

# Artigo Original

## Doença pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não-tuberculosas entre pacientes recém-diagnosticados como HIV positivos em Moçambique, África\*

*Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacterial isolates among patients with recent HIV infection in Mozambique

Elizabete Abrantes Nunes<sup>1</sup>, Eduardo Mello De Capitani<sup>2</sup>, Elizabete Coelho<sup>3</sup>, Alessandra Costa Panunto<sup>4</sup>, Orvalho Augusto Joaquim<sup>5</sup>, Marcelo de Carvalho Ramos<sup>6</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A micobacteriose é frequentemente diagnosticada entre pacientes infectados pelo HIV. Em Moçambique, onde apenas um pequeno número de pacientes encontra-se sob tratamento anti-retroviral, e a tuberculose tem alta prevalência, existe a necessidade de melhor caracterização destes agentes bacterianos, em nível de espécie, bem como de se caracterizar os padrões de resistência às drogas antituberculosas. **Métodos:** Em uma coorte de 503 indivíduos HIV positivos suspeitos de tuberculose pulmonar, 320 apresentaram positividade para baciloscopia ou cultura no escarro e no lavado brônquico. **Resultados:** Bacilos álcool-ácido resistentes foram detectados no escarro em 73% dos casos com cultura positiva. De 277 isolados em cultura, apenas 3 mostraram-se tratar de micobactérias não-tuberculosas: 2 *Mycobacterium avium* e uma *M. simiae*. Todos os isolados de *M. tuberculosis* inicialmente caracterizados através de reação em cadeia de polimerase (RCP) do gene hsp65 foram posteriormente caracterizados como tal através de RCP do gene gyrB. Resistência à isoniazida foi encontrada em 14% dos casos; à rifampicina em 6%; e multirresistência em 5%. Pacientes previamente tratados para tuberculose mostraram tendência a taxas maiores de resistência às drogas de primeira linha. O padrão radiológico mais freqüente encontrado foi o infiltrado intersticial (67%), seguido da presença de linfonodos mediastinais (30%), bronquiectasias (28%), padrão miliar (18%) e cavidades (12%). Os pacientes infectados por micobactérias não-tuberculosas não apresentaram manifestações clínicas distintas das apresentadas pelos outros pacientes. A mediana de linfócitos CD4 entre todos os pacientes foi de 134 células/mm<sup>3</sup>. **Conclusões:** Tuberculose e AIDS em Moçambique estão fortemente associadas, como é de se esperar em países com alta prevalência de tuberculose. Embora as taxas de resistência a drogas sejam altas, o esquema isoniazida-rifampicina continua sendo a escolha apropriada para o início do tratamento.

**Descritores:** Tuberculose; Micobactérias atípicas; HIV; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Resistência a múltiplos medicamentos; Moçambique.

### Abstract

**Objective:** Mycobacteriosis is frequently diagnosed among HIV-infected patients. In Mozambique, where few patients are under antiretroviral therapy and the prevalence of tuberculosis is high, there is need for better characterization of mycobacteria at the species level, as well as for the identification of patterns of resistance to antituberculous drugs. **Methods:** We studied a sample of 503 HIV-infected individuals suspected of having pulmonary tuberculosis. Of those 503, 320 tested positive for mycobacteria through sputum smear microscopy or culture of bronchoalveolar lavage fluid. **Results:** Acid-fast bacilli were observed in the sputum of 73% of the individuals presenting positive cultures. Of 277 isolates tested, only 3 were nontuberculous mycobacteria: 2 were identified as *Mycobacterium avium* and one was identified as *M. simiae*. Strains initially characterized as *M. tuberculosis* complex through polymerase chain reaction restriction analysis (PRA) of the hsp65 gene were later confirmed as such through PRA of the gyrB gene. Among the *M. tuberculosis* isolates, resistance patterns were as follows: to isoniazid, 14%; to rifampin, 6%; and multidrug resistance, 5%. Previously treated cases showed significantly higher rates of resistance to first-line antituberculous drugs. The most common radiological pattern was interstitial infiltrate (in 67%), followed

\* Trabalho realizado em cooperação entre a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo e a Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Moçambique.

1. Professora Assistente. Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Moçambique.

2. Chefe da Disciplina de Pneumologia. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Microbiologista do Laboratório de Biologia Molecular. Hospital Central de Maputo, Maputo, Moçambique.

4. Bióloga do Laboratório de Micobactérias. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

5. Estatístico do Departamento de Saúde da Comunidade. Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Moçambique.

6. Professor Associado Livre Docente da Disciplina de Moléstias Infecciosas. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Mello De Capitani. Caixa Postal 7042, CEP 13076-970, Campinas, SP, Brasil.

Tel 55 19 3521-7595. E-mail: capitani@fcm.unicamp.br

Apoio financeiro: Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP – Processo 2002/00165-5.

Recebido para publicação em 17/12/2007. Aprovado, após revisão, em 30/1/2008.

by mediastinal lymph node enlargement (in 30%), bronchiectasis (in 28%), miliary nodules (in 18%) and cavitation (in 12%). Patients infected with nontuberculous mycobacteria presented clinical profiles indistinguishable from those of other patients. The median CD4 lymphocyte count in this group was 134 cells/mm<sup>3</sup>. **Conclusions:** There is a strong association between tuberculosis and AIDS in Mozambique, as expected in a country with a high prevalence of tuberculosis. Although drug resistance rates are high, the isoniazid-rifampin regimen continues to be the appropriate choice for initial therapy.

**Keywords:** Tuberculosis; Mycobacteria, atypical; HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; Drug Resistance, Multiple; Mozambique.

## Introdução

A infecção pelo HIV é uma condição associada ao alto risco de micobacteriose, primariamente atribuída a *Mycobacterium tuberculosis* e às micobactérias não tuberculosas (MNT). Aproximadamente 50% de todos os indivíduos infectados pelo HIV desenvolvem infecções micobacterianas em algum momento de suas vidas.<sup>(1)</sup> A tuberculose (TB) pode ocorrer nas primeiras fases da infecção por HIV, quando a imunidade celular ainda está preservada. Entretanto, as infecções causadas pela *M. tuberculosis* combinadas com as MNT, especialmente com o complexo *M. avium* (CMA), podem permanecer latentes até o momento em que o sistema imunológico tenha sido gravemente prejudicado. A maioria dos dados relacionados à epidemiologia da infecção causada pelo CMA precedeu a era da terapia anti-retroviral altamente eficiente. De acordo com um grupo de autores,<sup>(2)</sup> devido à introdução do tratamento profilático para a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, bem como às taxas de sobrevivência maiores resultantes da introdução do tratamento com zidovudina, tem havido uma redução na incidência de infecção por CMA entre pacientes com AIDS. Em 1992, estes autores encontraram uma incidência de 19% de tal infecção em uma coorte de 1.006 pacientes com três eventos caracterizadores da AIDS. O aspecto que mais se relacionava ao desenvolvimento de infecções por CMA naqueles pacientes foi o baixo número de células CD4 no sangue periférico.<sup>(2)</sup> Demonstrou-se que a incidência de infecções por CMA entre pacientes com AIDS varia de 10,5% a 21,6% em algumas cidades norte-americanas, comparada a 2,4% e 2,6% em Trinidad e Quênia, respectivamente.<sup>(3)</sup> No sudeste da Inglaterra, 356 de 803 cepas de micobactérias isoladas de 727 pacientes infectados com o HIV eram do CMA.<sup>(4)</sup> Entre 240 pacientes infectados com o HIV que apresentavam culturas positivas para a micobactéria na Argentina, 82,9% dos isolados eram *M. tuberculosis* e 12% eram CMA.<sup>(5)</sup> A prevalência e características destas infecções foram todas descritas para as populações infectadas pelo HIV nos países

desenvolvidos. Entretanto, tais dados para os países em desenvolvimento raramente estão disponíveis. Como relatado, a taxa de infecção por CMA é menor em países em desenvolvimento que nos desenvolvidos. Este fato foi atribuído à exposição prévia e à imunidade adquirida. Entretanto, também é possível que alguns centros de países em desenvolvimento sejam pouco equipados para identificar corretamente tais infecções. Em Moçambique, a TB é mais doença micobacteriana diagnosticada com maior frequência, com uma prevalência de 250/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 124/100.000. A prevalência de TB entre pacientes infectados pelo HIV é de 47%.<sup>(6)</sup> Devido às limitadas fontes econômicas, a identificação das MNT não é feita rotineiramente em Moçambique. Portanto, pode-se questionar se em alguns pacientes portadores do HIV com baciloscopia do escarro negativa para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e em tratamento para TB, bem como naqueles sendo tratados para tuberculose multirresistente (TBMR), como determinado por meio do teste de sensibilidade feito rotineiramente, a doença é realmente causada pelas MNT. Este estudo propicia a visão detalhada do problema em uma população selecionada de pacientes infectados pelo HIV na cidade de Maputo.

## Métodos

Este estudo foi feito em dois grandes hospitais gerais de Maputo: o Hospital Central de Maputo e o Hospital Geral de Machava. O primeiro é a referência para TB na região sul do país, e o segundo é a referência nacional para os casos de TB. A maioria dos pacientes co-infectados com TB/HIV e necessitando internação são hospitalizados em um destes dois centros. Este estudo foi realizado de outubro de 2002 até o final de agosto de 2004.

Todos os pacientes com idade acima de 11 anos internados com suspeita de TB e cujos quadros de HIV eram conhecidos foram avaliados. O diagnóstico de TB foi feito baseado em reclamações,

achados clínicos e achados das radiografias de tórax, bem como nos resultados da baciloscopia de escarro para BAAR e cultura. Os pacientes foram categorizados clinicamente em quatro classes: assintomático (Classe I); sintomático em menos de 50% do dia (Classe II), sintomático em mais de 50% do dia (Classe III); e acamado a maior parte do tempo (Classe IV). Os pacientes foram questionados quanto a tratamentos anteriores para TB, o que também foi checado nos registros dos pacientes. A confidencialidade rigorosa dos resultados dos pacientes foi garantida, e todos os pacientes participantes (ou seus pais/responsáveis) assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os comitês de ética das instituições envolvidas aprovaram o protocolo.

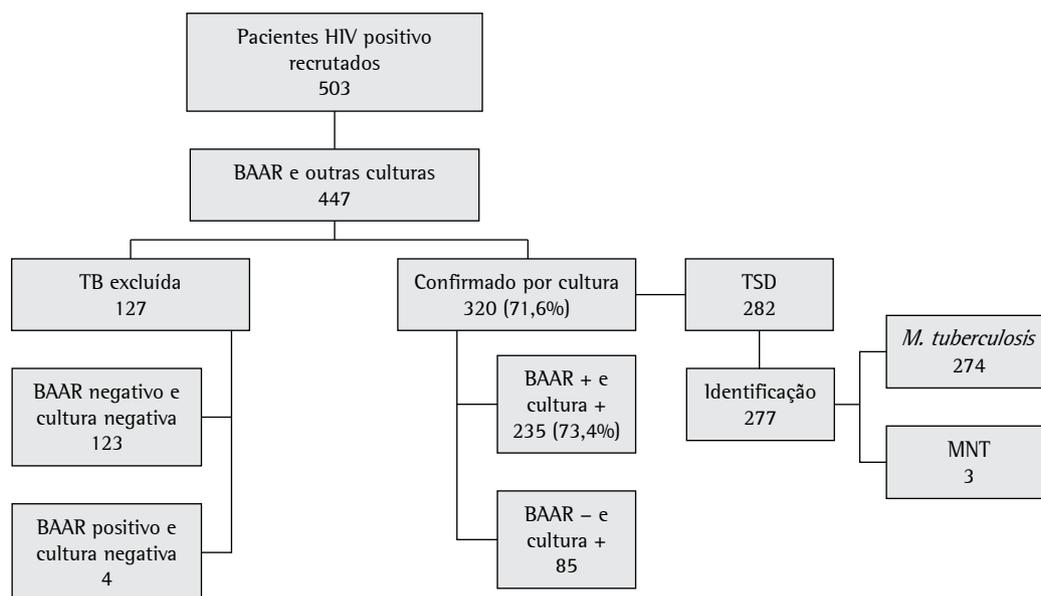
Uma amostra do sangue periférico foi coletada de cada paciente inscrito a fim de se determinar os níveis de albumina, desidrogenase láctica e hemoglobina, bem como realizar um hemograma completo e contagem de linfócitos CD4.

Radiografias de tórax foram feitas à admissão. Os achados foram categorizados nos seguintes padrões: intersticial, consolidação alveolar, nódulos, cavitações, bronquiectasias, e linfonodomegalias mediastinais.

### ***Baciloscopia de BAAR, cultura e testes de sensibilidade às drogas***

Lavados broncoalveolares e amostras de escarro foram processados através de coloração de Ziehl-Neelsen, fucsina, e auramina. Em todos os casos, meios de cultura de Löwenstein-Jensen e Stonebrink foram usados simultaneamente para as culturas de escarro ou de lavados broncoalveolares. Os testes de sensibilidade a isoniazida, estreptomicina, etambutol e rifampicina foram realizados de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde e pela *International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. MR foi definida como resistência a rifampicina e isoniazida. Todos os testes foram realizados no Laboratório Nacional de Referência de Tuberculose, localizado em Maputo. O Laboratório participa de um programa internacional de garantia de qualidade patrocinado pelo *Istituto Superiore di Sanità di Roma*, em Roma, Itália.

A análise da restrição/reacção em cadeia da polimerase do gene hsp 65 foi utilizada para identificação das espécies de isolados.<sup>(7)</sup> Cepas do complexo *M. tuberculosis* foram identificados por meio de amplificação e restrição dos produtos do gene gyrB.<sup>(8)</sup> Estes testes foram realizados no Laboratório



**Figura 1** – Pacientes envolvidos no estudo de acordo com os resultados dos exames. BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes; TB: tuberculose; TSD: teste de sensibilidade às drogas; e MNT: micobactérias não tuberculosas.

de Patogênese Bacteriana da Universidade de Campinas, localizado em Campinas (SP) Brasil.

Pacientes que apresentaram baciloscopia do escarro negativa para BAAR foram submetidos a fibrobroncoscopia flexível. O lavado broncoalveolar foi obtido depois de instilação de alíquotas de 5 mL de solução salina nos brônquios lobares ou segmentares.

### Teste anti-HIV

Uma amostra de sangue foi coletada para o teste anti-HIV. Ensaio imunocromatográficos foram utilizados para a detecção de HIV-1 (UnigoldT test; Trinity Biochem, Dublin, Irlanda) e HIV-2 (Determine AbbottT; Abbott Diagnostics, Park, IL, EUA). Os resultados foram confirmados em seguida utilizando-se um ensaio imunoenzimático rápido.

### Contagem de CD4

Para determinar as contagens de linfócitos CD4, utilizamos citometria de fluxo (Epics-XL-MCL; Beckman Coulter, Fullerton, CA, EUA) de acordo com as recomendações do fabricante.

### Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Stata Intercooled*, versão 8.2 (Stata Corp., College Station, TX, EUA). A análise multivariada foi utilizada para descrever variáveis demográficas e variáveis relacionadas à resistência às drogas, utilizando-se o teste do qui-quadrado para determinar a significância estatística. Para os parâmetros hematológicos, foi realizado o teste de Mann-Whitney.

### Resultados

Um total de 503 pacientes infectados pelo HIV foi recrutado (Figura 1). Dentre estes 503, 447 haviam realizado baciloscopia para BAAR e cultura em espécimes de catarro ou lavagem broncoalveolar. Resultados positivos da cultura para micobactéria foram obtidos em 320 pacientes. Destes 320, 235 (73,4%) também apresentaram baciloscopia positiva para BAAR. Todos os dados apresentados aqui são relacionados ao grupo de pacientes em que a infecção micobacteriana foi confirmada através de cultura (n = 320). Testes de sensibilidade às drogas foram realizados em 258 isolados. A identificação de micobactéria em nível de espécie foi atingida em 277 isolados. Um número substancial de isolados não

**Tabela 1** – Características demográficas de 320 pacientes infectados pelo HIV e portadores de tuberculose, Moçambique, 2006.

Idade (anos), mediana	33
Sexo feminino	30
Sexo masculino	34
Sexo, n	
Feminino	196
Masculino	124
Raça, n	
Negra	292
Caucasiana	27
Outra	1
Local de nascimento, n	
Província de Maputo	262
Província de Gaza	31
Província de Tetê	14
Outra	13
Residência, n	
Província de Maputo	306
Outra	14

pôde ser identificado (n = 43) ou não foi submetido a testes de sensibilidade às drogas (n = 62) devido a problemas de preservação durante o transporte. Apenas 3 isolados foram caracterizados como MNT. A Tabela 1 mostra as características demográficas dos pacientes que apresentaram infecções micobacterianas, como confirmado por meio de baciloscopia ou cultura. A maioria dos pacientes, independente do gênero, estava na faixa etária economicamente ativa. A predominância de pacientes negros reflete o perfil demográfico do país.

Perda de peso, febre e tosse foram os achados clínicos observados com maior frequência, e 50,6% dos pacientes foram categorizados como Classe I. O padrão radiológico mais comum foi o intersticial (em 66,8%), seguido por linfonodomegalias mediastinais (em 30%) e bronquiectasias (em 27,5%). Nódulos miliares foram observados em 17,8% dos casos, e cavitação foi observada em 12,1%. Estes dados podem ser observados na Tabela 2. Todos os três indivíduos infectados com o MNT apresentaram manifestações clínicas bastante similares àquelas dos casos de infecção por *M. tuberculosis*. A mediana da contagem de linfócitos CD4 foi 151 células/mm<sup>3</sup>, e a mediana da contagem de linfócitos total foi 1140,5 células/mm<sup>3</sup>. As cavidades observadas nas radiografias de tórax foram associadas às contagens de linfócitos CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup> (Figura 2).

**Tabela 2** – Distribuição dos achados clínicos e radiológicos em 320 pacientes com culturas positivas para micobactérias.

Variáveis	n	%
Sinais e sintomas		
Perda de peso	320	100,0
Febre	317	99,0
Tosse	274	86,0
Sudorese	219	68,0
Dor no peito	208	65,0
Diarréia	124	39,0
Dispneia	142	44,0
Linfonodomegalias mediastinais	127	40,0
Hemoptise	15	5,0
Desempenho clínico		
Classe I	162	51,0
Classe II	103	32,0
Classe III	42	13,0
Classe IV	1	0,3
Sem informação	12	4,0
Achados radiológicos		
Padrão intersticial	214	67,0
Padrão miliar	57	18,0
Linfonodomegalias	96	30,0
Bronquiectasias	88	28,0
Cavidades	39	12,0
Achados bilaterais	250	78,0

Classe I: assintomático; classe II sintomático menos que 50% do dia; classe III: sintomático mais que 50% do dia; e Classe IV: acamado a maior parte do tempo.

### Identificação micobacteriana

Das 277 culturas nas quais micobactérias foram identificadas em nível de espécie, 274 (99%) tiveram resultado positivo para a *M. tuberculosis*, 2 (0,7%) tiveram resultado positivo para a *M. avium*, e 1 (0,4%) teve resultado positivo para a *M. simiae*. No grupo complexo *M. tuberculosis*, a análise dos padrões da restrição/reacção em cadeia da polimerase gyrB confirmou a *M. tuberculosis* em todos os isolados.

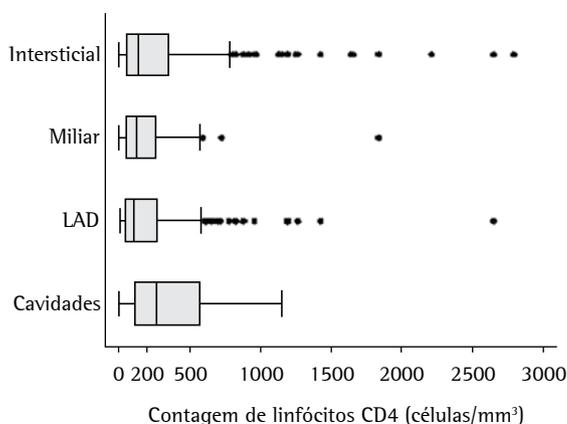
A Tabela 3 resume os dados sobre a resistência às drogas. Testes de sensibilidade às drogas tuberculostáticas foram realizados em 258 isolados de *M. tuberculosis* e em 3 isolados de MNT. Novos casos de TB corresponderam a 179 (69%) dos pacientes, e 74 (29%) dos pacientes relataram terem sido tratados para TB anteriormente. Nos 5 casos restantes (2%), esta informação não pôde ser obtida. Resistência a pelo menos uma droga testada foi observada em 44 casos (17%). Houve 13 isolados (5%) que apresentaram MR, o que foi significativamente mais

frequente ( $p < 0.03$ ) nos indivíduos tratados anteriormente (9%) que naqueles classificados como novos casos (3%). Resistência a pelo menos uma droga foi encontrada em 23 (12,9%) dos 179 novos casos. A resistência à droga mais comum foi à isoniazida (em 11%); seguida pela resistência à estreptomicina (em 7%) e resistência à rifampicina (em 4%). A resistência somente à isoniazida foi observada em 6%, e a resistência somente à estreptomicina foi observada em 2%. A resistência somente ao etambutol não foi observada. A resistência a pelo menos uma droga foi observada em 19 (26%) dos 74 casos tratados anteriormente. Naquele grupo, a resistência mais comum foi a resistência à isoniazida (em 23%), seguida de resistência à rifampicina (em 11%) e resistência à estreptomicina (em 9%). Mais uma vez, a resistência somente ao etambutol não foi observada.

A resistência à combinação isoniazida-rifampicina foi mais alta entre os casos tratados anteriormente que entre os novos casos. No total, a resistência a qualquer droga isolada ou combinação de drogas ocorreu com maior frequência entre os casos tratados anteriormente. Como esperado, a MNT isolada mostrou resistência à maioria das drogas testadas. Resistência a todas as drogas testadas foi encontrada para a *M. simiae*. Dos 2 isolados de *M. avium*, um era sensível apenas à rifampicina, e o outro era sensível apenas à estreptomicina.

### Discussão

Em Moçambique, a AIDS e a TB estão firmemente estabelecidas. Comorbidades tais como infecção por malária, anemia falciforme, desnutrição e parasitas intestinais contribuem para a alta mortalidade observada entre tais pacientes. Em Moçambique, onde dados a respeito da TB e AIDS são incompletos, a TB está entre as 10 causas de morte passíveis de prevenção em Maputo.<sup>(10)</sup> Apesar de um programa nacional de tratamento da TB estar sendo conduzido por uma equipe paramédica desde 1985, os resultados têm sido frustrantes.<sup>(11)</sup> O presente estudo mostra que pacientes co-infectados por TB/HIV na área de Maputo têm baixos níveis de hemoglobina e albumina, provavelmente refletindo as condições mencionadas acima, tomando o tratamento de tais pacientes ainda mais difícil. A maior parte dos indivíduos afetados está na faixa etária economicamente ativa, o que implica em um grande peso socioeconômico. A apresentação clínica da TB na população estudada foi a clássica



**Figura 2** – Disposição gráfica do tipo “box plot” mostrando a distribuição das alterações radiológicas de acordo com as contagens do linfócito CD4. LAD: linfadenopatia.

triade de febre, suores, e tosse. Falta de ar combinada a alterações intersticiais observadas nas radiografias de tórax foi um achado comum, fazendo da pneumonia por *P. jirovecii* um dos principais diagnósticos diferenciais, especialmente entre aqueles com desidrogenase láctica elevada, encontrada na maior parte dos pacientes avaliados. Em uma ampla série de casos e revisão da literatura,<sup>(12)</sup> as radiografias de tórax de pacientes co-infectados por TB/HIV foram analisadas. Os achados predominantes foram infiltrados, seguidos por infiltrado intersticial e linfadenopatia. Baixas contagens do linfócito CD4 foram associadas à

linfadenopatia hilar/mediastinal e inversamente associadas a derrame pleural e doença cavitária. Nossos resultados corroboram aqueles achados; MNT foram isolados de amostras de catarro em apenas 3 casos. De acordo com outros relatos de países em desenvolvimento, onde a prevalência de TB é bastante alta, o isolamento de MNT é raro. Em um caso, o provável agente causador foi a *M. simiae*. Existem poucos relatos de infecção por *M. simiae* em pacientes infectados pelo HIV.<sup>(13-15)</sup> Apesar de sua associação à doença humana não ser freqüente, a infecção pulmonar com a *M. simiae* foi relatada em treinadores de macacos e outros indivíduos que tenham contato com estes animais,<sup>(16)</sup> bem como em pacientes com doença pulmonar pré-existente, como TB cavitária, carcinoma e doença pulmonar obstrutiva crônica.<sup>(13)</sup> Acredita-se que a transmissão é via aerógena e oral-fecal, já que foi detectada em fezes de seres humanos saudáveis.<sup>(16)</sup> O isolado encontrado neste estudo foi resistente a todas as drogas tuberculostáticas comuns, como foram as *M. simiae* descritas em outros relatos de caso.

Como esperado, a resistência da *M. tuberculosis* a pelo menos uma droga tuberculostática foi significativamente menor entre os novos casos de TB que nos casos tratados anteriormente. O padrão de resistência a pelo menos uma droga tuberculostática em casos tratados anteriormente é similar ao observado em outros países africanos.<sup>(17-19)</sup> Esta taxa de resistência entre novos casos pode ser o resultado de

**Tabela 3** – Distribuição das cepas de *M. tuberculosis* isoladas de 279 pacientes de acordo com os padrões de resistência a isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina com histórico de tratamento anterior para tuberculose.

Sensibilidade/Resistência	Tratado anteriormente	Novos casos	Sem informação	Total	p*
	(n = 74)	(n = 179)	(n = 5)	(n = 258)	
	N (%)	n (%)	N	n	
Sensível a todos os fármacos testados	55 (75)	156 (87)	3	214	0,02
Resistência a um único fármaco	10 (13)	15 (9)	1	26	0,29
INH	8 (10)	10 (6)	-	18	
EM	1 (1)	4 (2)	1	6	
RIF	1 (1)	1	-	2	
EMB	-	-	-	-	
Resistência simultânea	9 (8)	8 (2)	1	18	0,19
INH+RIF	3 (5)	1	-	4	
INH+EM	2 (3)	3 (2)	-	5	
INH+RIF+EM	3 (5)	2 (1)	1	6	0,01
INH+RIF+ EMB	1	-	-	1	
INH+RIF+EM+EMB	-	2 (2)	-	2	0,64
TBMR	7 (11)	5 (3)	1	14	0,03

INH: isoniazida; EM: estreptomicina; RIF: rifampicina; EMB: etambutol; MR: multirresistente (resistência a pelo menos INH e RIF). \*Teste qui-quadrado de Pearson.

situações concorrentes: a co-infecção por TB/HIV, que deixa os pacientes mais suscetíveis quando expostos a um ambiente em que exista uma transmissão contínua de micobactérias resistentes<sup>(20)</sup>; o uso de certas drogas tuberculostáticas para o tratamento de outras doenças, e a decrescente absorção de drogas tuberculostáticas devido à diarreia concorrente causada por doenças parasitárias e infecções intestinais bacterianas, resultando em menores concentrações séricas da droga. As altas taxas de resistência observadas nos casos já tratados anteriormente são de grande preocupação, pois implica que as condições são conducentes à aquisição de resistência adicional, levando à TBMR. A resistência à isoniazida foi mais comum que a resistência a qualquer outra droga testada e, a 14,9%, foi consideravelmente mais alta que a taxa mundial de 5,9% relatada pela Organização Mundial de Saúde.<sup>(6)</sup> De acordo com aquele relato, uma taxa de resistência à isoniazida e rifampicina mais alta que 10% pode predizer o desenvolvimento de TBMR. Este achado aumenta preocupações com relação ao uso profilático de isoniazida em indivíduos infectados pelos HIV em Moçambique.

Os resultados dos testes de sensibilidade às drogas realizado no presente estudo indicam a necessidade de uma rigorosa fiscalização do tratamento diretamente observado de curta duração, melhor vigilância epidemiológica dos casos de TB, e coordenação entre programas de controle à AIDS e TB.

## Referências

1. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellular complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis.* 1992;165(6):1082-5.
2. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):285-9.
3. Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, Ristola MA, Barber TW, Waddell R, et al. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. International MAC Study Group. *AIDS.* 1996;10(9):1025-32.
4. Yates MD, Pozniak A, Grange JM. Isolation of mycobacteria from patients seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV) in south east England: 1984-92. *Thorax.* 1993;48(10):990-5.
5. Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, Rybko A, Poggi S. Mycobacteria in HIV-infected patients in Buenos Aires. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(3):185-9.
6. Aziz MA. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. Geneva: World Health Organization, 2004.
7. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol.* 1993;31(2):175-8.
8. Niemann S, Harmsen D, Rüsç-Gerdes S, Richter E. Differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by *gyrB* DNA sequence polymorphism analysis. *J Clin Microbiol.* 2000;38(9):3231-4.
9. Mac-Arthur A, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):894-902.
10. Dgedge M, Novoa A, Macassa G, Sacarlal J, Black J, Michaud C, et al. The burden of disease in Maputo City, Mozambique: registered and autopsied deaths in 1994. *Bull World Health Organ.* 2001;79(6):546-52.
11. Salomao MA. The National Tuberculosis Control Programme in Mozambique, 1985-1990. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1991;66(4):175-8.
12. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):242-6.
13. Vandercam B, Gala JL, Gerain J, Degraux J, Bourlond A, Colebunders B, et al. About two cases of *Mycobacterium simiae* infection in AIDS: review of the pathogenicity. *Acta Clin Belg.* 1998;53(3):206-12.
14. Al-Abdely HM, Revankar SG, Graybill R. Disseminated *Mycobacterium simiae* infection in patients with AIDS. *J Infect.* 2000;41(2):143-7.
15. Huminer D, Dux S, Samra Z, Kaufman L, Lavy A, Block CS, et al. *Mycobacterium simiae* infection in Israeli patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):508-9.
16. Sampaio JL, Artiles N, Pereira RM, Souza JR, Leite JP. *Mycobacterium simiae* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Braz J Infect Dis.* 2001;5(6):352-5.
17. Tudó G, González J, Obama R, Rodríguez JM, Franco JR, Espasa M, et al. Study of resistance to anti-tuberculosis drugs in five districts of Equatorial Guinea: rates, risk factors, genotyping of gene mutations and molecular epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(1):15-22.
18. Bretzel G, Aziz M, Wendl-Richter U, Adatu F, Aisu T, van Wijnen A, et al. Anti-tuberculosis drug resistance surveillance in Uganda 1996-1997. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(9):810-5.
19. Dosso M, Bonard D, Msellati P, Bamba A, Douhourou C, Vincent V, et al. Primary resistance to antituberculosis drugs: a national survey conducted in Côte d'Ivoire in 1995-1996. Ivorian Study Group on Tuberculosis Resistance. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(9):805-9.
20. Kritski A, Dalcolmo M, del Bianco R, del Melo FF, Pinto WP, Schechter M, et al. Association of tuberculosis and HIV infection in Brazil [Article in Portuguese]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1995;118(6):542-54.