PERFIL DE SENSIBILIDADE FENOTÍPICO E GENOTÍPICO DE ISOLADOS CLÍNICOS DE *Mycobacterium tuberculosis* FRENTE AOS FÁRMACOS DO ESQUEMA BÁSICO DE TRATAMENTO

Leticia Vitória Sampaio (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Laiz Mangini Cicchelero, Daniela Ferrari Micheletti, Leonardo de Oliveira Figueiredo, Katiany Rizzieri Caleffi-Ferracioli, Regiane Bertin de Lima Scodro (Orientadora). E-mail: rblscodro@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Microbiologia, Microbiologia Aplicada/Microbiologia Médica

Palavras-chave: Epidemiologia; Diagnóstico Molecular; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.

RESUMO

A tuberculose (TB) permanece como importante problema de saúde pública, especialmente diante do aumento da resistência aos medicamentos antituberculose. Este estudo teve como objetivo avaliar o perfil fenotípico e genotípico de sensibilidade aos fármacos de primeira linha em isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, bem como analisar a concordância e as discrepâncias entre os métodos laboratoriais empregados. Trata-se de estudo epidemiológico, descritivo, transversal e analítico, baseado em dados laboratoriais secundários do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas, da Universidade Estadual de Maringá, referentes ao período de 2021 a 2023. Foram analisados resultados de teste rápido molecular para TB, cultura automatizada MGIT®, *Line Probe Assay* e, nos casos discordantes, ensaio molecular complementar MDRTB-BD MAX. Os resultados demonstraram baixa frequência de resistência à rifampicina e identificaram predomínio de resistência à isoniazida, além de discordâncias entre métodos fenotípicos e genotípicos. Conclui-se que a associação de métodos moleculares e fenotípicos contribui para uma avaliação mais abrangente da resistência aos medicamentos antituberculose, sendo relevante para a vigilância laboratorial e o adequado direcionamento terapêutico.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece como importante problema de saúde pública, sendo a resistência aos medicamentos um dos principais desafios para seu controle. A tuberculose drogarresistente (TB-DR) resulta da seleção de mutações durante tratamentos inadequados ou da transmissão de isolados clínicos resistentes (WHO, 2025). Entre os principais marcadores moleculares de resistência destacam-se os genes *kat*G associado à isoniazida, e *rpo*B, à rifampicina. A identificação da resistência pode ser realizada por métodos moleculares e fenotípicos. O Teste

Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) detecta o complexo *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina (BRASIL, 2024). Enquanto o Line Probe Assay (LPA) identifica mutações relacionadas principalmente à isoniazida e rifampicina (RANJAN *et al.*, 2023). Já o sistema BACTEC MGIT 320® avalia fenotipicamente a suscetibilidade aos medicamentos (ZAPOROJAN *et al.*, 2025). Entretanto, podem ocorrer discrepâncias entre os métodos, relacionadas a mutações não detectadas ou diferenças metodológicas, tornando importante a análise integrada dos resultados (VALAFAR *et al.*, 2021). Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil fenotípico e genotípico de resistência aos fármacos de primeira linha em isolados clínicos de *M. tuberculosis* provenientes do LEPAC/UEM, entre 2021 e 2023.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico, descritivo, transversal e analítico, baseado em dados laboratoriais secundários do LEPAC/UEM, referentes a janeiro de 2021 a dezembro de 2023. Foram incluídos isolados confirmados do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 8.296.491). Foram analisadas variáveis relacionadas ao diagnóstico laboratorial, incluindo o TRM-TB, baciloscopia por Ziehl-Neelsen, cultura automatizada pelo sistema MGIT, fator corda e antígeno MPT64, além da classificação clínica dos pacientes. O perfil de resistência aos fármacos foi avaliado por métodos fenotípicos e genotípicos, utilizando TRM-TB, MGIT e LPA, com investigação de resistência à rifampicina e isoniazida. Os dados foram organizados no Microsoft Excel® e analisados por estatística descritiva, com apresentação dos resultados em tabelas e estratificação por ano.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2021 e 2023, foram confirmados 364 isolados do complexo *Mycobacterium tuberculosis* no LEPAC/UEM, sendo 111 (30,5%) em 2021, 132 (36,3%) em 2022 e 121 (33,2%) em 2023. O TRM-TB foi positivo em 316 isolados, com predominância de alta carga bacilar (205 casos). A cultura pelo sistema MGIT confirmou o crescimento do complexo em praticamente todos os isolados, enquanto Ziehl-Neelsen, fator corda e MPT64 apresentaram elevada concordância na identificação microbiológica. Predominaram pacientes sintomáticos respiratórios (260), seguidos por retratamento (63), controle (32) e casos extrapulmonares (9). A resistência à rifampicina detectada pelo TRM-TB foi pouco frequente, com quatro casos identificados no período. O perfil fenotípico de sensibilidade aos fármacos de primeira linha, apresentado na Tabela 1, demonstrou predominância de isolados sensíveis. A resistência à isoniazida foi a mais frequente, seguida pela resistência à estreptomicina, enquanto a resistência à rifampicina foi observada apenas em 2023.

Tabela 1 – Perfil fenotípico de sensibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos de primeira linha pelo sistema MGIT-BD (2021–2023)

Perfil de sensibilidade	**2021 n (%)**	**2022 n (%)**	**2023 n (%)**
Sensível a todos os fármacos	89 (80,2%)	117 (88,6%)	101 (83,5%)
Resistência à Isoniazida	19 (17,1%)	13 (9,8%)	13 (10,7%)
Resistência à Estreptomicina	3 (2,7%)	1 (0,8%)	4 (3,3%)
Resistência simultânea à INH e SM	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Resistência à Rifampicina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)
Total de isolados testados	111	132	121

INH: isoniazida; SM: estreptomicina

A análise genotípica por LPA, apresentada na Tabela 2, identificou principalmente mutações no gene *kat*G, associadas à resistência à isoniazida, observadas em 13 isolados em 2021, 13 em 2022 e 11 em 2023. Em 2023, foram identificadas quatro mutações no gene *rpo*B, relacionadas à resistência à rifampicina.

Tabela 2 – Perfil genotípico de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* identificado pelo Line Probe Assay (LPA) (2021–2023)

Perfil genotípico	**2021 n (%)**	**2022 n (%)**	**2023 n (%)**
Mutação no gene *kat*G	13 (11,7%)	13 (9,8%)	11 (9,1%)
Mutação no gene *rpo*B	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,3%)
Sem mutações detectadas	33 (29,7%)	117 (88,6%)	102 (84,3%)
Não realizado	65 (58,6%)	2 (1,5%)	4 (3,3%)
Total de isolados	111	132	121

Foram observadas discrepâncias entre os métodos fenotípicos e genotípicos, principalmente em isolados resistentes à isoniazida pelo MGIT sem mutações detectáveis pelo LPA. Em 2023, também foi identificado um isolado com mutação no rpoB pelo LPA, inicialmente classificado como sensível à rifampicina pelo MGIT, com resistência posteriormente confirmada pelo MDRTB-BD®-MAX. Esses achados demonstram a importância da associação entre métodos fenotípicos e moleculares na caracterização da resistência aos medicamentos antituberculose.

CONCLUSÕES

O estudo demonstrou predominância de isolados de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis aos fármacos de primeira linha, sendo a resistência à isoniazida a mais frequente, geralmente associada a mutações em *kat*G. Alterações em *rpo*B também foram identificadas em isolados resistentes à rifampicina. As discrepâncias entre métodos fenotípicos e genotípicos evidenciam limitações na detecção de determinados mecanismos de resistência, reforçando a importância da abordagem integrada dessas metodologias. Os achados contribuem para a caracterização da tuberculose resistente na região e para o fortalecimento da vigilância laboratorial e epidemiológica.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento do PIBIC-AF-IS e à Universidade Estadual de Maringá.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Informativo sobre o teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/teste-rapido-molecular-para-tuberculose-trm-tb/view. Acesso em: 23 ago. 2026.

RANJAN, K. P. *et al*. Molecular characterization of *kat*G and *inh*A mutations by Genotype MTBDRplus line probe assay to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. **Cureus**, v. 15, n. 4, p. e37136, 2023. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.37136. Acesso em: 23 ago. 2026.

VALAFAR, S. J. Systematic Review of Mutations Associated with Isoniazid Resistance Points to Continuing Evolution and Subsequent Evasion of Molecular Detection, and Potential for Emergence of Multidrug Resistance in Clinical Strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, DC, v. 65, n. 3, e02091-20, 2021. DOI: https://doi.org/10.1128/AAC.02091-20. Acesso em: 23 ago. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tuberculosis. **Geneva: World Health Organization**, 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis. Acesso em: 23 ago. 2026.

ZAPOROJAN, N. *et al*. Genotypic and phenotypic methods in the detection of MDR-TB and evolution to XDR-TB. **Antibiotics**, v. 14, n. 7, p. 732, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics14070732. Acesso em: 23 ago. 2026.