

ATUALIZAÇÃO/CURRENT COMMENTS

UTILIDADE DOS TESTES DE SENSIBILIDADE DO BACILO DA TUBERCULOSE EM SAÚDE PÚBLICA *

José Miguel Chatkin *
J. A. Chaieb **

CHATKIN, J. M. & CHAIEB, J. A. Utilidade dos testes de sensibilidade do bacilo da tuberculose em saúde pública Rev. Saúde públ., S. Paulo, 16:120-6, 1982.

RESUMO: Fez-se revisão na indicação dos testes de sensibilidade do bacilo tuberculoso, levando em conta sua utilidade em Saúde Pública ou em casos individualizados. Discutiram-se as dificuldades técnicas para a execução de um exame confiável, bem como os problemas existentes para a sua interpretação.

UNITERMOS: Teste, tuberculínico. Tuberculose.

INTRODUÇÃO

O surgimento da resistência bacilar levou à elaboração de um antibiograma especificamente destinado ao *Mycobacterium tuberculosis*. Progressivamente, foram sendo estabelecidos critérios bem determinados, quanto ao meio de cultura mais adequado, às concentrações ideais de antibióticos e aos níveis correspondentes de crescimento microbiano.

Os principais métodos utilizados para a avaliação da sensibilidade foram: a) o das concentrações absolutas, b) o da razão de resistência e c) o das proporções¹. O primeiro método utiliza concentrações inibitórias mínimas determinadas a partir do

material proveniente do paciente, enquanto que o da razão de resistência faz sua análise usando o mesmo procedimento, porém, relacionando-a com a de um padrão. O terceiro relaciona o número de bacilos semeados e o número de colônias mutantes resistentes a uma determinada droga, o que dá a porcentagem de resistentes à droga. Compara-se esse valor com a proporção crítica estabelecida para o fármaco em questão para finalmente qualificar o comportamento das colônias.

Existem duas técnicas de execução do teste: a direta e a indireta. A primeira, executada quando a baciloscopia revela

* Condensado da Dissertação de Mestrado em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, subordinada ao título "Estudo sobre Resistência Inicial do *Mycobacterium tuberculosis*". Financiado pela Fundação Amparo Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) (Projeto nº 9.879).

** Do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) — Av. Ipiranga, 6.690 — 90000 — Porto Alegre, RS — Brasil.

abundância de germes, usa diretamente o escarro do doente para a semeadura; a variante indireta é utilizada quando há reduzido número de germes à baciloscopia, realizando-se um cultivo prévio do material antes de submetê-lo ao exame²⁰.

A princípio, os métodos empregados conduziram a uma multiplicidade na interpretação dos resultados, o que impedia as comparações entre os diversos levantamentos. Na década de 50, Canetti^{2,3} salientava as diferenças dos critérios de resistência usados pela Union Against TBC (UIAT), Veterans Administration (VAAF), British Council (BMRC) e pelo U.S. Public Health Service (USPHS). Em 1960, em seu sétimo relatório, a Organização Mundial da Saúde (OMS) concluía pela necessidade de adoção de padrões uniformes, internacionalmente aceitos; criou-se uma comissão técnica com a finalidade específica de estabelecê-los⁵.

Discutia-se, também, naquele tempo, o nível de resistência a partir do qual haveria correspondência clínico-laboratorial. Um sinal evidente desse problema encontra-se em um relatório do USPHS, de 1964, sobre prevalência de resistência primária, cujo critério para definição de resistência foi "... an arbitrary decision, based on little more than common practice and a preliminary examination of the clinical response"²⁷. Não obstante vários anos de observações, não se pôde encontrar a tão almejada correspondência.

Em 1968, em uma nova reunião de técnicos em resistência bacteriana, da OMS, realizada na Suíça, foi definida resistência bacteriana, considerando-a do ponto de vista microbiano, já que, a partir do enfoque clínico, seria de precisão difícil, pois dependeria do esquema empregado, do metabolismo da droga e de fatores ligados diretamente ao paciente⁴.

Em conseqüência das dificuldades no estabelecimento da correlação clínico-laboratorial, a validade dos testes passou a ser questionada, já que poderia ocorrer me-

lhora clínica com drogas consideradas ineficazes pelos testes de sensibilidade.

Pode-se notar a cautela com que foram feitas correlações clínico-laboratoriais dos testes de resistência pelos técnicos da OMS: "For most antituberculous drugs there is evidence that a diminished clinical response may occur when resistance in the above mentioned bacteriological sense is demonstrated in laboratory"⁴.

Stewart e Crofton²³ afirmavam, nesse período, que nenhum método de avaliação da sensibilidade e seus resultados poderiam ser considerados válidos, a menos que houvesse correlação com os achados clínicos.

Começava-se a cogitar da dispensa dos testes de sensibilidade no início do tratamento, já que uma anamnese bem conduzida sobre quimioterapias prévias poderia indicar prováveis resistências.

Fox⁶, em 1968, na primeira John Barnwell Lecture, punha em dúvida a validade dos testes de sensibilidade em primo-tratamento. Seus argumentos eram que, segundo levantamentos de resistência primária do bacilo tuberculoso na Grã-Bretanha, levados a efeito em 1955-56 e 1963, pelo BMRC, os níveis de resistência mantinham-se estáveis e baixos. Admitia, com isso, que cerca de 95% dos pacientes com uso de esquema triplice, independentemente do teste, deveriam ficar curados; os restantes 5% resistentes também deveriam evoluir bem pelo uso das outras duas drogas potencialmente úteis, além de um certo grau remanescente de eficácia de um determinado medicamento, mesmo na presença da resistência. Desse modo, somente cerca de 1% dos pacientes diagnosticados na Grã-Bretanha não obteriam resposta terapêutica aos esquemas de várias drogas, prescritos sem a orientação do teste de sensibilidade.

Em 1969, Poppe de Figueiredo²¹ encontrou cifras animadoras de conversão do escarro de pacientes que usavam drogas regularmente, mesmo na presença de resistência a alguma delas detectada pelo teste de sensibilidade.

A questão ficou definida com um trabalho realizado em Hong Kong, patrocinado pelo BMRC, que mostrou serem muito limitados os benefícios dos testes de sensibilidade como orientadores do esquema terapêutico, mesmo em regiões com altos índices de resistência primária^{13,14}.

DIFICULDADES TÉCNICAS

As dificuldades técnicas para a realização dos testes são enormes, e existem evidências de que os resultados nem sempre são confiáveis. Fox⁸ cita uma avaliação feita em 1969 nos laboratórios dos Veterans Administration Hospitals dos Estados Unidos, conhecidos pelos seus altos níveis de qualidade. Dos 43 laboratórios estudados em comparação com um de referência, a consistência dos resultados somente em 23 foi considerada boa, em 9, adequada e, em 11, má. Discordâncias significativas foram encontradas também na Grã-Bretanha, mostrando ser esse um fato de ocorrência comum, mesmo em países mais desenvolvidos⁶. O grupo de peritos da OMS citado anteriormente chama atenção para o eventual

malefício da realização de testes com pouca confiabilidade⁷. Nesse mesmo ano, Horne¹⁵ faz uma revisão sobre a resistência bacilar, listando as dificuldades maiores para o uso dos testes e para a comparação dos resultados dos diversos levantamentos. Entre elas, destacou a freqüente impossibilidade de determinar acuradamente a existência ou não de quimioterapia prévia, preferindo, como Canetti e col.⁴, usar o termo resistência inicial para qualificar a resistência encontrada, quando a informação não é plenamente segura. Alertou também para as diferenças entre as populações estudadas, como outro fator a dificultar as comparações entre os ensaios, além dos fatores bacteriológicos e técnicos.

Nenhum dos testes de sensibilidade até agora conhecidos reúne as condições ideais de técnica fácil, resposta rápida e confiabilidade dos resultados. Isso ocorre pelas dificuldades de padronização do método, conseqüentes a variações amplas na atividade antimicrobiana das drogas, em função do método de esterilização, da estocagem ou do meio de cultura utilizado. Essas variações podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2, adaptadas de Vestal²⁸.

T A B E L A 1

Percentagem de droga ativa após uso de autoclave, de filtros ou de congelação.

| Droga (10.000 µg/ml) | Método de Esterilização | | | Estocagem A-20°C | | |
|-------------------------|-------------------------|----------------|----------|------------------|---------|---------|
| | Autoclave | Vidro | Milipore | 3 meses | 5 meses | 6 meses |
| INH | 90 | 100 | 90 | 98 | 98 | 97 |
| SH | 90 | 95 | 95 | 95 | 92 | 90 |
| PAS | 100 | 100 | 100 | 85 | 80 | 75 |
| EMB | 98 | 88 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| RMP | Não testado | Não testado | 100 | 91 | 86 | |

T A B E L A 2

Variação da concentração inibitória mínima das drogas conforme o meio utilizado.

| Droga | M e i o | |
|-------|----------------------------------|------------------------------------|
| | 7 H — 10 ($\mu\text{g/ml}$) | Lowenstein ($\mu\text{g/ml}$) |
| INH | 0,05 -- 1,5 | 0,05 -- 1,5 |
| SH | 1,0 - 2,0 | 1,0 - 5,0 |
| PAS | 1,0 - 2,0 | 0,25 -- 0,5 |
| EMB | 2,0 - 6,0 | 2,0 - 6,0 |
| RMP | 0,05 -- 0,2 | 2,5 - 5,0 |

A interferência do meio de cultura na atividade antimicrobiana já havia sido referida por Grosset e Canetti¹² ao analisarem a SM e dihidro SM. Existem referências também quanto à inativação do EMB pelo meio empregado, influenciando decisivamente na análise dos resultados¹⁰.

Também o preparo dos meios de cultura, com conseqüentes variações em sua fertilidade e especificidade, pode interferir nos resultados. Dados da OMS mostraram que a vidraria, o coagulador, o tipo de material orgânico empregado e os agentes descontaminantes podem influir decisivamente^{22,24,25,26}.

A falta de uniformidade de uma população bacteriana é um fator importante, pois, se forem eleitas amostras pouco representativas do conjunto, o resultado poderá não ser fidedigno. A adequação do tamanho do inóculo é o fator de correção.

Uma possibilidade de simplificação e estandardização foi elaborada por Kertcher e col.¹⁷ usando método radiométrico para tais testes. Foi encontrada uma boa correspondência de resultados entre o novo método e o tradicional, tanto para os bacilos sensíveis como para os resistentes à isoniazida e à estreptomomicina. As vantagens do método, que data de 1974, seriam

sua rapidez e possibilidade de análise quantitativa do fenômeno. O aperfeiçoamento da técnica permitiu a McDaniel e col.¹⁸ afirmar, em 1977, que esta inovação em breve poderia ser introduzida na prática diária dos tisiologistas.

As restrições às avaliações de sensibilidade aos tuberculostáticos, entretanto, não são devidas apenas às dificuldades inerentes ao próprio teste. Inúmeros outros fatores podem interferir, relacionados com o hospedeiro ou com a droga, levando a uma resposta clínica diferente do previsto pelo teste. As variações individuais que ocorrem com os pacientes, no que diz à velocidade de acetilação da INH, é um bom exemplo.

Más interpretações dos testes também podem ocorrer. Assim, julgamento inadequado de uma aparente melhoria nos resultados das baciloscopias podem simular uma resposta inicial favorável, antes da deterioração final do paciente. A eliminação isolada de bacilos, na vigência de uma evolução favorável, pode ser confundida com fracasso terapêutico. Outra causa de erro é considerar como sensíveis, cepas que apresentem padrões baixos de resistência, mesmo que acima das proporções críticas. Também a noção de que os resultados sejam sempre confiáveis não é a mais prudente, pois a

informação de resistência não significa que o paciente não se beneficiará com o uso da droga, mas sim, que suas possibilidades de sucesso já não são plenas.

A classificação errônea de uma cepa sensível como resistente poderá conduzir a uma desnecessária troca de esquema terapêutico, com todas as conseqüências em custo e toxicidade, inclusive determinando, até pouco tempo, internamento compulsório do paciente por um longo período.

INDICAÇÃO DOS TESTES DE SENSIBILIDADE

Fox⁸, resumando as causas dos fracassos terapêuticos em tuberculose, lista os itens mais significativos, afirmando que a resistência bacteriana é a menos importante delas:

- a) prescrição inadequada de drogas por parte do médico;
- b) irregularidade na ingestão de drogas;
- c) abandono de tratamento;
- d) resistência primária do bacilo tuberculoso.

Grosset¹¹ acrescenta a esses fatores o retardo no diagnóstico, o que causou, em seus pacientes, até 2,2% de óbitos no primeiro ano de tratamento.

O próprio Fox⁹ (1977), afirma que o primo-tratamento deveria ser realizado à luz de informações sobre as características do bacilo numa comunidade, desconsiderando-se a resistência inicial de cada caso em particular. Também julga desnecessária, e até mesmo prejudicial, a realização dos testes durante o tratamento, por uma eventual má interpretação de resultados, como nos casos de resistência transitória. Relega o papel dos testes, sendo a técnica confiável, à seleção de regimes terapêuticos para novo tratamento de pacientes nos casos de fracasso.

Nos esquemas de curta duração e/ou intermitentes, o papel dos testes de sensibilidade não parece maior. Se os níveis de resistência primária são baixos, como nos

países desenvolvidos, é racional e operacionalmente mais simples ignorá-los e tratar todos os pacientes do mesmo modo. Havendo fracasso, existe a possibilidade de retratá-los com os esquemas convencionais. Nas áreas de altos níveis de resistência inicial, importante será o desenvolvimento de esquemas efetivos para a comunidade e eventualmente para um caso individualizado⁹.

Sobre o papel dos testes de sensibilidade nos dias de hoje, Grosset¹¹ afirma que para melhorar os resultados do tratamento da tuberculose, é necessário dar prioridade não à realização de antibiogramas, mas ao diagnóstico e tratamento dos doentes, assegurando a administração regular de um esquema padronizado, no mínimo a todos os bacilíferos.

Os trabalhos apresentados na XXIV Conferência Mundial da União Internacional contra a Tuberculose, em Bruxelas⁷, sugerem que os regimes encurtados, de fase inicial intensiva, com as quatro drogas principais — RMP, INH, SM e PAS seguidos de uma fase que contenha RMP, podem vencer amplamente a resistência inicial a drogas. Nesse mesmo congresso, foi enfatizada a importância do conhecimento da resistência primária na seleção dos esquemas a serem utilizados em uma determinada coletividade.

Johnston e Wildrick¹⁶, comentando críticas recebidas a uma publicação sua, afirmam: "We contend that in most instances drug susceptibility studies are unnecessary in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. If performed drug regimen should be altered only if clinic, radiological or bacteriologic data indicate that therapy has been ineffective". Esta é, na verdade, a posição da fisiologia atual.

A grande indicação dos testes, nos dias atuais, está restrita a levantamentos em programas de saúde pública, com a análise da evolução da resistência bacilar na comunidade, ao longo dos anos. É um guia na escolha dos esquemas terapêuticos a serem adotados em programas de massa. Do ponto

de vista epidemiológico, interessa avaliar essas taxas de resistência periodicamente, para que se estimem os riscos de transmissão dos bacilos resistentes¹⁹.

Para casos individualizados, a utilização dos testes restringe-se casos de fracasso terapêutico, para a escolha de um derradeiro esquema de drogas.

CHATKIN, J. M. & CHAIEB, J. A. [The usefulness of tuberculosis bacilli sensitivity test in public health]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 16:120-6, 1982.

ABSTRACT: The indications of sensitivity tests for tuberculous bacilli are reviewed, and their usefulness both in public health and individual cases is considered. Technical difficulties and some misinterpretations are discussed within the scope of our present knowledge.

UNITERMS: Tuberculosis test. Tuberculosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARTMANN, K. & GALVEZ-BRANDON, J. Towards an international standardization of resistance tests on mycobacteria. *Scand. J. resp. Dis.*, 49:141-52, 1968.
2. CANETTI, G. 1955. apud BARTMANN, K. & GALVEZ-BRANDON, J. Towards an international standardization of resistance tests on mycobacteria. *Scand. J. resp. Dis.*, 49:141-52, 1968.
3. CANETTI, G. 1957. apud BARTMANN, K. & GALVEZ-BRANDON, J. Towards an international standardization of resistance tests on mycobacteria. *Scand. J. resp. Dis.*, 49:141-52, 1968.
4. CANETTI, G. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity test in tuberculosis control programmes. *Bull. Wld Hlth Org.*, 41:21-43, 1969.
5. CANETTI, G. et al. Mycobacteria; laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull. Wld Hlth Org.*, 29:565-78, 1963.
6. FOX, W. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 97:767-90, 1968.
7. FOX, W. Estado actual de la quimioterapia acordada de la tuberculosis. *Bol. Un. Int. Tuberc.*, 53:278-91, 1978.
8. FOX, W. General considerations in the choice and management of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Bull. Int. Un. Tuberc.*, 47:49-67, 1972.
9. FOX, W. The modern management and therapy of pulmonary tuberculosis. *Proc. roy. Soc. Med.*, 70:4-15, 1977.
10. GANGADHARAM, P.R. & GONZALES, E.R. Influence of the medium on the "in vitro" susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to ethambutol. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 102:653-5, 1970.
11. GROSSET, J. Debe hacerse un estudio de sensibilidad in todo caso nuevo de tuberculosis? *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 53:209-10, 1978.
12. GROSSET, J. & CANETTI, G. Differences de teneur des souches de *Mycobacterium tuberculosis* en variants resistants a la streptomycine selon la variete de streptomycine et le milieu de culture employes. *Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 101:234-52, 1961.
13. HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility for pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 106:1-22, 1972.

14. HONG KONG TUBERCULOSIS TREATMENT SERVICES/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis — second report. *Tubercle*, 55:169-92, 1974.
 15. HORNE, N.W. Drug resistant tuberculosis: a review of the world situation. *Tubercle*, 50 (suppl.):2-12, 1969.
 16. JOHNSTON, R.F. & WILDRICK, K.H. [correspondence]. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 110:685, 1974.
 17. KERTCHER, J.A. et al. Rapid radiometric susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 117:631-7, 1978.
 18. MACDANIEL, R.E. et al. A rapid radiometric method for determining the sensitivity of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* several chemotherapeutic agents. *J. Lab. clin. Med.*, 89:861-7, 1977.
 19. MALMSTEN, L.H. Estudios de sensibilidad con fines epidemiológicos y operacionales. [Apresentado no Curso Regional de Bacteriologia de la Tuberculosis, 8º, Caracas, 1974].
 20. MALMSTEN, L.H. La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis*. [Apresentado no Curso Regional de Bacteriologia de la Tuberculosis, 8º, Caracas, 1974].
 21. POPPE DE FIGUEIREDO, F. Treatment of patients with pulmonary tuberculosis classified according to the history of previous chemotherapy and without reference to pretreatment drug sensitivity. *Tubercle*, 50:335-43, 1969.
 22. RESISTENCIA del *M. tuberculosis* a los quimioterápicos. In: Organización Panamericana de la Salud. *Manual de bacteriología de la tuberculosis; técnicas y procedimientos básicos*. Washington, D.C., 1973. (CD/TB-ST/LAB).
 23. STEWART, S.M. & CROFTON, J.W. The clinical significance of low degrees of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 89:811-29, 1964.
 24. SULA, L. Comparative trials with different decontaminating agents for growing *Mycobacterium tuberculosis* from sputum specimens. *Bull. Wld Hlth Org.*, 39:647-55, 1968.
 25. SULA, L. & SUNDARESAN, T.K. WHO co-operative studies on a simple culture technique for the isolation of mycobacteria. 2. Comparison of the efficacy of lyophilized liquid medium with that of Lowenstein-Jensen (L-J) medium. *Bull. Wld Hlth Org.*, 29:607-25, 1963.
 26. SULA, L. et al. A comparison of the sensitivity of Lowenstein-Jensen media prepared in different national bacteriological laboratories. *Bull. Wld Hlth Org.*, 23:653-68, 1960.
 27. U.S. Public Health Service Cooperative Investigation. Prevalence of drug resistance in previously untreated patients. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 89:327-36, 1964.
 28. VESTAL, A.L. *Procedure for the isolation and identification of mycobacteria*. Atlanta. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1978. (New Publication N° (CDC)79-8230).
- Recebido para publicação em 29/12/1981*
Aprovado para publicação em 17/02/1982