



## Transmissão recente de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos antimicrobianos em população carcerária no sul do Brasil

Ana Julia Reis<sup>1</sup>, Simone Maria Martini de David<sup>2</sup>, Luciana de Souza Nunes<sup>3</sup>,  
Andreia Rosane de Moura Valim<sup>3</sup>, Lia Gonçalves Possuelo<sup>3</sup>

1. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (IPB-LACEN/RS), Rio Grande do Sul, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Centro de Pesquisa e Treinamento em Biotecnologia – CPTBio – Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

**Recebido:** 21 janeiro 2016.

**Aprovado:** 19 abril 2016.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande e na Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

Dentre os fatores que contribuem para o aumento da incidência da tuberculose entre as populações prisionais, destacam-se: sexo masculino; baixa escolaridade; origem de comunidades carentes; uso de drogas ilícitas; alta prevalência de infecção por HIV; dificuldade de acesso aos serviços de saúde; celas superpopulosas, mal ventiladas e com pouca iluminação; e falta de informações sobre a tuberculose.<sup>(1,2)</sup> Além disso, estudos demonstram que uma maior frequência de prisões anteriores, bem como o tempo de encarceramento, estão diretamente relacionados com uma maior ocorrência dessa doença.<sup>(3,4)</sup>

A incidência de tuberculose tem diminuído mundialmente nos últimos anos, com redução de 45% no número de casos entre os anos de 1990 e 2012. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o Brasil ocupa a 19ª posição entre os 22 países responsáveis por 80% dos casos de tuberculose.<sup>(5)</sup> No entanto, as taxas de incidência da doença no Brasil e no Rio Grande do Sul (RS) têm se mantido. Em 2013, foram notificados 78.628 casos no Brasil e, dentre esses, 6.378 (8,1%) na população prisional. No estado do RS, 6.917 casos foram notificados em 2014, sendo 9,4% desses entre a população prisional.<sup>(6)</sup>

Na população prisional, é possível verificar a ocorrência de transmissão recente da tuberculose dentro das unidades prisionais, caracterizada pela identificação de cepas geneticamente semelhantes. Com a busca ativa e o auxílio de métodos de biologia molecular, pode-se verificar a relação clonal entre as cepas, o que é útil para as investigações epidemiológicas, a identificação de cepas geneticamente relacionadas e sua dispersão na população prisional.<sup>(7)</sup>

### RESUMO

Estudo transversal, retrospectivo, com isolados de *M. tuberculosis* de pacientes de um presídio regional no sul do Brasil, caracterizado através de epidemiologia clássica e molecular. Entre janeiro de 2011 e agosto de 2014, 379 detentos foram submetidos a baciloscopia e cultura, sendo 53 (13,9%) diagnosticados com tuberculose ativa. Desses, 8 (22,9%) apresentavam tuberculose resistente a isoniazida. A genotipagem das cepas foi realizada por 15-*locus mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeat analysis*; 68,6% dos pacientes estavam distribuídos em cinco clusters, e 87,5% dos casos resistentes estavam em um mesmo cluster. Verificou-se uma frequência elevada de casos de resistência e alta taxa de transmissão recente. Estes dados sugerem a necessidade da implantação de um programa efetivo de controle da tuberculose no sistema prisional.

**Descritores:** Tuberculose; Prisões; Epidemiologia molecular.

O aumento da incidência de casos de tuberculose por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente aos antimicrobianos é diretamente relacionado a tratamento inadequado ou abandono do mesmo. A detecção tardia da doença, em pacientes com resistência, permite a manutenção na transmissão dessas cepas em uma dada população.<sup>(8,9)</sup>

A genotipagem do *M. tuberculosis* é uma ferramenta útil para estudos de epidemiologia, bem como para identificar a dispersão clonal, eventuais cepas com maior prevalência e surtos. Entre as técnicas de genotipagem existentes, o *mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeats* (MIRU-VNTR) tem sido utilizado por possuir poder discriminatório similar ao RFLP e por utilizar a técnica de PCR, que reduz o tempo e a complexidade em relação ao RFLP.<sup>(10)</sup>

O objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose em uma prisão do Sul do Brasil, através de epidemiologia clássica e molecular.

Realizou-se um estudo transversal, retrospectivo, no qual foram incluídos isolados de *M. tuberculosis* de pacientes diagnosticados com tuberculose no Presídio Regional de Santa Cruz do Sul, no município de Santa Cruz do Sul (RS) entre janeiro de 2011 e agosto de 2014. Essa é uma penitenciária de médio porte que conta com uma equipe de saúde prisional. Durante o período estudado, foram realizadas 873 baciloscopias, representando 379 apenados; desses, 53 foram diagnosticados com tuberculose na unidade penitenciária, indicando uma prevalência de 80 casos por 100 mil habitantes. Obtiveram-se isolados de *M. tuberculosis* de 35 pacientes (66%) diferentes. Os

### Endereço para correspondência:

Lia Gonçalves Possuelo. Universidade de Santa Cruz do Sul, Avenida Independência, 2293, Universitário, CEP 96815-900, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 8471-3720. E-mail: liapossuelo@unisc.br

Suporte financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, processo MCTI/CNPq/UNIVERSAL 14/2014 e do Programa de Capacitação e Difusão Tecnológica/Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, processo PADCT/FEPPS/2014.

isolados clínicos desses pacientes são provenientes de um banco de amostras do Instituto de Pesquisa Biológica, Laboratório Central do Rio Grande do Sul, os quais foram repicados em meio de cultura Ogawa-Kudoh e incubados a 37°C, por um período de 4-8 semanas. Os 35 isolados foram submetidos ao teste de sensibilidade para isoniazida, etambutol, rifampicina e pirazinamida pelo método das proporções<sup>(11)</sup> e genotipados através da técnica de PCR pela análise 15-locus MIRU-VNTR.<sup>(12)</sup>

Dados demográficos e prisionais foram obtidos através do Sistema Integrado de Informações Penitenciárias, atualizado regularmente pelos agentes penitenciários, que informam dados como período de reclusão, histórico de encarceramento, visitas, número de pessoas por cela e trocas de cela. Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes foram coletados no Laboratório Central do Rio Grande do Sul e no ambulatório de tuberculose do município. Dentre as variáveis epidemiológicas analisadas, estão idade, sexo, escolaridade, infecção por HIV, galeria, tempo de prisão, histórico de encarceramento, período total de reclusão e número de troca de celas. A comparação pelo número do genótipo das cepas foi realizada através da construção de um dendrograma para a comparação do grau de similaridade.<sup>(13)</sup> Os dados epidemiológicos, clínicos e prisionais foram avaliados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Os valores foram expressos em médias e desvios-padrão ou números absolutos

e proporções. As médias foram comparadas pelo teste t de Student e, para comparações de variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, para os quais valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados significativos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, sob o parecer nº 984.264.

Dos 35 indivíduos incluídos no estudo, todos eram do sexo masculino (100%), com média de idade de 33,2 anos; 31 (88,6%) possuíam ensino fundamental completo (Tabela 1). Considerando o tempo de encarceramento, 28 (80,0%) estavam presos há mais de 3 anos, e todos (100%) já haviam sido presos mais de uma vez, com média de  $8,9 \pm 5,2$  vezes. Dados a respeito da troca de cela foram obtidos de 34 indivíduos, sendo que desses, todos haviam trocado de cela mais de uma vez durante o período de encarceramento. Considerando-se a distribuição dos casos de tuberculose na unidade prisional, 10 (27,8%) haviam permanecido por mais tempo na galeria C do que nas outras galerias.

Em relação às características clínicas, os resultados dos testes de HIV estavam disponíveis para 19 pacientes (52,8%) — 1 (5,3%) com resultado positivo. Havia 21 (58,3%) pacientes com microscopia positiva para BAAR e 35 (100%) com cultura positiva, obtendo-se um incremento de 41,7% com o resultado da cultura para o diagnóstico de tuberculose.

**Tabela 1.** Características clínicas, demográficas e prisionais dos pacientes de acordo com a classificação de cluster ou não cluster.<sup>a</sup>

Variável	Cluster	Não cluster	Total	p
Idade, anos	34,10 ± 11,85	31,40 ± 7,75	33,20 ± 10,70	0,49
Escolaridade				
Ensino fundamental	20 (64,5)	11 (35,5)	21 (88,6)	0,35
Ensino médio	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Analfabeto	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Galeria				
A	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (25,7)	0,07
B	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (14,3)	
C	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (28,6)	
D	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (17,1)	
Tempo de prisão				
Até 3 anos	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (20,0)	0,17
Mais de 3 anos	21 (75,0)	7 (25,0)	28 (80,0)	
Nº vezes preso				
Até 10 vezes	18 (72,0)	7 (28,0)	25 (71,4)	0,68
Mais de 10 vezes	6 (60,0)	4 (40,0)	10 (28,6)	
Pessoas na cela				
Até 6 pessoas	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (16,7)	0,28
Mais de 6 pessoas	17 (68,0)	8 (32,0)	25 (83,3)	
Visitas				
Sim	13 (72,2)	5 (27,8)	18 (51,4)	0,72
Não	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (48,6)	
Visitas íntimas				
Sim	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (34,3)	0,25
Não	14 (60,9)	9 (39,1)	23 (65,7)	

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp.

Dentre os 35 isolados avaliados na genotipagem, 24 (68,6%) apresentaram-se distribuídos em cinco clusters, classificados de A a E, contendo de 3 a 7 indivíduos (Figura 1) por cluster. Dados clínicos, demográficos e prisionais dos pacientes, conforme a classificação de cluster ou não cluster, são apresentados na Tabela 1.

Entre os 35 isolados avaliados quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, 8 (22,9%) eram monorresistentes a isoniazida. Um total de 87,5% dos isolados resistentes estavam agrupados em um mesmo cluster (D), sendo os pacientes distribuídos entre as galerias A e B, localizadas na mesma ala do presídio. Os dois maiores clusters formados, B e D, representaram 52,0% das cepas e abrigaram todos os casos de resistência aos medicamentos.

Entre esses pacientes, 28 (80,0%) estavam presos há mais de 3 anos e todos (100%) já haviam sido presos mais de uma vez, com média de  $8,9 \pm 5,2$  vezes, média superior a encontrada em um estudo no Sul do Brasil.<sup>(14)</sup>

Um dos maiores obstáculos no controle da tuberculose reside na detecção precoce e acurada dos casos da

doença. O incremento de 41,7% de sensibilidade obtido pela cultura em relação à microscopia realça a necessidade da realização da cultura para aumentar a taxa de detecção de casos de tuberculose.<sup>(14)</sup>

Apesar de ser mandatória a realização do teste de HIV em pacientes com tuberculose, somente 52,8% tinham esse resultado, com identificação de um caso de coinfeção HIV/tuberculose (5,3%), dado inferior ao encontrado em estudos realizados no sul do Brasil.<sup>(15,16)</sup>

Das cepas isoladas, 24 (68,6%) apresentaram-se distribuídas em cinco clusters. Em um estudo realizado em outra penitenciária do RS, 58,3% dos isolados apresentavam perfil genético idêntico.<sup>(14)</sup> Embora esse alto índice de agrupamento sugira uma transmissão recente, que pode ter ocorrido dentro da unidade prisional, a inexistência de estudos de isolados obtidos na população local extramuros é um fator limitante para a presente análise.<sup>(17,18)</sup>

Em 8 isolados (22,9%), foi identificada monorresistência a isoniazida, sendo que 7 (87,5%) desses estavam em um mesmo cluster ( $p < 0,05$ ), reforçando a hipótese de transmissão recente do bacilo.<sup>(19,20)</sup> A

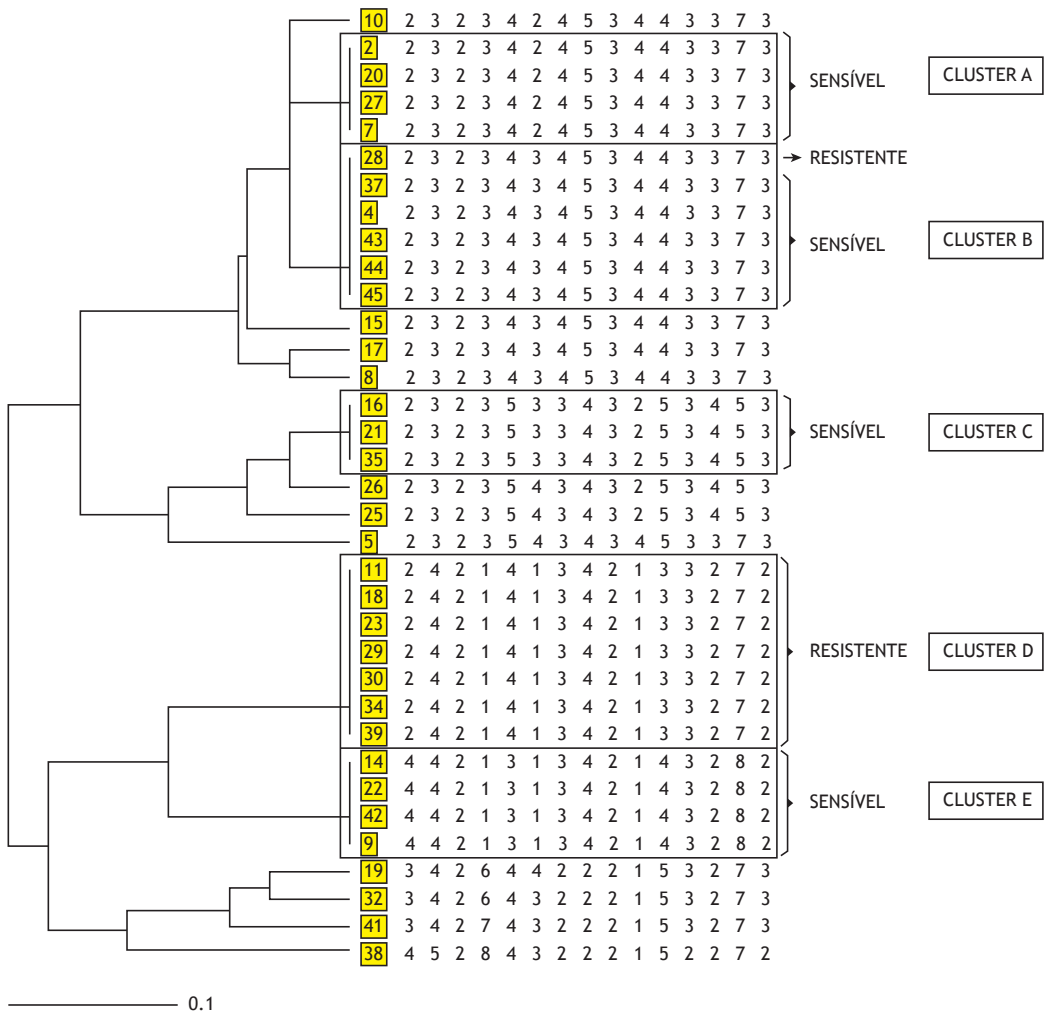


Figura 1. Dendrograma mostrando os padrões de cluster relacionados ao perfil de sensibilidade aos medicamentos.

alta taxa de resistência observada é maior que aquela encontrada em outros estudos.<sup>(7,14)</sup> Isso é considerado como sendo um importante problema em instituições fechadas, onde a possibilidade de surtos pode atingir grandes dimensões.<sup>(14)</sup>

O cluster D, composto por 7 pacientes apresentando resistência a isoniazida, foi distribuído entre as galerias A e B (ambas localizadas na mesma ala do presídio, com compartilhamento do pátio); apesar de os indivíduos não estarem na mesma cela, deve-se considerar que o contato entre os presos pode ocorrer no pátio e que a troca de celas e de galerias é comum.

O presente estudo demonstrou um elevado percentual de isolados com resistência a isoniazida, assim como uma alta frequência de isolados compartilhando o mesmo genótipo. Esses dados reforçam a possibilidade de uma transmissão do bacilo ter ocorrido predominantemente

dentro da unidade prisional. O controle da tuberculose em unidades prisionais depende de um programa efetivo de controle da doença dentro do sistema prisional, incluindo a busca ativa de sintomáticos respiratórios, diagnóstico rápido e tratamento diretamente observado. Além disso, a educação permanente para os trabalhadores do sistema prisional e a discussão da temática "saúde prisional" em outros fóruns, como nos conselhos comunitários, podem trazer inúmeros benefícios para o controle da tuberculose prisional.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Daniela Becker, Eloete Stahlecker, Vanda Hermes, Pedro Almeida da Silva, Augusto Weber, Graziela Hamann de Freitas e João L. Scaini a colaboração nas diversas etapas do trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
2. Moreira TR, Fávero JL, Maciel EL. Tuberculose no sistema prisional capixaba. *Rev Bras Pesq Saude*. 2010;12(1):26-33.
3. Carbone Ada S, Paião DS, Sgarbi RV, Lemos EF, Cazanti RF, Ota MM, et al. Active and latent tuberculosis in Brazilian correctional facilities: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:24. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0764-8>
4. Urrego J, Ko Al, da Silva Santos Carbone A, Paião DS, Sgarbi RV, Yeckel CW, et al. The Impact of Ventilation and Early Diagnosis on Tuberculosis Transmission in Brazilian Prisons. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(4):739-46. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.15-0166>
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [updated 2015 Nov 16; cited 2015 Nov 28]. Banco de dados sobre tuberculose do DATASUS Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>
7. Kuhleis D, Ribeiro AW, Costa ER, Cafrune PI, Schmid KB, Costa LL, et al. Tuberculosis in a southern Brazilian prison. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(7):909-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000700012>
8. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Geneva: World Health Organization; 2011.
9. Valim AR, Possuele LG, Cafrune PI, Borges M, Ribeiro MO, Rossetti ML, et al. Evaluation and Genotyping of Multidrug-Resistant Cases of Tuberculosis in Southern Brazil. *Microb Drug Resist*. 2006;12(3):186-91. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2006.12.186>
10. Pereira AM, Santos LC, Fernandes HB, Alves SL, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A. Análise molecular de Mycobacterium tuberculosis isolados de pacientes atendidos em Goiânia, Goiás, por meio do RFLP-IS6110 e do 15 loci MIRU-VNTR. *Rev Patol Trop*. 2013;42(3):275-88. <http://dx.doi.org/10.5216/rpt.v42i3.26925>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
12. Supply P. Multilocus Variable Number Tandem Repeat Genotyping of Mycobacterium tuberculosis: Technical Guide [monograph on the internet]. Lille: Institut de Biologie/Institut Pasteur de Lille; 2005 [updated 2015 Sep 10; cited 2015 Set 25]. [Adobe Acrobat document, 74p.]. Available from: <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/files/MIRU-VNTRtypingmanualv6.pdf>
13. MIRU-VNTRplus [homepage on the Internet]. Münster: MIRU-VNTRplus [updated 2015 Jun 16; cited 2015 Jun 30]. Available from: <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces>
14. Valença MS, Scaini JL, Abileira FS, Gonçalves CV, von Groll A, Silva PE. Prevalence of tuberculosis in prison: risk factors and molecular epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1182-7. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0126>
15. Valença MS, da Rocha JZ, Ramis IB, Carrion LL, Madruga C, de Macedo MB, et al. Improving tuberculosis control through the partnership between university and the health system. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(4):491-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012005000004>
16. Noguti EN, Leite CO, Malaspina AC, Santos AC, Hirata RD, Hirata MH, et al. Genotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates from a low-endemic setting in northwestern state of Paraná in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(6):779-85. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762010000600008>
17. Ibrayeva A, Kozhamkulov U, Raiymbek D, Alenova A, Iglikova S, Zholdybayeva E, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis strains circulating in the penitentiary system of Kazakhstan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):298-301. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0558>
18. Scholante Silva AB, Von Groll A, Félix C, Conceição FR, Spies FS, Scaini CJ, et al. Clonal diversity of M. tuberculosis isolated in a sea port city in Brazil. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009;89(6):443-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2009.05.009>
19. Toungoussova OS, Mariandyshv A, Bjune G, Sandven P, Caugant DA. Molecular epidemiology and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates in the Archangel prison in Russia: predominance of the W-Beijing clone family. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):665-72. <http://dx.doi.org/10.1086/377205>
20. Portugal I, Barreiro L, Vultros T, Macedo R, Furtado C, Fonseca Antunes A, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Lisbon. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(2):239-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30233-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30233-6)