multirresistente adquirida. J Pneumol. 2003;29(2):89-97.
22. Mendes JM, Lourenço MC, Ferreira RMC, Fonseca LS, Saad MHF. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from sputum samples from symptomatic outpatients: Complexo de Mangueiras, Rio de Janeiro, Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33(5):579-82.
23. Jardim PCR, Zamarioli LA, Coelho AGV, Figueiredo TR, Rozman MA. Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas no município de São Vicente. Rev Inst Adolfo Lutz. 2001;60:119-23.

Sobre os autores

Marli Marques

Gerente Técnica. Programa Estadual de Controle da Tuberculose, Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso do Sul – SES/MS – Campo Grande (MS) Brasil.

Eunice Atsuko Totumi Cunha

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.

Antonio Ruffino-Netto

Professor Titular de Medicina Social. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Sônia Maria de Oliveira Andrade

Docente. Programa de Pós-Graduação de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS) Brasil.