



**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**

# **TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE**

*Por:*

*Rita Daniela Matos Gomes*

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Junho de 2008



**Universidade da Beira Interior**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**

# **TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE**

*Por:*

*Rita Daniela Matos Gomes*

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Medicina

Autora: \_\_\_\_\_

Orientadora: \_\_\_\_\_

Dr.<sup>a</sup> Maria Jesus Beirão Valente  
Assistente hospitalar do C.H.C.B.  
Assistente convidada da F.C.S.-U.B.I.

Junho de 2008



## ***SUMÁRIO***

A emergência do *Mycobacterium tuberculosis* resistente aos antibacilares de primeira linha, constitui um problema de saúde pública mundial de extrema importância.

A tuberculose multirresistente, definida por resistência pelo menos à isoniazida e à rifampicina, representa um desafio aos programas de controlo da tuberculose, uma vez que o tratamento de tais casos é complexo, com recurso a fármacos de segunda linha, mais dispendioso e frequentemente com menos sucesso que o tratamento de estirpes sensíveis. A cirurgia tem um papel adjuvante em pacientes seleccionados.

Portugal, apesar de ter vindo a registar na última década, uma diminuição acentuada da prevalência da tuberculose multirresistente, continua com uma das taxas mais elevada da Europa Ocidental.

Embora alguns estudos sugiram uma associação entre a tuberculose multirresistente e a infecção por VIH, a convergência destas duas epidemias não está claramente explicada. Contudo, muitos factores podem contribuir para um risco mais elevado de tuberculose multirresistente nos pacientes infectados com VIH.

A sua prevenção através de um Programa de Luta Contra a Tuberculose é de grande importância. Para tal, é necessário dotar as estruturas de saúde com recursos humanos, laboratoriais e financeiros e um compromisso político de forma a garantir um correcto funcionamento do Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose.

Actualmente, decorrem vários estudos para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da tuberculose e de novos sistemas de transporte dos antibacilares.

*Palavras-chave:* tuberculose multirresistente, resistência aos antibacilares, epidemiologia, co-infecção VIH, prevenção e tratamento.

## ***ABSTRACT***

The outbreak of *Mycobacterium tuberculosis*, resistant to first line antituberculosis drugs, is considered a worldwide public health threat of utmost importance.

Multidrug-resistant tuberculosis, defined as resistance at least to isoniazid and rifampicin, represents a challenge to tuberculosis control programmes due to the complexity of the treatment in such cases, recurring to second line drugs, by far more expensive and often less successful than the treatment of sensitive strains. Surgery has a helpful role in selected patients.

Despite the outstanding decrease in the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis during the last decade in Portugal, drug resistance in this country is still one of the highest in Western Europe.

Although some studies have referred to the existence of a close relationship between multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection, the convergence of both epidemics is not clearly explained. Many factors can contribute to a higher risk of multidrug-resistant tuberculosis in patient infected with HIV.

A National Tuberculosis Control Programme is of vital importance for effective prevention. Therefore, health service and institutions must be provided with laboratorial, financial and health human resources, in addition to a political commitment that assures the correct development and functioning of the National Tuberculosis Control Programme.

Several studies are currently being held aiming at developing new drugs in the treatment of tuberculosis and new delivery systems for antituberculosis drugs.

*Key-words:* multidrug-resistant tuberculosis, resistant to antituberculosis drugs, epidemiology, HIV coinfection, prevention and treatment.

## ***AGRADECIMENTOS***

Ao concluir este trabalho, quero manifestar o meu agradecimento a todos aqueles que ao longo do tempo e a diferentes níveis, contribuíram decisivamente para a sua realização.

Assim, gostaria de salientar algumas pessoas que tiveram um papel fundamental e sem as quais não seria possível a concretização deste trabalho:

- a Dr.<sup>a</sup> Maria Jesus Valente pela orientação, apoio e interesse com que sempre acompanhou a elaboração deste trabalho;

- a Dr.<sup>a</sup> Rosa Saraiva pela colaboração prestada na disponibilização de alguns artigos científicos;

- os meus amigos e colegas de curso pelo companheirismo demonstrado;

- os meus pais e o meu irmão pelo incentivo e pela abnegação com que contribuíram para o aspecto final do trabalho.

## ***LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS***

$\mu\text{g/ml}$  – Micrograma/mililitro

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Am - Amicacina

Amx/Clv - Amoxicilina/Ácido clavulânico

ARN – Ácido ribonucleico

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin

Cfx - Ciprofloxacina

Cfz – Clofazima

Clr – Claritomicina

Cm - Capreomicina

Cs – Cicloserina

DGS – Direcção Geral de Saúde

DOTS – Directly Observed Therapy – short course

E - Etambutol

Eto – Etionamida

EUA – Estados Unidos da América

g – Grama

Gfx - Gatifloxacina

H - Isoniazida

IFN- $\alpha$  – Interferão-alfa

IFN- $\gamma$  – Interferão-gama

IL-2 – Interleucina-2

IUATLD - International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

Km – Canamicina

Lfx - Levofloxacina

Lzd – Linezolida

*M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*

Mfx - Moxifloxacina

mg/Kg – Miligrama/Kilograma

NAD – Nicotinamida-adenina dinucleotidofosfato

Ofx – Ofloxacina

PAS - Ácido p-aminosalicílico

Pto – Protionamida

R - Rifampicina

S – Estreptomicina

SARA - Sistema de Alerta e Resposta Adequada

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SVIG-TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose

TBMR – Tuberculose Multirresistente

TBXDR – Tuberculose Extensivamente Resistente

Th – Tioacetazona

Trd – Terizidona

TSA – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

Vi - Viomicina

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO / OMS – World Health Organization / Organização Mundial de Saúde

Z – Pirazinamida

# ÍNDICE GERAL

**SUMÁRIO**..... ii

**ABSTRACT**..... iv

**AGRADECIMENTOS**.....vi

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**..... vii

## **CAPÍTULO I**

**1. INTRODUÇÃO**.....1

    1.1. Considerações Gerais.....2

    1.2. Justificação do tema da dissertação..... 5

    1.3. Objectivos da dissertação.....5

    1.4. Estrutura da dissertação.....6

## **CAPÍTULO II**

**2. MATERIAL E MÉTODOS**..... 7

### ***CAPÍTULO III***

<b>3. RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACILARES.....</b>	<b>9</b>
3.1. Conceitos de resistência.....	10
3.2. Definições e tipos de resistência.....	11
3.3. Mecanismos de resistência.....	13

### ***CAPÍTULO IV***

<b>4. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL.....</b>	<b>18</b>
--------------------------------------	-----------

### ***CAPÍTULO V***

<b>5. TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PORTUGAL – MARCOS IMPORTANTES.....</b>	<b>25</b>
--	-----------

### ***CAPÍTULO VI***

<b>6. FACTORES DE RISCO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBACILARES....</b>	<b>32</b>
--	-----------

### ***CAPÍTULO VII***

<b>7. CO-INFECÇÃO VIH/TBMR.....</b>	<b>36</b>
-------------------------------------	-----------

## ***CAPÍTULO VIII***

### **8. PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE**

<b>- ESTRATÉGIAS.....</b>	<b>42</b>
---------------------------	-----------

## ***CAPÍTULO IX***

<b>9. TRATAMENTO.....</b>	<b>52</b>
---------------------------	-----------

9.1. Considerações Gerais.....	53
--------------------------------	----

9.2. Estratégias de tratamento.....	54
-------------------------------------	----

9.3. Grupos de antituberculosos.....	56
--------------------------------------	----

9.4. Linhas orientadoras de um regime terapêutico.....	58
--	----

9.5. Regime de tratamento estandardizado.....	60
---	----

9.6. Regime de tratamento individualizado baseado no TSA.....	61
---	----

9.7. Agente injectável.....	63
-----------------------------	----

9.8. Duração do tratamento.....	64
---------------------------------	----

9.9. Monitorização da resposta ao tratamento.....	64
---	----

9.10. Terapia adjuvante.....	66
------------------------------	----

9.10.1. Terapia nutricional.....	66
----------------------------------	----

9.10.2. Corticóides.....	66
--------------------------	----

9.10.3. Imunoterapia.....	67
---------------------------	----

9.10.4. Cirurgia.....	68
-----------------------	----

9.11. Resultado do tratamento.....	70
------------------------------------	----

9.12. Falência de tratamento.....	73
-----------------------------------	----

9.13. Actuação nos contactos de doentes com TBMR.....76

***CAPÍTULO X***

**10. PERSPECTIVAS FUTURAS.....79**

***CAPÍTULO XI***

**11. CONCLUSÕES.....86**

***BIBLIOGRAFIA.....90***

***ANEXO I***

**DOSAGEM DOS ANTIBACILARES BASEADA NO PESO PARA  
ADULTOS.....xvi**

# **ÍNDICE DE FIGURAS**

## ***CAPÍTULO III***

### **3. RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACILARES**

Figura 3.1. - Desenvolvimento e disseminação da tuberculose resistente... 17

## ***CAPÍTULO IX***

### **9. TRATAMENTO**

Figura 9.1. - Estratégias de tratamento da TBMR recomendadas..... 55

# ÍNDICE DE TABELAS

## ***CAPÍTULO III***

### **3. RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACILARES**

Tabela 3.1. - Mecanismos de resistência aos fármacos no <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	14
Tabela 3.2. - Causas de tratamento antibacilar inapropriado.....	16

## ***CAPÍTULO V***

### **5. TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PORTUGAL**

#### **– MARCOS IMPORTANTES**

Tabela 5.1. - Evolução da TBMR em Portugal.....	29
Tabela 5.2. - TBMR por grupos de risco em Portugal.....	29
Tabela 5.3. - Resultado do tratamento da tuberculose e da TBMR em Portugal, em 2002.....	30

## ***CAPÍTULO IX***

### **9. TRATAMENTO**

Tabela 9.1. - Grupos de antibacilares.....	56
Tabela 9.2. - Regimes de tratamento aconselhados para a TBMR.....	63

## ***CAPÍTULO X***

### **10. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Tabela 10.1. - Antibacilares em fase de avaliação clínica.....	81
Tabela 10.2. - Novos fármacos em estadios de testes pré-clínicos.....	82



# ***CAPÍTULO I***

## **INTRODUÇÃO**

# **CAPÍTULO I**

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Considerações Gerais**

A tuberculose é uma doença que apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos continua a constituir um grave e importante problema de saúde pública tanto em Portugal como no resto do mundo.

Nos finais do século XIX, uma em cada cinco pessoas desenvolvia a doença e 50 a 60%, de entre elas, morria. A descoberta do *Mycobacterium tuberculosis* em 1882 por Robert Koch, o tratamento sanatorial nos anos vinte, a descoberta da estreptomicina em 1947, do ácido para-aminosalicílico (PAS) em 1949 e da isoniazida em 1952, associada à melhoria das condições socio-económicas das populações, tornou possível a esperança da eliminação da doença (Domingos & Barbado 2003).

Entre 1953 e 1985 nos Estados Unidos da América (EUA) registou-se uma diminuição gradual do número total de casos de tuberculose. Porém, em 1986, houve uma inversão desta tendência, observando-se um novo aumento de casos declarados (Constant, Ferreira *et al* 2004).

A causa deste agravamento da tuberculose tem sido atribuída, em parte, ao aumento da pobreza, a situações de exclusão social como a toxicod dependência, a movimentos migratórios a partir de regiões com índices de tuberculose muito elevados, à desactivação parcial de medidas de luta anti-tuberculose e à transmissão dentro de hospitais, prisões e outras instituições. No entanto, o factor mais importante é a pandemia VIH/SIDA (Diniz 2000; Constant, Ferreira *et al* 2004).

Assim, mais de cinquenta anos após a descoberta dos antibacilares, o *M. tuberculosis* mantém-se hoje, e continuará num futuro próximo, um importante problema. De facto, a taxa de incidência mundial da tuberculose aumenta anualmente cerca de 0,4%, sendo mais elevada na África Sub-Sahariana e nos países da ex-União Soviética (Domingos & Barbado 2003).

Esta era moderna da tuberculose surge associada a um outro problema, que contribui para a dificuldade no seu controlo: o aumento do número de infecções por *M. tuberculosis* resistente aos antibacilares de primeira linha – isoniazida (H), rifampicina (R), estreptomicina (S), etambutol (E) e pirazinamida (Z) (Constant, Ferreira *et al* 2004).

A resistência do bacilo de Koch aos fármacos é tão antiga quanto o tratamento antituberculoso. Em 1947, Pyle, citado em Barroso, Mota *et al* (2003), publicou o primeiro estudo sobre bacilos resistentes à estreptomicina, tendo sido seguido por outros autores. Crofton e Mitchenson, em 1948, citados em Barroso, Mota *et al* (2003), mostraram que 12 em cada 13 casos de tuberculose pulmonar grave bilateral desenvolveram resistência à estreptomicina, usando 2g/dia em quatro meses ou mais.

A resistência aos antibacilares não é mais do que a amplificação (induzida pelo Homem) do fenómeno natural das mutações espontâneas a nível dos genes do *M. tuberculosis* (Constant, Ferreira *et al* 2004).

A emergência da resistência aos fármacos usados para o tratamento da tuberculose, e particularmente a tuberculose multirresistente (TBMR), tornou-se um obstáculo ao controlo global efectivo da tuberculose (WHO 2006).

A tuberculose multirresistente foi documentada em cerca de 90 países e regiões em todo o mundo. Estima-se que existiram em 2006, 489 139 casos de TBMR, o que

corresponde a 4,8% de todos os casos novos e previamente tratados de tuberculose (Zignol, Hosseini *et al* 2006; Shah, Wright *et al* 2007; WHO 2008). A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta como causas para este elevado número de casos, o pouco investimento no controlo básico da tuberculose, a má utilização dos fármacos antibacilares e a transmissão de estirpes resistentes (WHO 2007).

Na TBMR há resistência ao principal fármaco bactericida (isoniazida) e ao principal fármaco esterilizante (rifampicina). De acordo com o National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2006), as consequências desta situação são consideráveis. Os pacientes com TBMR com exame directo da expectoração positivo permanecem infecciosos por períodos mais prolongados do que aqueles com organismos susceptíveis, têm uma taxa de mortalidade superior e uma taxa de cura mais baixa, requerem tratamento complexo, individualizado, com recurso a múltiplos fármacos de 2ª linha, com alta toxicidade e elevados custos.

Em 2006, a tuberculose extensivamente resistente (TBXDR) foi relatada em todas as regiões do mundo e foi classificada rapidamente pela OMS como uma ameaça importante à saúde pública especialmente, mas não só, em países de alta prevalência do VIH (WHO 2007).

A problemática da resistência aos antibacilares considera-se só o início de um problema com consequências imprevisíveis, já que a população portadora desta infecção pode ser fonte de uma epidemia de tuberculose incontrolável (Cardoso 2004).

## **1.2. Justificação do tema da dissertação**

A tuberculose multirresistente (TBMR) apresenta-se como uma ameaça crescente ao controlo global da tuberculose. Várias publicações têm chamado a atenção para o perigo da disseminação da TBMR.

A ideia que presidiu a esta dissertação, pode assim ser expressa: é importante e vantajoso tratar o conhecimento relativo à TBMR, tendo um conhecimento profundo da sua epidemiologia, dos factores de risco e das estratégias preventivas e terapêuticas. A importância clínica e social desta problemática e as consequências imprevisíveis na saúde pública contribuíram para a escolha desta temática.

É nesta perspectiva preocupante de doença social que se inserem os objectivos desta dissertação.

## **1.3. Objectivos da dissertação**

Com esta dissertação pretende-se abordar algumas vertentes da problemática da tuberculose multirresistente, enfatizando os aspectos mais actuais. Assim, os seus principais objectivos são:

- compreender os principais mecanismos de resistência aos antibacilares;
- analisar a epidemiologia da doença a nível internacional e em Portugal;
- identificar os principais factores de risco para resistência aos antibacilares;
- reconhecer a importância da co-infecção do VIH na TBMR;
- consciencializar para a importância da disseminação da TBMR;
- conhecer as principais estratégias preventivas e terapêuticas da TBMR;
- e, conhecer as perspectivas futuras da TBMR.

#### **1.4. Estrutura da dissertação**

A dissertação encontra-se estruturada em onze capítulos:

- o capítulo II descreve os materiais e métodos utilizados para a pesquisa bibliográfica desta dissertação;
- o capítulo III apresenta conceitos, definições e tipos de resistência aos antibacilares; incide também sobre os vários mecanismos de resistência aos fármacos antituberculosos;
- o capítulo IV pretende retratar a epidemiologia mundial da TBMR, apresentando-se vários estudos;
- o capítulo V menciona os principais estudos efectuados em Portugal acerca da TBMR e traduz a situação actual desta problemática;
- o capítulo VI identifica os principais factores de risco associados à TBMR, recorrendo-se a vários estudos publicados;
- o capítulo VII reconhece a importância da interacção da TBMR com a infecção VIH;
- o capítulo VIII efectua uma abordagem às várias estratégias preventivas da disseminação da TBMR;
- o capítulo IX compreende o tratamento da TBMR abordando: as várias estratégias de tratamento, os grupos de antituberculosos, os princípios básicos de um regime terapêutico, a monitorização da resposta ao tratamento e a terapia adjuvante. É focado, também, o resultado do tratamento com apresentação de vários estudos elucidativos, a falência terapêutica e a actuação nos contactos de doentes com TBMR;
- o capítulo X descreve vários estudos elucidando sobre as perspectivas futuras da TBMR;
- o capítulo XI apresenta as conclusões finais.

## ***CAPÍTULO II***

### **MATERIAL E MÉTODOS**

## ***CAPÍTULO II***

### **2. MATERIAL E MÉTODOS**

A pesquisa de artigos científicos foi realizada no período 28 de Dezembro de 2007 a 15 de Abril de 2008, utilizando o motor de busca Google e as bases de dados do e-Medicine, Pubmed e UpToDate.

Efectuou-se também uma pesquisa nos sites da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, da Organização Mundial de Saúde e da Direcção Geral de Saúde.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram as seguintes: tuberculose, tuberculose multirresistente, resistência aos antibacilares, tuberculose multirresistente e VIH, tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis, MDR-TB, XDR-TB, drug resistance, multidrug-resistant tuberculosis and HIV, tuberculosis resistente a múltiplos fármacos.

A metodologia consistiu na selecção dos artigos científicos mais recentemente publicados que abordassem as seguintes temáticas: mecanismos de resistência aos antibacilares, epidemiologia mundial e em Portugal, factores de risco, co-infecção VIH/TBMR, prevenção, tratamento e perspectivas futuras da TBMR.

Seleccionaram-se os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola e com data de publicação de 1997 a 2008.

Utilizou-se também o livro “A Tuberculose na Viragem do Milénio”, de Jaime Pina, publicado pela Lidel em Março de 2000, fornecido pela orientadora desta dissertação.

Recorreu-se também ao “Tratado de Pneumologia”, da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, de Maria Gomes e Renato Sotto-Mayor, publicado em 2003.

## ***CAPÍTULO III***

### **RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACILARES**

## ***CAPÍTULO III***

### **3. RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTIBACILARES**

#### **3.1. Conceitos de resistência**

O fenómeno da resistência possui significado clínico muito diverso. A resistência natural é apenas encontrada para o PAS e a tiocetazona, é específica de espécie e não tem grande relevância clínica. A resistência cruzada é encontrada em relação aos antibacilares sintéticos (isoniazida, pirazinamida, etionamida e tiocetazona), aminoglicosídeo/antibióticos peptídicos (estreptomicina, canamicina, amicacina, viomicina e capreomicina) e quinolonas (ofloxacina, ciprofloxacina e sparfloxacina) (Gomes 2000).

De referir que dentro de cada grupo, a resistência adquirida a uma droga implica resistência à outra. Este facto, verifica-se principalmente nos aminoglicosídeo (excepto as estirpes resistentes à estreptomicina/canamicina /amicacina que ainda são sensíveis à capreomicina). Ainda não foi comprovada resistência cruzada entre isoniazida e pirazinamida. Também ainda está por demonstrar, resistência cruzada entre a cicloserina e PAS, fármacos importantes na prevenção de resistências a bactericidas (Gomes 2000).

Todas as populações bacterianas sensíveis têm alguma proporção de mutantes resistentes. A taxa de mutação refere-se à probabilidade de ocorrência de mutação num indivíduo/microrganismo por geração. É um valor constante não afectado pelas drogas. Entende-se por frequência de mutação, a proporção de mutantes numa dada população bacteriana. Assim, quanto maior é a população bacteriana maior é a probabilidade de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento (Gomes 2000).

O investigador português, David (1976), citado em Domingos & Barbado (2003), estabeleceu a taxa de mutação e a frequência de mutantes para os antibacilares de 1ª linha, respectivamente:

- isoniazida (0,2µg/ml)=  $1,84 \times 10^{-8}$  e  $3,5 \times 10^{-6}$
- rifampicina (1,0µg/ml)=  $2,2 \times 10^{-10}$  e  $1,2 \times 10^{-8}$
- estreptomicina (2,0µg/ml)=  $2,9 \times 10^{-8}$  e  $3,8 \times 10^{-6}$
- etambutol (5,0µg/ml)=  $1,0 \times 10^{-7}$  e  $3,1 \times 10^{-5}$

### 3.2. Definições e tipos de resistência

Para uniformizar conceitos e com o objectivo de obter resultados comparáveis a OMS, classificou o fenómeno de resistência aos fármacos antituberculosos em:

- monorresistência: caracteriza uma estirpe que é resistente apenas a um dos antibacilares *major*.

- polirresistência: significa resistência a mais do que um dos antibacilares *major*.

- multirresistência: define a resistência simultânea à isoniazida e à rifampicina, a que se podem associar resistências a outros fármacos antibacilares.

- extensivamente resistente: define a tuberculose multirresistente com resistências adicionais às fluorquinolonas e, pelo menos, a uma dos antibacilares injectáveis seguintes: capreomicina, canamicina ou ampicacina.

- resistência inicial: respeitante aos doentes que se apresentem para um primeiro tratamento e englobando, não só os casos de resistência primária (somente para estirpes provenientes de doentes que, comprovadamente, ou nunca tomaram antibacilares ou o fizeram durante um período inferior a um mês), mas também aqueles com resistência

adquirida não confirmada, não pesquisada ou omitida. É um indicador de falência do controlo da doença em longos períodos de tempo, pois revela a transmissão da infecção na comunidade.

- resistência adquirida: demonstrável não só nos doentes que iniciaram o tratamento sensíveis e se tornaram resistentes 6 meses depois, mas também naqueles com bacilos resistentes, previamente tratados durante, pelo menos, 1 mês. Reflecte índices insuficientes de sucesso terapêutico e níveis elevados de má adesão à terapêutica (Gomes 2000; Costeira & Pina 2007; WHO 2007).

Os casos com tratamento anterior podem ser subdivididos em:

- recidivas: define os casos considerados curados após tratamento anterior.
- retratados: compreende os abandonos, a falência terapêutica e os excretores crónicos. O abandono refere-se a casos de doentes que interromperam o tratamento após 1 mês de terapêutica antibacilar. A falência terapêutica compreende os casos que permaneceram ou se tornaram positivos aos 5 ou mais meses após regime de retratamento sob supervisão (Gomes 2000).

Esta classificação é bastante útil, uma vez que permite categorizar os casos de resistência tornando possível, definir as causas mais prováveis para o aparecimento das mesmas. A utilização de uma classificação estandardizada também permite, por outro lado, a comparação de informação proveniente de diferentes regiões do país e mesmo de outros países (Constant, Ferreira *et al* 2004).

### 3.3. Mecanismos de resistência

A resistência a antibacilares é definida pelo National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2006), como o nível de concentração de fármaco quatro ou mais vezes superior à necessária para inibir um organismo susceptível.

A resistência é um fenómeno essencialmente relacionado com grandes populações bacterianas.

Na tuberculose as maiores populações estão nas lesões cavitárias. Canetti (1965), citado em Domingos & Barbado (2003), demonstrou que nas lesões cavitárias a população bacilar poderia atingir  $10^8$  microrganismos viáveis. Nas lesões caseosas endurecidas a população não excede  $10^2$  a  $10^4$  bacilos (Barroso, Mota *et al* 2003).

Quanto maior é a população bacteriana maior é a probabilidade de haver bacilos resistentes antes do início do tratamento (Barroso, Mota *et al* 2003). O número destes bacilos resistentes é mínimo, comparado com a população de bacilos susceptíveis e terá pouco significado clínico desde que o paciente não seja exposto a terapêuticas inadequadas. Saliente-se que, é extraordinariamente rara a ocorrência espontânea de mutação que confira resistência simultânea a diferentes fármacos (Domingos & Barbado 2003; Ollé-Goig 2006).

O *M. tuberculosis* adquire resistência aos antibacilares através de mutações que ocorrem no seu cromossoma.

A tabela seguinte resume os mecanismos de resistência aos fármacos no *Mycobacterium tuberculosis*.

Tabela 3.1.

Mecanismos de resistência aos fármacos no *Mycobacterium tuberculosis*.

Fármaco	Gene (s) envolvido (s) na resistência	Mecanismo de acção
Isoniazida	kat G	Inibição da biossíntese do ácido micólico e outros efeitos no metabolismo dos lípidos, carboidratos e NAD.
	inh A	
	ndh	
	ahp C	
Rifampicina	rpo B	Inibição da transcrição.
Pirazinamida	pnc A	Acidificação do citoplasma.
Etambutol	emb A	Inibição da síntese de arabinogalactato.
	emb B	
	emb C	
Estreptomina	rps L	Inibição da síntese de proteínas.
	rrs	
Amicacina	rrs	Inibição da síntese de proteínas.
Capreomicina	tly A	Inibição da síntese de proteínas.
Fluorquinolonas	gyr A	Inibição do ADN girase.
	gyr B	
Etionamida	eta A	Inibição da biossíntese do ácido micólico.
	eth A	
	inh A	

Traduzido e adaptado de Yew &amp; Leung (2008).

As mutações atrás referidas ocorrem espontânea e naturalmente, mesmo sem exposição aos antibióticos, de modo relativamente constante e com uma taxa bastante baixa, directamente proporcional ao número de bacilos e que difere para cada um dos antibióticos, como foi demonstrado pelo investigador português, Prof. Hugo David, já referido anteriormente (Domingos & Barbado 2003).

A emergência da resistência acontece por selecção de mutantes resistentes preexistentes na população bacteriana original, por “pressão anti-microbiana”. Por

exemplo: se a isoniazida é prescrita isoladamente (ou se é o único fármaco a que o paciente adere num esquema de múltiplos fármacos) para a tuberculose pulmonar cavitária, serão eliminados os organismos sensíveis à isoniazida e aqueles que aleatoriamente mutantes são resistentes aos outros fármacos, mas sobreviverão os resistentes à isoniazida. Estes irão continuar a multiplicar-se e eventualmente dominarão a população. A probabilidade de isso acontecer é influenciada pela duração da monoterapia: 25% das pessoas que recebem isoniazida por 2 semanas, 60% por 6 meses, 80% por 2 anos. Se a rifampicina for adicionada ao tratamento, então pelo mesmo mecanismo surgirá uma estirpe multirresistente (Barroso, Mota *et al* 2003).

Esta teoria da resistência aos fármacos na tuberculose explica a sequência de eventos no paciente em monoterapia para se tornar resistente. No entanto, não explica como é que a resistência surge da irregularidade da ingestão dos fármacos sem monoterapia. Têm sido propostos outros mecanismos para explicar a resistência nestas circunstâncias. Esses mecanismos dependem de vários ciclos de morte (quando os fármacos são tomados) e de crescimento bacteriano (quando os fármacos são suspensos). Em cada ciclo existe uma selecção que favorece os mutantes resistentes em detrimento dos sensíveis. A resistência ocorre primeiro a um fármaco do esquema, seguindo-se o desenvolvimento de resistência a outro, produzindo a TBMR. Esse estado reflecte a acumulação de etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, e não a aquisição em bloco de resistência a múltiplos fármacos (Gomes 2000; Barroso, Mota *et al* 2003).

Assim, um tratamento inadequado permite que a estirpe resistente se torne dominante num paciente infectado com tuberculose – resistência secundária (Domingos & Barbado 2003; WHO 2006). Deste modo, a tuberculose resistente a fármacos é essencialmente um fenómeno provocado pelo homem. Mahmoudi & Iseman (1993),

citados em Schluger (2008a), publicaram um estudo de revisão de pacientes referenciados para o National Jewish Hospital em Denver por TBMR e documentaram uma média de 3,93 erros anteriores de prescrição por paciente. A tabela seguinte apresenta as causas mais comuns de tratamento inadequado preconizadas pela OMS.

Tabela 3.2.

Causas de tratamento antibacilar inapropriado.

<b>Médicos</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Pacientes</b>
Normas inapropriadas	Má qualidade	Fraca adesão (ou deficiente estratégia DOTS – Directly Observed Therapy – short course)
Não cumprimento das normas	Indisponibilidade de certos fármacos (ausência de stock ou ruptura na distribuição)	Falta de informação
Ausência de normas	Deficientes condições de armazenamento	Falta de dinheiro (ou falta de tratamento gratuito disponível)
Pouca experiência	Dose ou combinação incorrecta	Falta de transporte
Tratamento não monitorizado		Efeitos adversos
Programas de controlo da tuberculose mal organizados ou consolidados		Barreiras sociais
		Má-absorção
		Dependência de substâncias

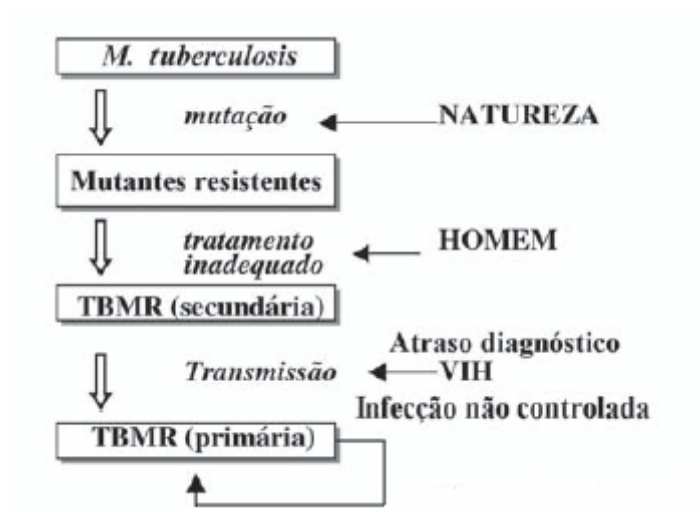
Adaptado de WHO (2006).

Uma terapêutica de curta duração em pacientes infectados com estirpes resistentes pode criar ainda mais resistência aos fármacos em utilização. É o denominado efeito amplificador da terapêutica de curta duração (WHO 2006).

A transmissão de estirpes resistentes a fármacos a indivíduos que não efectuaram qualquer tratamento antibacilar anterior é também uma fonte significativa de novos casos de resistência a fármacos – resistência primária (Domingos & Barbado 2003; WHO 2006).

Essa disseminação, particularmente gravosa para a população seropositiva para VIH, associada a características particulares de alguns doentes (alcoholismo, toxicoddependência, Diabetes *mellitus*...) e à migração populacional e degradação das condições socio-económicas, tornam ineficaz qualquer Plano de Luta e Controlo da Tuberculose (Domingos & Barbado 2003).

Apresenta-se de seguida a figura 3.1. representativa do papel do homem na perpetuação do fenómeno de multirresistência.



Domingos & Barbado (2003).

Figura 3.1.

Desenvolvimento e disseminação da tuberculose resistente.

## ***CAPÍTULO IV***

### **EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL**

## **CAPÍTULO IV**

### **4. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL**

A tuberculose continua a ser um importante problema na maioria dos países em desenvolvimento apesar dos progressos recentes para o seu controlo. As estimativas globais indicam que cerca de um terço da população mundial esteja infectada com *Mycobacterium tuberculosis*, 8,7 milhões de indivíduos desenvolvem a doença anualmente, e, em 2003, ocorreram quase 2 milhões de mortes. O controlo da tuberculose em algumas regiões é colocado em causa pela epidemia do VIH. Um terço dos 40 milhões de pessoas que vive com VIH/SIDA está infectado pelo *M. tuberculosis*. Em 2003, cerca de 674 000 indivíduos VIH positivos desenvolveram tuberculose, que representou a principal causa de morte nestes indivíduos (Aziz, Wright *et al* 2006).

É difícil de obter informação fidedigna sobre a incidência global da tuberculose resistente a fármacos, pois a cultura da expectoração e os testes de sensibilidade a fármacos antibacilares não são rotineiramente efectuados em áreas pobres onde a doença é particularmente comum. Apesar destas limitações, estudos mundiais realizados sobre a resistência a antibacilares têm indicado que a tuberculose resistente a fármacos é um grande e crescente problema, especialmente em certos países (Schluger 2008a).

A OMS estima que a incidência da TBMR mundial em 2004 era de 424 203 casos, ou 4,3% de todos os casos novos e previamente tratados. Foram estimados cerca de 181 000 casos de TBMR em pacientes com tratamento anterior de tuberculose. A China, Índia e Federação Russa são responsáveis por 261 362 casos de TBMR, ou 62% do total estimado mundialmente. Esta estimativa refere-se apenas à incidência da

TBMR. A estimativa da prevalência poderá ser obtida multiplicando a incidência pela duração média da doença. Se se admitir que a duração média da doença é de 2 a 3 anos, a prevalência global da TBMR poderia variar entre 850 000 a 1 300 000 casos (Blower & Chou 2004; Aziz, Wright *et al* 2006; Zignol, Hosseini *et al* 2006; Schluger 2008a). Estes dados apelam pois, para um plano urgente para expandir os serviços de diagnóstico e tratamento apropriados para pacientes com TBMR (Zignol, Hosseini *et al* 2006).

Num estudo da resistência conduzido pela OMS e pela IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) de 1999 a 2002 em 79 países ou áreas geográficas a prevalência média da resistência primária a qualquer um dos quatro antibacilares - isoniazida, rifampicina, etambutol ou estreptomicina, era de 10,7% (variando entre 0 e 57,1%). A prevalência média da multirresistência nos casos novos era de 1,2% (variando entre 0 e 14,2%). Constata-se que onze locais excedem os 6,5% de prevalência da multirresistência, incluindo sete na Federação Russa. Em pacientes previamente tratados a prevalência da resistência a qualquer antibacilar era de 23,3% e a prevalência da multirresistência de 7,7% (Aziz, Wright *et al* 2006; WHO 2006).

Estes dados da 3ª fase do Programa de Vigilância Global de Resistência aos Antibacilares, mostraram que a resistência foi identificada virtualmente em todos os países estudados, atingindo valores elevados em áreas da ex-União Soviética e algumas províncias da China. De notar que, as áreas geográficas com alta prevalência de resistência a múltiplos fármacos têm uma história de controlo deficiente da tuberculose e uso de antibacilares disseminado e sem controlo. Muitos destes locais, nos últimos anos, implementaram as medidas de controlo da tuberculose recomendadas internacionalmente, baseadas na estratégia DOTS, e estão em processo de

desenvolvimento de planos apropriados para o tratamento dos casos de TBMR com regimes que usam fármacos de 2ª linha. Até que os programas possam oferecer o diagnóstico e tratamento efectivos, a resistência a fármacos será provavelmente agravada, a mortalidade permanecerá alta e os esforços de controlo da tuberculose nestes países estarão em causa. É ainda referido nesse estudo, que existem lacunas consideráveis na cobertura do Programa de Vigilância Global de Resistência aos Antibacilares, e que é urgente informação de vários países com alta incidência de tuberculose para se desenvolver intervenções de controlo apropriadas (Aziz, Wright *et al* 2006).

Assim, as conclusões deste programa enfatizam a importância da implementação de actividades de controlo da tuberculose mais sólidas para prevenir a criação adicional de TBMR e a necessidade de garantir um tratamento de alta qualidade para a TBMR como um componente habitual dos programas de controlo da tuberculose, usando mecanismos de financiamento e monitorização, tais como, o Global Fund para combater a SIDA, Tuberculose e Malária e o Green Light Committee para garantir bons resultados (Aziz, Wright *et al* 2006).

Mais recentemente, a OMS e a IUATLD (2008) publicaram os dados da 4ª fase do Programa de Vigilância Global de Resistência aos Antibacilares, relativo a 81 países e a 2 regiões administrativas da China, no período de 2002 a 2007. Verificaram que, a prevalência média de qualquer resistência entre os casos novos é de 17% e da multirresistência de 2,9%. A prevalência média de qualquer resistência entre os casos previamente tratados é de 35% e da multirresistência de 15,3%. Os dados deste estudo indicam que a taxa de resistência a qualquer antibacilar, bem como a de multirresistência são mais baixas na Europa Ocidental e Central, seguida pelos países

africanos. Portugal tem uma das taxas de TBMR mais elevada da Europa Ocidental (1,8%) (WHO 2008).

A OMS estima que em 2006, a incidência da multirresistência era de 489 139 casos, o que corresponde a 4,8% de todos os casos novos e previamente tratados. A China e a Índia são responsáveis por 50% da incidência e a Federação Russa por 7%. Tal como já referido anteriormente, se se assumir que a prevalência pode ser estimada pela multiplicação da incidência com a duração da doença, então a prevalência global da TBMR varia entre 1 000 000 e 1 500 000 casos (WHO 2008).

O impacto epidemiológico do VIH na epidemia da tuberculose resistente a antibióticos não é conhecido, sendo que neste estudo os dados provenientes dos vários países foram insuficientes para examinar a associação entre VIH e TBMR (WHO 2008).

Neste relatório, a OMS (2008) considera que a implementação de actividades de controlo da tuberculose, a nível mundial, e de serviços de diagnóstico actuais financiados pelo Global Fund e World Bank evidenciam um momento positivo. No entanto, terão de ser desenvolvidos rapidamente esforços para combater o impacto do que parece ser a crescente epidemia da TBMR.

Num estudo de Zager & McNerney (2008), foi efectuado uma reavaliação dos dados globais de TBMR tendo-se concluído que a problemática da tuberculose resistente a fármacos na África Sub-Sahariana é mais crítica do que se previa. Os estudos anteriores mundiais incluíam a Europa Oriental, a Federação Russa e algumas províncias da China como tendo altas taxas de casos de TBMR e outras regiões como a África Sub-Sahariana como tendo baixa prevalência de resistência. Estes dados levaram à conclusão de que as medidas de controlo da resistência a fármacos em África não eram de alta prioridade. Contudo, neste estudo ao considerar a incidência de novos

casos de tuberculose resistente, a África Sub-Sahariana passa a ter então, uma das taxas mais altas de TBMR no mundo. Este estudo propõe a inclusão dos dados de incidência na população para os estudos mundiais, referindo que a prevalência não reflecte de forma adequada a real importância da TBMR numa comunidade nem o nível de transmissão da doença (Zager & McNerney 2008).

Nelson, Talbot *et al* (2002), citados em Schluger (2008a), em estudo efectuado em 2002, no Botswana, acerca da resistência aos antibacilares em pacientes com VIH, analisou 1182 pacientes com tuberculose, tendo encontrado taxas de monorresistência de 10,4% e de multirresistência de 0,8%. Cerca de 60% dos pacientes com tuberculose estavam co-infectados por VIH. A relação entre VIH e tuberculose resistente a fármacos não é bem conhecida. Neste momento os dados de resistência a antibacilares e VIH são escassos. À medida que os testes de VIH se tornem disponíveis em muitos países africanos e da Federação Russa, estes dados irão ser incorporados nos estudos de resistência a antibacilares e permitirão a investigação da interacção entre VIH e tuberculose resistentes a fármacos das perspectivas epidemiológica e biológica (Aziz, Wright *et al* 2006).

A OMS efectuou uma análise retrospectiva do resultado do tratamento de curta duração com um regime standard de quatro fármacos em 6 países geograficamente distantes que participaram na organização do programa DOTS (“Directly observed therapy – short course”). Apesar da presença deste programa, foram detectados casos de TBMR primária e secundária. Constataram-se falências de tratamento mais elevadas nos casos de resistência a antibacilares do que em casos de susceptibilidade, mesmo em locais onde o DOTS foi aplicado a 100% dos pacientes (10% versus 0,7%). Os

pacientes com qualquer resistência à rifampicina, com resistência à rifampicina isolada ou com qualquer resistência à isoniazida também apresentam valores elevados de falência terapêutica (Espinal, Kim *et al* 2000).

A TBXDR emergiu por todo o mundo como uma ameaça à saúde pública e ao controlo da tuberculose.

Um estudo realizado pela OMS/IUATLD entre 2000 e 2004 analisou 17690 casos de *M. tuberculosis* isolados, tendo-se obtido os seguintes resultados: (Shah, Wright *et al* 2007)

- 20% dos casos eram de TBMR e 10% de TBXDR;
- o maior número de casos isolados, 11 939, eram da Coreia do Sul, e destes 11% eram de TBMR e 15% de TBXDR;
- A seguir à Coreia do Sul, as regiões com taxas mais elevadas de TBMR são a Europa Oriental e a Ásia Ocidental.

Noutro estudo efectuado na África do Sul entre Janeiro de 2005 e Março de 2006, de Dukes, Sterling *et al* (2007), citados em Schluger (2008a), a prevalência da TBMR e da TBXDR entre os 475 casos confirmados por cultura, era de 39% e 6%, respectivamente. Dos pacientes com TBXDR, 55% nunca tinham efectuado qualquer tratamento antibacilar, mas 67% tinham uma hospitalização recente (nos 2 anos anteriores), sugerindo a possibilidade de transmissão nosocomial. Todos os 44 pacientes com TBXDR que foram testados eram positivos para o VIH. Dos 53 pacientes com TBXDR, 52 morreram.

## ***CAPÍTULO V***

### **TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PORTUGAL**

#### **– MARCOS IMPORTANTES**

## **CAPÍTULO V**

### **5. TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PORTUGAL – MARCOS IMPORTANTES**

Em Portugal, contrariamente ao que acontece na maioria dos países da Europa Ocidental, a tuberculose continua a ser um importante problema de saúde pública.

De facto, nas últimas duas décadas, Portugal tem registado valores de incidência de tuberculose superiores aos dos países vizinhos. Entre as possíveis causas para esta realidade, destacam-se o desenvolvimento socio-económico mais lento, a imigração das antigas colónias Africanas, os programas de controlo da tuberculose deficientes e a incidência mais elevada na Europa de indivíduos infectados por VIH (e co-infecção VIH/*M. tuberculosis*) e de toxicodependentes (Antunes, Aleixo-Dias *et al* 2000).

No final da década passada, apesar de ser o país da União Europeia com maior taxa de incidência de tuberculose, registou-se no nosso País uma tendência decrescente na incidência de casos notificados, que atingiu os 8% nos últimos cinco anos (Constant, Ferreira *et al* 2004).

Relativamente à problemática da TBMR em Portugal, constata-se que até meio da década de 90, praticamente não havia vigilância da TBMR, isto é, investigavam-se apenas os casos crónicos e os insucessos terapêuticos. Só a partir de 1995, se iniciou um inquérito a nível nacional para avaliar a incidência de tuberculose resistente, integrando a primeira fase da iniciativa do Programa de Vigilância Global da OMS/IUATLD. Mais tarde, em 1997, entrou em vigor um sistema de vigilância, o Sistema de Alerta e Resposta Apropriada (SARA), que regista todos os casos de tuberculose resistente

notificados pelos laboratórios que efectuam os testes de sensibilidade aos antibióticos (Constant, Ferreira *et al* 2004).

Em 1999, foi publicado um estudo sobre TBMR nos hospitais de Lisboa, que concluiu, através da análise de “*Restriction Fragment Length Polymorphism*” do DNA micobacteriano, que a maioria das estirpes multirresistentes isoladas pertencem a um *cluster* genético, e que estas estão provavelmente a espalhar-se por todo o país, maioritariamente em doentes hospitalizados e infectados por VIH (Portugal, Covas *et al* 1999).

Outro estudo de Antunes, Aleixo-Dias *et al* (2000), concluiu que 17,8% das estirpes isoladas eram resistentes pelo menos a um fármaco. A resistência primária à isoniazida era de 7,7% e à rifampicina de 1,9%. A resistência secundária era de 39,2% no total, com resistência adquirida à isoniazida de 31,1% e à rifampicina de 20,9%. A tuberculose multirresistente primária era de 1,8% e a adquirida de 20,9%. Em 29,2% dos casos de TBMR, os pacientes estavam infectados por VIH.

Hannan, Peres *et al* publicaram em 2001, um estudo efectuado num Hospital Central de Lisboa que constatou que 63% do *Mycobacterium tuberculosis* isolado de pacientes infectados com VIH eram resistentes a um ou mais antibióticos e que 89% destes eram casos de tuberculose multirresistente. Através da análise de “*Restriction Fragment Length Polymorphism*” do ADN micobacteriano, concluiu que 80% das estirpes multirresistentes isoladas pertencem a dois *clusters* genéticos, e portanto que a transmissão da TBMR ocorreu entre pacientes infectados com VIH, utilizadores de drogas injectáveis expostos a casos de tuberculose infecciosos. Referem neste estudo,

que uma melhoria das medidas de controlo de infecção e o uso de terapêutica empírica com seis antibacilares, nestes pacientes, quando se suspeita de tuberculose, reduziu a incidência de TBMR de 42% em 1996 para 11% em 1999.

Um estudo de Constant, Ferreira *et al* (2004), realizado no Hospital de Santa Maria, efectuou uma análise retrospectiva dos processos clínicos de doentes com tuberculose, tendo concluído que 60% eram toxicodependentes e que 23% dos casos apresentavam resistência a um ou mais antibacilares. A taxa de monorresistência era cerca de 5% e a multirresistência de 15%. Constatou também, que a maioria dos indivíduos com algum tipo de resistência a antibacilares estava infectado por VIH. Apenas 7,7% não tinham co-infecção por VIH e nenhum destes era multirresistente. Neste estudo, a isoniazida é o antibiótico com maior número de resistências, seguido da estreptomicina, da rifampicina e do etambutol. Cerca de metade dos casos de TBMR, apresentou resistência aos quatro antibacilares testados. Em 69% dos doentes com diagnóstico de tuberculose sensível aos antibacilares, durante o primeiro internamento, foi diagnosticada resistência quando re-internados. Este estudo verificou que, a não adesão à terapêutica e a toxicodependência estavam associados a TBMR. O agrupamento de determinados padrões de resistência aos antibacilares sugere que a transmissão de tuberculose a partir de um único doente, possa ter ocorrido num contexto nosocomial. Concluiu ainda que, as medidas tradicionais de controlo da tuberculose parecem não ser suficientes em situações nas quais a prevalência da tuberculose e de infecção por VIH são elevadas.

Segundo a DGS e o SVIG, citados em Costeira & Pina (2007), tem-se vindo a registar, na última década, uma diminuição acentuada da prevalência da TBMR (tabela

5.1.), principalmente devido à descida dos casos de retratamento, acompanhada dum aumento do sucesso terapêutico. A TBMR primária tem tido também um declínio. Lisboa, Setúbal, Porto e Aveiro concentram mais de 80% dos casos, sendo que cerca de 40% dos casos referem-se a Lisboa. O grupo de risco mais afectado é o dos doentes com infecção pelo VIH, que apresenta o nível de prevalência de TBMR primária mais elevado (3,3%), e o dos doentes toxicodependentes, que tem a taxa de prevalência de TBMR adquirida mais alta (11,8%), conforme ilustrado na tabela 5.2.

Tabela 5.1.

Evolução da TBMR em Portugal.

Fontes	DGS/OMS (1994-1997)	SVIG-TB (2000-2002)	SVIG-TB (2000-2003)	SVIG-TB (2000-2004)	SVIG-TB (2000-2006)
TBMR primária	1,8	2,3	2,1	1,9	1,7
TBMR secundária	20,9	10,4	7,8	7,4	7,4

Adaptado de SVIG-TB (2000-2006), citado em Costeira & Pina (2007).

Tabela 5.2.

TBMR por grupos de risco em Portugal.

Grupos de risco	TBMR primária	TBMR secundária
Toxicodependentes	2,6	11,8
VIH	3,3	11,2
Global	1,9	7,4

Adaptado de SVIG-TB (2000-2004), citado em Costeira & Pina (2007).

O resultado do tratamento da TBMR em Portugal, segundo a DGS e o SVIG, citados em Costeira & Pina (2007), mantém-se desfavorável, com taxas de sucesso

terapêutico insuficientes (51,4%) para controlar com eficácia a epidemia. Regista-se igualmente, uma elevada mortalidade, cerca de quatro vezes a taxa de mortalidade global. A tabela seguinte retrata esta problemática.

Tabela 5.3.

Resultado do tratamento da tuberculose e da TBMR em Portugal, em 2002.

<b>Resultado do tratamento</b>	<b>TBMR (%)</b>	<b>Tuberculose (%) (Global)</b>
Curados	9,0	9,4
Tratamento completo	42,5	73
Falecidos	25,5	5,7
Insucesso	2,4	0,1
Tratamento interrompido	4,7	4,8
Em tratamento	6,1	2,9
Transferidos	7,6	4,1
Sucesso terapêutico	51,4	82

Adaptado de SVIG-TB, corte 2002, citado em Costeira & Pina (2007).

Costeira & Pina, publicaram em 2007, um estudo realizado no Hospital de Pulido Valente que revelou a existência duma elevada taxa de internamentos de doentes com SIDA e tuberculose (35,1%), com TBMR (10,3%) dos quais 34,5% eram TBMR primária. Dos casos com TBMR, 53,1% tinham como comorbilidade a SIDA.

Revelou também que, em 34,1% dos doentes com TBMR a multirresistência não foi identificada, tendo sido a mortalidade nesses doentes de 31% versus 18,4% nos doentes com perfil de resistência previamente conhecido. Esses valores são mais graves nos doentes com TBMR e SIDA, que têm uma mortalidade de 50% versus 15%, respectivamente (Costeira & Pina 2007).

A avaliação laboratorial do perfil de resistências das amostras respiratórias testadas, indica que apenas em 0,5% dos casos, a resistência à rifampicina não estava associada à multirresistência (Costeira & Pina 2007).

Este estudo verificou uma alta prevalência de multirresistência, incluindo valores muito elevados de TBMR primária e um índice muito baixo de monorresistência à rifampicina. Neste contexto, a resistência à rifampicina pode ser considerada um bom marcador de multirresistência (Costeira & Pina 2007).

## ***CAPÍTULO VI***

### **FACTORES DE RISCO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBACILARES**

## **CAPÍTULO VI**

### **6. FACTORES DE RISCO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBACILARES**

A TBMR é uma ameaça ao controlo da tuberculose em todo o mundo

Viskum & Kok-Jensen (1997), citados em Antunes, Aleixo-Dias *et al* (2000), efectuaram uma revisão dos factores de risco relacionados com o desenvolvimento de TBMR. Concluíram que, os factores mais importantes são a não-adesão dos pacientes ao tratamento prescrito e o tratamento inapropriado. Além destes, intervêm outros factores como, abuso de drogas, alcoolismo, pobreza, indivíduos sem abrigo e falta de avaliação dos indicadores do programa (especialmente a taxa de cura).

Já em 2002, em artigo de revisão de Loddenkemper, Sagebiel & Brendel os factores de risco apontados para TBMR foram o tratamento anterior ou recaída, a origem de regiões de alta incidência da tuberculose, história de prisão, indivíduos sem abrigo e doenças imunodepressoras tais como VIH e Diabetes *mellitus*.

Um estudo de Barroso, Mota *et al*, publicado em 2003 sobre os factores associados aos tratamentos inadequados em portadores de tuberculose multirresistente, concluiu que os factores associados são: a não adesão ao tratamento, a pobreza extrema, a intolerância medicamentosa, a falha no atendimento, a falta de medicação, dois ou mais tratamentos anteriores, lesões radiológicas bilaterais e grandes cavidades pulmonares e alcoolismo. A não adesão ao tratamento, factor que está relacionado com o uso de medicamentos de modo geral, foi confirmada por este estudo como factor

associado ao tratamento inadequado. A pobreza extrema é uma variável que pode ser identificada em outras pesquisas como, baixo nível socioeconómico, habitação precária, viver sozinho, ausência de trabalho fixo e desemprego. Essas condições são citadas como associadas ao abandono de tratamento da tuberculose o que foi confirmado nesta pesquisa. Segundo este estudo, a falta de medicação ocorre frequentemente nos serviços de saúde e tenta-se minimizar o problema encaminhando-se o paciente para receber a medicação noutra local ou retornar noutra dia, podendo então o tratamento ser abandonado ou tornar-se irregular. A falha no atendimento é referida com as designações de falha do serviço e falta de melhoria clínica em outros estudos. Esta pesquisa, confirmou também o factor tratamentos anteriores, como associado ao abandono de tratamento da tuberculose. A relação existente entre cavidades pulmonares e o surgimento de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes às drogas antituberculosas com tratamentos inadequados, também foi comprovada por este estudo (Barroso, Mota *et al* 2003).

Um outro estudo publicado em 2005, de Granich, Oh *et al*, identificou os seguintes factores associados à TBMR:

- diagnóstico anterior de tuberculose;
- expectoração positiva para bacilos ácido-álcool resistentes;
- etnia de ilha Asiática/Pacífico;
- permanência inferior a 5 anos nos EUA aquando do diagnóstico;
- morte do doente.

A OMS em recomendações publicadas em 2006, refere que a resistência aos antibacilares está grandemente associada aos tratamentos anteriores. Em pacientes

previamente tratados, a probabilidade de qualquer resistência é quatro vezes superior e a de multirresistência é dez vezes superior, do que os pacientes não previamente tratados (WHO 2006).

Em 2006, o National Collaborating Centre for Chronic Conditions apontou os factores de risco para o desenvolvimento de resistência aos antibacilares, baseando-se em revisão de vários estudos. Assim, os factores de risco apresentados foram:

- história de tratamento antibacilar anterior;
- contacto com um caso conhecido de tuberculose resistente a antibacilares;
- nascimento em país estrangeiro, particularmente os de alta incidência de TBMR;
- infecção por VIH;
- residência em Londres;
- idade entre 25 e 44 anos;
- sexo masculino.

De referir que, segundo as recomendações do National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2006), torna-se necessário considerar uma avaliação do risco de resistência aos antibacilares e, se o risco for considerado significativo, devem ser efectuados testes moleculares urgentes para resistência à rifampicina.

Recomenda ainda que, a resposta ao tratamento deve ser rigorosamente monitorizada nos pacientes com risco aumentado de resistência. Caso não hajam melhorias clínicas, ou se as culturas permanecerem positivas depois de quatro meses de tratamento, deve-se suspeitar de resistência aos antibacilares e o tratamento deverá ser revisto (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006).

## ***CAPÍTULO VII***

### **CO-INFECCÃO VIH/TBMR**

## **CAPÍTULO VII**

### **7. CO-INFECÇÃO VIH/TBMR**

Desde longa data que a Tuberculose esteve presente nas descrições de doentes com SIDA, anos antes do reconhecimento da existência de uma grande interacção entre as duas doenças e da real dimensão desta associação (Diniz 2000).

Aparentemente, a infecção por VIH, por si só, é insuficiente para explicar o aumento da incidência de tuberculose, uma vez que este fenómeno teve início antes do grande impacto da disseminação do vírus no mundo (Diniz 2000; Constant, Ferreira *et al* 2004).

No entanto, a influência de qualquer uma das duas doenças (tuberculose e SIDA) na patogénese da outra, leva a que, epidemiologicamente, se observe uma relação próxima entre ambas (Constant, Ferreira *et al* 2004). A infecção por VIH é o factor principal no desenvolvimento de tuberculose activa, e a imunossupressão avançada pode também conduzir ao aumento da re-infecção (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002).

Por um lado, a tuberculose contribui para o agravamento do estado de imunossupressão, ao provocar uma activação dos linfócitos T CD4 pela produção de citocinas pelo macrófago e, conseqüentemente, um aumento da expressão viral (Constant, Ferreira *et al* 2004).

Por outro lado, o VIH conduz a alteração funcional dos monócitos e macrófagos que compromete a resposta inicial não específica dos macrófagos alveolares face ao *M.*

*tuberculosis* e a sua própria função de apresentação dos antígenos micobacterianos, impossibilitando o desencadear de uma efectiva resposta imunológica. Conduz também, à depleção e disfunção selectiva dos linfócitos CD4 que altera e diminui a capacidade de resposta destas células face aos antígenos micobacterianos, nomeadamente, a sua capacidade de produção de interferão  $\gamma$ . Estes fenómenos interferem nos mecanismos da imunidade celular, a qual é crucial no controlo da infecção por *M. tuberculosis*. (Diniz 2000; Constant, Ferreira *et al* 2004).

O VIH aumenta a probabilidade de um indivíduo contrair tuberculose ou re-infectar, e diminui o intervalo de tempo livre entre a infecção e doença (WHO 2002). A importância da imunidade celular no controlo da infecção latente por *M. tuberculosis* é patente na análise dos riscos de reactivação da infecção. Enquanto um imunocompetente, infectado por *M. tuberculosis* tem um risco de reactivar a infecção latente de cerca de 10% durante toda a sua vida, um indivíduo co-infectado por VIH tem um risco anual de 7 a 10% (Diniz 2000; Constant, Ferreira *et al* 2004).

A resistência aos antibióticos não é um fenómeno novo. A sua conjugação com a infecção VIH tem características diferentes dado que na era pré-VIH, a TBMR apresentava-se lentamente progressiva e geralmente limitada ao pulmão, enquanto que nos pacientes infectados pelo VIH é frequentemente sistémica, agressiva e associada a mortalidade precoce (Gomes 2000).

Actualmente os estudos sobre resistência a antibióticos e VIH são escassos (Aziz, Wright *et al* 2006). Até agora, não há evidência clara que a infecção por VIH seja um factor de risco, por si só, para o desenvolvimento de TBMR em locais com tratamento apropriado, mas alguns factores podem contribuir para um aumento do risco

de TBMR em pacientes infectados por VIH como sejam: estirpes menos virulentas de *M. tuberculosis* podem surgir apenas em pessoas imunocomprometidas; neste tipo de pacientes, a tuberculose desenvolve-se sobretudo por infecção recente, com alta proporção de estirpes resistentes; factores de risco partilhados entre infecção por VIH e resistência à tuberculose, como por exemplo, injeção intravenosa de drogas, indivíduos sem abrigo, e hospitalizações mais frequentes (com maior exposição a pacientes com TBMR) (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002; WHO 2002).

Para além destes factores a American Thoracic Society *et al* (2003) acrescenta ainda que, em doentes profundamente imunocomprometidos e portadores de elevada carga bacilar, o tratamento antibacilar pode ser ineficaz, uma vez que a probabilidade de aparecimento de resistência é maior em populações bacilares muito numerosas. A American Thoracic Society *et al* (2003) e Surendra, Mohan *et al* (2006) apontam também como factores que contribuem para o aumento da incidência da TBMR em pacientes com VIH a má absorção intestinal e as interacções medicamentosas.

Segundo Wells, Cegielski *et al*, em revisão de estudos publicada em 2007, concluem que as estirpes multirresistentes parecem não causar infecção ou doença mais facilmente do que as estirpes sensíveis aos fármacos em indivíduos infectados pelo VIH, embora a infecção pelo VIH e a TBMR possam convergir em alguns países. Os autores desta revisão realçam que a infecção por VIH pode conduzir ao desenvolvimento de TBMR, possivelmente através da má absorção de fármacos, resultando em níveis terapêuticos sub-óptimos.

A co-infecção pelo VIH é um desafio significativo para a prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose resistente a fármacos, especialmente nos casos de TBMR. A

prevalência local de VIH, TBMR e VIH associado a TBMR é importante para delinear as estratégias para o tratamento do VIH e da tuberculose resistente a fármacos (WHO 2006).

A apresentação da TBMR em pacientes infectados por VIH não difere daqueles que têm tuberculose susceptível a antibacilares e que estão infectados por VIH. O diagnóstico de tuberculose é mais difícil em pessoas VIH positivas e pode ser confundido com outras infecções pulmonares ou sistémicas. A apresentação é mais frequentemente extra-pulmonar ou com exame directo negativo do que em pacientes com tuberculose não infectados pelo VIH. Isto pode conduzir a dificuldades de diagnóstico e atrasos na instituição terapêutica e consequentemente a alta morbidade e mortalidade. Pode ainda implicar um aumento significativo da possibilidade de contágio dos conviventes. Esta situação, torna-se particularmente importante no contexto da transmissão nosocomial, obrigando a uma modificação dos conceitos sobre o internamento destes doentes e à implementação de medidas de controlo ambiental (Constant, Ferreira *et al* 2004; WHO 2006).

A OMS (2006) recomenda que, em áreas onde a TBMR é um problema conhecido em pacientes VIH positivos e onde os recursos permitem, todos os pacientes VIH positivos com tuberculose deverão ser rastreados para TBMR com teste de sensibilidade aos antibacilares (TSA).

O tratamento recomendado da tuberculose sensível a fármacos ou da tuberculose resistente é o mesmo para pacientes infectados pelo VIH como para os não infectados, excepto pelo uso da tiocetazona, que segundo a OMS (2006), não deve ser usado em pacientes VIH positivos. Contudo, o tratamento é mais difícil e os efeitos adversos mais

comuns. A morte durante o tratamento, causada pela tuberculose ou por outras doenças relacionadas com VIH, é mais frequente em pacientes infectados pelo VIH, particularmente, em estadios avançados de imunodeficiência (WHO 2006). Drobniewski, Eltringham *et al* (2002), citados em Coker (2004), verificaram que no Reino Unido os pacientes imunocomprometidos com TBMR têm uma probabilidade de morte nove vezes superior aos pacientes imunocompetentes.

O uso de terapia antiretroviral em pacientes infectados pelo VIH com tuberculose, melhora a sobrevida e lentifica a progressão para SIDA. Contudo, a iniciação da terapia antiretroviral em pacientes VIH positivos com tuberculose susceptível ou resistente a fármacos está muitas vezes associado a efeitos adversos que podem levar à interrupção da terapia para a tuberculose e/ou VIH (WHO 2006).

A infecção por VIH surge muitas vezes associada ao incumprimento da terapêutica, causa importante de aquisição de resistência, em virtude de os indivíduos seropositivos para o VIH serem maioritariamente toxicodependentes. Urge, pois, que se tomem medidas para garantir que estes indivíduos cumpram os esquemas terapêuticos. A estratégia DOTS deve ser usada em todos os casos de tuberculose, muito em especial nos casos em que é esperada uma fraca adesão à terapêutica antibacilar (Constant, Ferreira *et al* 2004).

A coordenação entre a equipa que trata a tuberculose resistente a fármacos e o programa de controlo do VIH é essencial, ajudando a evitar epidemias de VIH associada a TBMR (WHO 2006).

## ***CAPÍTULO VIII***

### **PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE**

#### **- ESTRATÉGIAS**

## ***CAPÍTULO VIII***

### **8. PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE - ESTRATÉGIAS**

Mais de cinquenta anos de fármacos antibacilares não foram suficientes para dominar a pandemia da tuberculose.

A melhor forma de prevenir a aquisição de resistência passa por um tratamento de 1ª linha bem administrado a casos susceptíveis. A identificação atempada de tuberculose resistente a fármacos e a administração precoce de tratamento adequado são essenciais para parar a transmissão primária (WHO 2006).

O controlo da tuberculose resistente a fármacos requer uma boa infraestrutura de saúde para assegurar a distribuição da terapêutica, actividades de vigilância e monitorização com o fim de permitir uma intervenção atempada para limitar a transmissão e disseminação da doença (Zager & McNerney 2008).

Num artigo de revisão de Cardoso (2004) são apresentadas as principais medidas básicas, recomendadas pela OMS e a IUATLD (1997; 2000; e 2004), para evitar novos casos de farmacoresistência múltipla:

- tratamentos estandardizados de curta duração para todos os doentes que tenham tuberculose pela primeira vez;
- aplicação de tratamentos directamente supervisionados;

- administração numa só toma dos medicamentos antituberculosos que se podem tomar juntos. Assim, se o paciente abandonar o tratamento fá-lo-á de forma completa e simultânea, evitando-se o aparecimento de estirpes mutantes resistentes;
- controlo de qualidade dos medicamentos;
- redução da influência do sector privado no tratamento e controlo da tuberculose fora dos Planos Nacionais de Luta Contra a Tuberculose;
- tratamento gratuito para o doente;
- implementação em cada país de um Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose que abranja toda a população e que demonstre a sua eficácia ao longo dos anos.

Gomes (2000) considera o Programa de Vigilância Global de Resistência aos Antibacilares lançado em 1994, pela OMS, IUATLD, e outros parceiros, como imprescindível na prevenção de resistências.

O objectivo deste programa é determinar a prevalência, os padrões e as tendências da resistência aos antibacilares no mundo, para melhorar a performance dos programas nacionais de controlo da tuberculose através de recomendações no tratamento do doente. Neste programa é medida a sensibilidade *in vitro* a quatro dos seis antibacilares de 1ª linha (isoniazida, rifampicina, estreptomina e etambutol) (Aziz, Wright *et al* 2006).

Este projecto tem permitido uma melhor compreensão da magnitude e distribuição da resistência aos antibacilares e levou ao desenvolvimento de orientações para o tratamento da TBMR (Aziz, Wright *et al* 2006).

Uma das contribuições mais importantes do Programa de Vigilância Global foi o fortalecer dos laboratórios nacionais de referência, sob a orientação de laboratórios

supranacionais de referência, para fornecer um sistema de controlo de qualidade laboratorial internacional aos países que fazem parte deste projecto. Actualmente, há vinte e seis destes laboratórios em seis regiões que dão assistência a mais de 150 laboratórios nacionais de referência na cultura e testes de sensibilidade aos antibacilares. Os dados laboratoriais e epidemiológicos daí resultantes são mais fidedignos, e em última análise, traduzem-se num melhor diagnóstico para os pacientes. Uma avaliação periódica destes resultados ajudará a melhorar as práticas de controlo e a estabelecer a performance dos programas nacionais, permitindo efectuar os ajustamentos necessários (Aziz, Wright *et al* 2006; WHO 2008).

Segundo Schluger (2008b), a melhor maneira de prevenir a TBMR é a instituição rápida de terapêutica apropriada desenvolvendo esforços para garantir a sua adesão.

Assim, a aplicação da estratégia DOTS passou a ser recomendada em todo o mundo, tanto para a cura de pacientes, como para evitar o desenvolvimento e a propagação TBMR e reduzir a transmissão da doença. A aplicação generalizada desta estratégia poderia salvar milhões de vidas (Cardoso 2004).

Mediante a estratégia DOTS é fornecido aos doentes com tuberculose, medicamentos gratuitos permanecendo estes sob observação clínica durante os primeiros meses do tratamento. Desta forma é possível garantir que os pacientes tomam os medicamentos (Cardoso 2004).

A eficácia da DOTS foi demonstrada num estudo prospectivo de 436 doentes com tuberculose pulmonar tratada no México entre Março de 1995 e Fevereiro de 2000, de DeRiemer, Garcia-Garcia *et al* (2005). Em 1996, o tratamento da tuberculose passou

a ser efectuado pela estratégia DOTS e foram obtidas melhoras significativas nos resultados do tratamento:

- diminuição da incidência da tuberculose pulmonar (de 42 para 19 por 100 000 habitantes);
- diminuição da taxa de resistência primária (de 9,4 para 1,5 por 100 000 habitantes);
- diminuição das falências de tratamentos (de 11% para 2%);
- diminuição da taxa de TBMR (de 10 para 4,3 por 100 000 habitantes).

Huong, Lan *et al* (2006), citados em Schluger (2008b), efectuaram um estudo no Vietname entre 1996 e 2001, depois da implementação da estratégia DOTS em 1989. Constataram uma diminuição da TBMR, apesar do tratamento não incluir fármacos de 2ª linha. Verificaram uma diminuição da prevalência de qualquer resistência (de 36,1% versus 26,3%) e da prevalência da TBMR (3,5% versus 1,8%). Segundo Schluger (2008b), este estudo apresenta várias limitações. Schluger (2008b) refere ainda, a necessidade de estudos adicionais, antes de se poder concluir que a estratégia DOTS por si só, conseguirá controlar a disseminação da TBMR.

Cardoso (2004), relata que actualmente apenas 30% dos doentes com tuberculose activa recebem o tratamento de acordo com a estratégia DOTS. Segundo este, o acesso limitado à DOTS dos doentes com tuberculose é atribuído a falta de vontade política, a escassez de recursos, a deficientes infraestruturas assistenciais, a instabilidade do fornecimento de medicamentos e a má gestão, assim como ao isolamento de algumas populações e à estigmatização social dos doentes. Estes factores impedem que muitas pessoas solicitem ou tenham acesso ao tratamento (Cardoso 2004).

A expansão global da TBMR e a necessidade de se aplicar medicamentos anti-tuberculosos de 2ª linha, em alguns países com elevada prevalência da multirresistência, conduziram, em 1999, ao desenvolvimento da estratégia DOTS-Plus, baseada na aplicação dos principais componentes da estratégia DOTS (Domingos & Barbado 2003; Cardoso 2004).

O objectivo principal da DOTS-Plus é prevenir o desenvolvimento e posterior propagação da TBMR. Contudo, esta estratégia não é uma opção universal devendo aplicar-se apenas em regiões onde é necessário combater a epidemia emergente de TBMR (WHO 2000; Cardoso 2004).

O princípio básico para prevenir o aparecimento da resistência aos medicamentos e para combater a TBMR já estabelecida, deve ser a implementação da DOTS como primeira medida. Segundo vários autores, não é possível desenvolver a estratégia DOTS-Plus em zonas onde não há um controlo eficiente da tuberculose baseado na estratégia DOTS (Cardoso 2004; Ollé-Goig 2006; Zager & McNerney 2008). Para estes, não se deve dar prioridade aos pacientes com TBMR, enquanto o número de tratamentos com sucesso dos pacientes com tuberculose susceptível não atinja um valor significativo. Assim, um paciente que não ficou tratado com o primeiro tratamento e que pode ter bacilos resistentes será retratado e se a cura não for atingida, não se fará mais nenhum tratamento (Ollé-Goig 2006). Segundo Espinal, Kim *et al* (2000), Noeske & Nguenko (2002) e Han, Sloutsky *et al* (2005), citados em Ollé-Goig (2006), este procedimento falha, não só na cura da TBMR, como pode aumentar ainda mais as resistências, porque apenas a estreptomicina é adicionada ao tratamento inicial. Embora isto possa parecer lógico (*“Why try to cure the “difficult” patients while we are unable to cure the “easy” ones?”*), Ollé-Goig (2006) não concorda com esta metodologia: o tratamento dos pacientes com tuberculose no Programa Nacional de

Controlo da Tuberculose não é uma equação igualada a zero. De acordo com Sterling, Lehmann & Frieden (2003), o tratamento adequado de um pequeno número de casos de TBMR não colide, necessariamente, com o tratamento de grande número de casos de tuberculose susceptível. De facto, os recursos técnicos e financeiros necessários para o tratamento de pacientes com TBMR podem fortificar o Programa Nacional de Controlo da Tuberculose e, eventualmente, todo o sistema de saúde (Ollé-Goig 2006).

Também Kim, Shakow *et al* (2005), argumentam que os casos de tuberculose resistente a fármacos devem ser detectados e tratados para o bem do indivíduo e para diminuir a transmissão da doença resistente.

Sterling, Lehmann & Frieden (2003), publicaram um artigo que compara o impacto da estratégia DOTS com a DOTS-Plus na TBMR e nas mortes por tuberculose. Concluíram que em áreas com 3% de TBMR primária e em condições óptimas de implementação, a DOTS-Plus resultaria em menos 1,5% de mortes de tuberculose que a DOTS, devido à diminuição do número de mortes por TBMR. Se o tratamento da tuberculose no contexto de DOTS-Plus é 5% menos efectivo, que no contexto de DOTS (com condições óptimas de implementação), o número de mortes por tuberculose será substancialmente maior sob a estratégia DOTS-Plus (mais 16%) do que sob a DOTS. Os autores concluem que a DOTS-Plus poderá ser um benefício se for verdadeiramente “Plus” – se não desviar recursos da DOTS.

Na implementação da estratégia DOTS-Plus é fundamental: (Domingos & Barbado 2003; WHO 2006)

- compromisso político, de forma a garantir o correcto funcionamento do Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose e o controlo da TBMR, mediante investimento adequado em recursos humanos e materiais;

- coordenação a nível local e nacional, através de unidades especializadas no tratamento da TBMR, de modo a poder operacionalizar (manual, rede laboratorial, rede de tratamento) e monitorizar a aplicação do programa;
- rede laboratorial, com aplicação correcta de testes de sensibilidade aos antibacilares;
- estratégia de tratamento individualizado e ajustado pelos testes de sensibilidade, que utilize criteriosamente os medicamentos de 2ª linha e os distribua centralizada e gratuitamente;
- sistema de informação e análise de dados, que permitem aferir a viabilidade do programa e fornecer dados sobre a prevalência da multirresistência, grau de aderência e reacções adversas ao tratamento.

As medidas de controlo de infecção também irão limitar a disseminação da doença.

A OMS (2006) refere três componentes para o controlo da TBMR: medidas administrativas, ambientais e de protecção pessoal.

As medidas administrativas são as mais eficientes e menos dispendiosas, e incluem o planeamento de procedimentos para identificar rapidamente casos infecciosos para que possam ser tomadas precauções adicionais. Aspectos importantes destas medidas incluem, segundo a OMS (2006):

- a separação física dos pacientes conhecidos ou suspeitos de terem tuberculose ou TBMR dos outros pacientes, especialmente dos pacientes imunocomprometidos;
- a redução ao mínimo do tempo que o doente permanece no hospital. O risco de transmissão para outros pacientes e para o pessoal de saúde diminui quando o tratamento é efectuado em ambulatório e quando a permanência no hospital é reduzida.

Embora, provavelmente, a maior parte da transmissão possa ter ocorrido antes do diagnóstico e antes de iniciar a terapêutica, os pacientes que efectuam o tratamento ambulatorial devem evitar o contacto com a população em geral, e particularmente com pessoas susceptíveis.

As medidas ambientais apontadas pela OMS (2006) compreendem a ventilação natural e mecânica, a irradiação germicida ultravioleta e a filtração de ar altamente eficiente.

A protecção respiratória pessoal inclui máscaras desenhadas para proteger o utente de gotículas infecciosas de 1 a 5 $\mu$ m (WHO 2006).

Em 2006, o National Collaborating Centre for Chronic Conditions recomendou que os pacientes com TBMR suspeita ou diagnosticada deveriam ser isolados num quarto com pressão negativa até o paciente se tornar não-infeccioso ou não resistente, e idealmente até as culturas se tornarem negativas, de acordo com as recomendações da *Interdepartmental Working Group on Tuberculosis*. De referir que o pessoal de saúde e os visitantes devem usar máscaras FFP3 durante o contacto com o paciente enquanto este permanecer infeccioso, de acordo com as recomendações da *Health and Safety Executive's Respiratory protective equipment at work: a practical guide HSG53* (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006).

De acordo com Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis & Advisory Committee on Immunization Practices (1996), citados em Schluger (2008b), quando o contacto com TBMR de forma regular não é evitável, como é o caso de alguns trabalhadores de saúde, dever-se-ia considerar a vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Esta vacina tem aproximadamente 50% de protecção quando dada a crianças, e é mais útil na prevenção de meningite e doença disseminada. Para Schluger

(2008*b*), o uso de vacina BCG para a prevenção da TBMR não está bem estabelecida e deverá ser utilizada apenas como medida de último recurso, pois a capacidade de fazer rastreio com a prova tuberculínica será perdida após a administração da vacina. Refira-se que esta vacina não é recomendada pelas autoridades de saúde pública dos EUA, embora seja usada em muitos países, como no Canadá.

## ***CAPÍTULO IX***

### **TRATAMENTO**

## **CAPÍTULO IX**

### **9. TRATAMENTO**

#### **9.1. Considerações Gerais**

A disseminação da resistência aos antibacilares é um dos maiores desafios para a saúde pública global e o sucesso do controlo da epidemia da tuberculose é de interesse internacional (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002).

O desenvolvimento rápido de resistência quando a terapêutica é efectuada apenas com um fármaco conduziu ao princípio de poliquimioterapia que permanece a pedra angular do tratamento desta doença (Schluger 2008b).

Segundo Aziz, Wright *et al* (2006) o tratamento da TBMR é complexo, mais caro e frequentemente com menos sucesso do que o tratamento das estirpes sensíveis.

O tratamento deve ser efectuado num centro especializado, onde o doente será medicado com um regime terapêutico, “agressivo” e bem estruturado, com recurso a antibacilares de 2ª linha, utilizando obrigatoriamente a estratégia DOTS. A terapêutica destes casos deve ser sempre iniciada em regime de internamento, de modo a permitir a aferição da terapêutica e a detecção precoce dos efeitos secundários da mesma. Estes, dada a multiplicidade de medicamentos envolvidos e as suas interacções, são extraordinariamente frequentes e em alguns casos de difícil tolerabilidade (Domingos & Barbado 2003).

Nos casos com doença localizada, é sempre de considerar a hipótese cirúrgica. A cirurgia deve ser realizada preferencialmente, após ter decorrido algum tempo de medicação antibacilar e após broncoscopia prévia (Domingos & Barbado 2003).

## 9.2. Estratégias de tratamento

A OMS (2006) apresenta diferentes opções para as estratégias de tratamento.

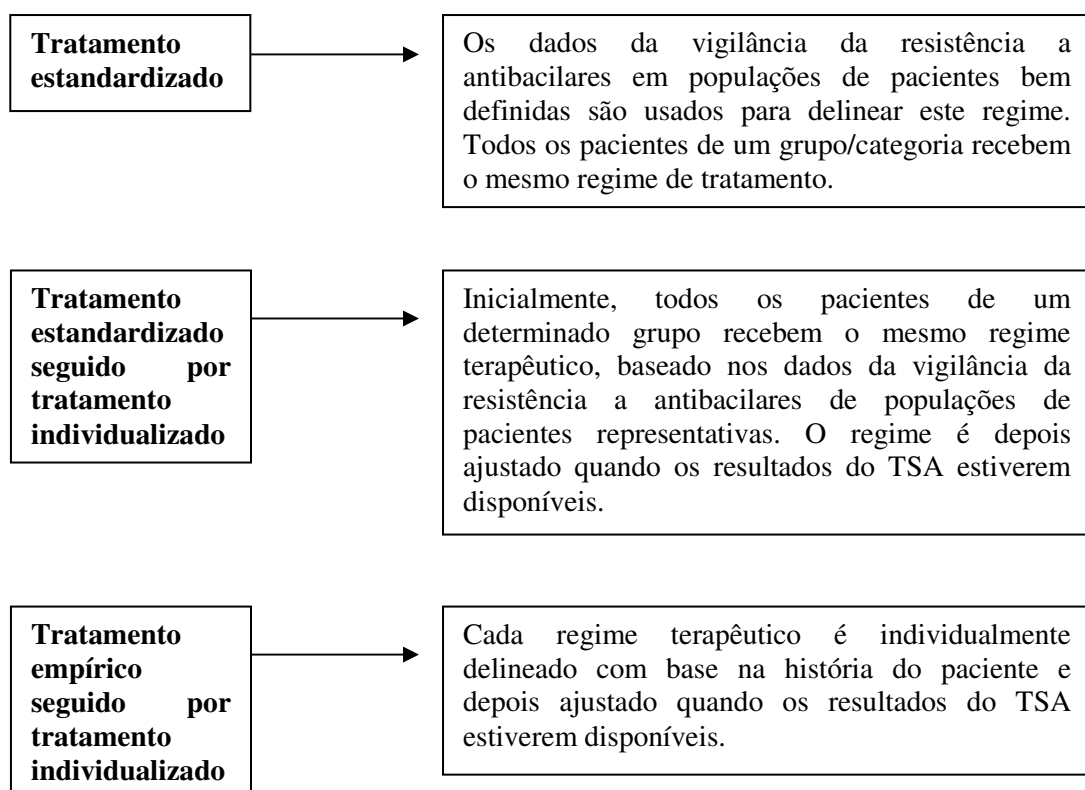
Os regimes estandardizados são baseados em dados da vigilância da resistência a antibacilares em grupos/categorias de pacientes. Se estes dados não estiverem disponíveis no país, o laboratório supranacional de referência da tuberculose pode realizar o estudo. Neste regime todos os pacientes de um grupo/categoria recebem o mesmo regime de tratamento. Segundo a OMS (2006) este regime permite o acesso aos cuidados de maior número de doentes, enquanto que mantém as taxas de cura comparáveis com os que obtiveram o regime individualizado. Outras vantagens apontadas incluem: uma implementação mais simples, um treino mais fácil, uma menor probabilidade de erro e dependência de laboratórios de alta tecnologia e uma encomenda simplificada dos fármacos.

A OMS (2006) refere que as estratégias de tratamento individualizado requerem uma grande capacidade do laboratório para realizar os testes de sensibilidade aos antibacilares de 2ª linha. Aponta como vantagem dos regimes individualizados, o facto de evitarem dar aos pacientes antibacilares tóxicos e caros para os quais a estirpe é resistente. É ainda referido que esta estratégia, tem vantagens nos locais de alta taxa de resistência a fármacos de 2ª linha, onde pode ser difícil encontrar um regime estandardizado apropriado para todos os pacientes.

No tratamento empírico, cada regime é individualmente delineado com base na história prévia de tratamento antibacilar e com base nos dados da vigilância da resistência a antibacilares (WHO 2006).

A OMS (2006) refere que uma estratégia muitas vezes usada é a combinação do tratamento estandardizado com o individualizado. Por exemplo: um programa pode escolher fazer testes de sensibilidade apenas à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina e colocar os pacientes com resistência em regimes estandardizados diferentes baseados no padrão de resistência encontrada. Aqui, o programa está a usar testes de sensibilidade aos antibacilares individualizados e depois aplica um certo número de regimes estandardizados. Esta é a estratégia mais frequentemente usada em locais onde os fármacos de 2ª linha não foram usados de forma disseminada (WHO 2006).

A figura seguinte representa as várias estratégias de tratamento da TBMR.



Traduzido e adaptado de WHO (2006).

Figura 9.1.

Estratégias de tratamento da TBMR recomendadas.

### 9.3. Grupos de antituberculosos

Os fármacos antituberculosos têm sido tradicionalmente divididos em fármacos de 1ª e 2ª linha (tabela 9.1.). A ordem dos 5 grupos é baseada na potência, evidência de eficácia e experiência do uso e a classe do fármaco (WHO 2006).

Tabela 9.1.

Grupos de antibacilares.

Grupo	Fármacos
<u>Grupo 1</u> - Antibacilares de 1ª linha orais	Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Pirazinamida (Z)
<u>Grupo 2</u> – Antibacilares injectáveis	Estreptomicina (S), Canamicina (Km), Amicacina (Am), Capreomicina (Cm), Viomicina (Vi)
<u>Grupo 3</u> – Fluorquinolonas	Ciprofloxacina (Cfx), Ofloxacina (Ofx), Levofloxacina (Lfx), Moxifloxacina (Mfx) <sup>a</sup> , Gatifloxacina (Gfx) <sup>a</sup>
<u>Grupo 4</u> – Antibacilares de 2ª linha orais bacteriostáticos	Etionamida (Eto), Protionamida (Pto), Cicloserina (Cs), Terizidona (Trd) <sup>a</sup> , Ácido p-aminosalicílico (PAS), Tioacetazona (Th) <sup>b</sup>
<u>Grupo 5</u> – Antibacilares sem eficácia clara (não recomendados pela OMS para uso de rotina na TBMR)	Clofazima (Cfz), Amoxicilina/Ácido clavulânico (Amx/Clv), Claritomicina (Clr), Linezolida (Lzd)

<sup>a</sup> O seu uso ainda não é recomendado no tratamento da TBMR, pois a eficácia e segurança a longo prazo ainda não foram confirmadas.

<sup>b</sup> Deve apenas ser usada em pacientes VIH negativos documentados.

Traduzido e adaptado de WHO (2006).

Os fármacos do grupo 1 – antibacilares de 1ª linha orais - são os antituberculosos mais potentes e melhor tolerados. Devem ser apenas usados em pacientes quando há evidência laboratorial ou história clínica sugestiva da sua eficácia. Pacientes com estirpes resistentes a baixas doses de isoniazida mas susceptíveis a altas concentrações

podem beneficiar com altas doses deste fármaco. Contudo, desde que o benefício seja pequeno, a isoniazida nesta situação não deverá ser incluída como uma das 4 drogas do regime terapêutico. As novas rifamicinas devem ser consideradas ineficazes se o resultado do TSA demonstrar resistência à rifampicina (WHO 2006).

Os fármacos do grupo 2 – antibacilares injectáveis - devem ser dados a todos os pacientes com susceptibilidade documentada ou suspeita, de acordo com a hierarquia baseada na eficácia, efeitos adversos e custo. Se a estirpe é sensível, a estreptomicina é usualmente o injectável de 1ª escolha. A canamicina e a amicacina são opções de 2ª escolha, pelo seu baixo custo e experiência no seu uso. A amicacina e a canamicina são consideradas muito similares e têm quase 100% de resistência cruzada. Se é demonstrada resistência à estreptomicina e à canamicina, deverá ser usada a capreomicina. A viomicina é muito similar à capreomicina, e estes agentes também partilham elevado nível de resistência cruzada (WHO 2006).

Os fármacos do grupo 3 – fluorquinolonas – devem ser usados se a estirpe é susceptível. Actualmente, as fluorquinolonas mais potentes disponíveis por ordem decrescente, baseadas na actividade *in vitro* e estudos em animais são: moxifloxacina = gatifloxacina > levofloxacina > ofloxacina = ciprofloxacina. Contudo, a segurança a longo prazo da nova geração de fluorquinolonas ainda não foi completamente avaliada (WHO 2006).

Os fármacos do grupo 4 – antibacilares de 2ª linha orais bacteriostáticos - são adicionados com base na susceptibilidade estimada, na história prévia de uso de anti-tuberculosos, na eficácia, nos efeitos adversos e custos. Se apenas um destes agentes é

necessário, a etionamida/protionamida é muitas vezes adicionada devido à sua comprovada eficácia e baixo custo. Se o custo não é uma limitação, então o PAS poderá ser adicionado como 1ª escolha, porque as formulações gastrorresistentes são relativamente melhor toleradas. Se são necessários 2 agentes, a cicloserina é geralmente usada em conjunto com a etionamida/protionamida ou PAS. Como a combinação da etionamida/protionamida e PAS tem alta incidência de efeitos adversos gastrointestinais, estes dois agentes são apenas usados em conjunto quando são necessários três fármacos deste grupo. A tiocetazona tem resistência cruzada com as tionamidas (etionamida e protionamida) e é considerado um fraco agente antituberculoso (WHO 2006).

Os fármacos do grupo 5 não são recomendados, por rotina, pela OMS no tratamento da TBMR porque a sua eficácia no tratamento não está comprovada. Contudo, podem ser usados em casos onde é impossível formular regimes adequados com os fármacos dos grupos 1 a 4 (WHO 2006).

#### **9.4. Linhas orientadoras de um regime terapêutico**

A OMS (2006) recomenda um conjunto de princípios básicos envolvidos em qualquer regime terapêutico. Assim,

- os regimes devem ser baseados na história prévia de uso de antibacilares;
- os fármacos e regimes vulgarmente usados no país e a prevalência da resistência a fármacos de 1ª e 2ª linha devem ser considerados quando se planeia um regime;

- o regime de tratamento compreende duas fases: a fase inicial é o período em que é usado um agente injectável, e a fase de continuação quando se suspende esse agente;

- a fase inicial deve compreender pelo menos quatro fármacos, sendo um deles injectável (aminoglicosídeo ou capreomicina). Muitas vezes, devem ser introduzidos mais de quatro fármacos se o padrão de susceptibilidade não é conhecido, se a eficiência é questionável para um agente (s) ou se estamos perante doença pulmonar bilateral extensa. A duração desta fase decorre por um período mínimo de 6 meses;

- a fase de continuação compreende o uso de pelo menos três dos fármacos mais activos e melhor tolerados, no mínimo 18 meses;

- os fármacos devem ser administrados pelo menos 6 dias por semana. Se possível, a pirazinamida, o etambutol e as fluoroquinolonas devem ser administradas uma vez por dia, porque os níveis elevados no soro atingidos com uma toma por dia podem ser mais eficazes. Contudo, a etionamida/protionamida, cicloserina e PAS têm de ser tradicionalmente dadas em dose repartidas durante o dia;

- a dosagem dos fármacos deve ser determinada pelo peso;

- cada dose deve ser dada pela estratégia DOTS durante a totalidade do tratamento;

- devem ser usados testes de susceptibilidade aos antibacilares para orientar a terapia, quando disponíveis e de um laboratório fiável. Contudo, os regimes devem incluir pelo menos 4 fármacos ao qual o bacilo é provavelmente susceptível, baseado no TSA e/ou na história prévia de uso de fármacos do paciente;

- a pirazinamida pode ser usada durante todo o tratamento quando é considerada eficaz. Muitos pacientes com TBMR têm pulmões cronicamente inflamados, que teoricamente produzem um ambiente ácido no qual a pirazinamida é activa;

- a detecção precoce da TBMR e a iniciação rápida do tratamento são factores importantes para atingir o sucesso.

### **9.5. Regime de tratamento estandardizado**

Um regime estandardizado deverá ser planeado para cada grupo através do uso dos dados da vigilância de resistência aos antibacilares (WHO 2006).

Nos casos de tuberculose com um tratamento anterior correcto (drogas e tempo), dever-se-á utilizar o esquema proposto pela OMS 2006 – H, R, Z, E, e S - enquanto se aguarda pelo TSA. Posteriormente deverá ser efectuado o reajustamento do esquema (Villar 2007).

Nos casos de tuberculose com um tratamento anterior incorrecto, com mais do que um tratamento anterior ou suspeitos de TBMR de início, dever-se-á utilizar o esquema estandardizado para a TBMR (tabela 9.2.). Quando o TSA estiver disponível, deve-se reajustar o regime de tratamento de acordo com o seu resultado (WHO 2006; Villar 2007).

Villar (2007) apresenta as situações suspeitas de serem à partida TBMR: paciente com um tratamento anterior incorrecto, paciente com mais do que um tratamento anterior, paciente com TBMR já tratado e paciente com tuberculose com contacto conhecido de TBMR.

Os dados de estudo de cada grupo ajudam a determinar a taxa de TBMR e a resistência a outros antituberculosos como, etambutol, estreptomicina, e pirazinamida. Nestes grupos é recomendada uma avaliação da prevalência da resistência a alguns fármacos de 2ª linha (canamicina, capreomicina, fluorquinolonas) (WHO 2006).

Para um regime estandardizado que irá tratar a maioria dos pacientes com 4 fármacos eficazes, é muitas vezes necessário usar 5 ou 6 fármacos para cobrir todos os possíveis padrões de resistência. Em muitos casos, um agente injectável e a fluorquinolona são o centro deste regime (WHO 2006).

#### **9.6. Regime de tratamento individualizado baseado no TSA**

O planeamento de regimes individualizados difere de regimes estandardizados no uso dos padrões de resistência das estirpes infectantes do paciente como outra fonte de dados, em conjunto com os dados da história de uso prévio de antibacilares e a prevalência dos padrões de resistência na comunidade (WHO 2006).

O planeamento deste regime terapêutico depende do conhecimento do resultado do TSA de 1ª linha. Se os resultados não são conhecidos para todos os fármacos de 1ª linha, a escolha deverá ser orientada pelo conhecimento da prevalência da resistência baseada em estudos (WHO 2006).

Os regimes empíricos são vulgarmente usados em grupos de pacientes específicos, enquanto se aguarda os resultados do TSA. Podem ser estandardizados (por exemplo: todos os pacientes de certo grupo recebem o mesmo tratamento até os resultados do TSA estarem disponíveis) ou individualizados para cada doente baseado na história de tratamento prévio e história de contactos. Recomendam-se os regimes empíricos dado que a maioria dos métodos de TSA tem um tempo de demora de vários meses, para evitar a deterioração clínica do paciente e prevenir a transmissão aos contactos (WHO 2006). Contudo, a OMS (2006) refere que há algumas excepções.

Poderá ser conveniente esperar pelos resultados do TSA se o laboratório usar um método rápido com demora de 1 a 2 semanas. Num paciente com doença crónica tratado várias vezes com fármacos de 2ª linha, esperar pelo TSA pode ser prudente, mesmo que este demore vários meses, desde que o paciente esteja clinicamente estável e sejam tomadas medidas apropriadas de controlo da infecção.

Os resultados do TSA devem complementar outras fontes de dados acerca da eficácia do fármaco. Se uma história prévia de uso de antibacilares sugere que o fármaco não é eficaz, resultado da resistência, este fármaco não deve integrar um dos 4 fármacos do regime de tratamento, mesmo que a estirpe seja considerada susceptível laboratorialmente (WHO 2006). Contudo, se uma estirpe é resistente a um fármaco laboratorialmente, mas o paciente nunca o tomou e a resistência é extremamente rara na comunidade, este facto poderá ser, segundo a OMS (2006), um erro de laboratório ou resultado de especificidade limitada do TSA para alguns fármacos de 2ª linha.

Neste regime de tratamento, um factor importante a considerar é, segundo a OMS (2006), o tempo de demora necessário para se obter o resultado do TSA. O paciente pode ter recebido durante meses o regime terapêutico estandardizado ou empírico, enquanto se aguardava o resultado do TSA. A possibilidade de adquirir mais resistências durante este período deve ser considerada.

A tabela seguinte apresenta os regimes terapêuticos estandardizado e individualizado recomendados.

Tabela 9.2.

Regimes de tratamento aconselhados para a TBMR.

Teste de sensibilidade aos antibacilares		Fase inicial (6 meses)	Fase de continuação (12 a 18 meses)
TSA não disponível (regime estandardizado)		Km (ou Cm) + Eto + Q + Z +/- E	Eto + Q + Z +/- E
TSA disponível (regime individualizado)	Resistência à H e R	S (ou Km, Am,Cm) + Eto + Q + Z +/- E	Eto + Q + Z +/- E
	Resistência a todos os antibacilares de 1ª linha	1 injectável + Q + 2 destas 3 drogas por via oral: PAS, Eto, Cs	As mesmas, excepto a injectável
	Resistência a antibacilares de 2ª linha	Regime individualizado consoante o padrão de sensibilidade	Regime individualizado consoante o padrão de sensibilidade

Adaptado de Villar (2007).

A dosagem dos antibacilares, baseada no peso, para o tratamento da tuberculose resistente aos fármacos em adultos encontra-se em anexo (Anexo I).

### 9.7. Agente injectável

A duração recomendada para a administração do agente injectável é orientada pela conversão do exame directo e da cultura da expectoração. A recomendação mínima é que o agente deverá ser continuado pelo menos 6 meses, e pelo menos 4 meses após o paciente apresentar exame directo e cultura negativos da expectoração (WHO 2006).

No regime individualizado os resultados das culturas, exames directos, radiografias e estado clínico do paciente podem ajudar a decidir quando é que o paciente deve continuar o agente injectável por período mais longo que o recomendado. Esta

situação aplica-se quando se desconhece o padrão de susceptibilidade ou a eficácia do fármaco ou quando o doente apresenta doença pulmonar bilateral ou extensa (WHO 2006).

A terapia intermitente com o agente injectável (3 vezes por semana, após período inicial de 2 a 3 meses diário) deve ser aplicada segundo a OMS (2006) nos pacientes que receberam o agente injectável por um período prolongado e quando o risco de toxicidade aumenta.

A OMS (2006) recomenda que, para os pacientes submetidos a regime empírico com 5 ou 6 fármacos, a suspensão destes, sem ser o agente injectável pode ser considerada desde que, os resultados de TSA estejam disponíveis e o paciente permaneça com pelo menos 3 dos fármacos mais potentes.

### **9.8. Duração do tratamento**

A duração recomendada é orientada pela conversão do exame directo e da cultura. A recomendação mínima é de 18 meses após a conversão da cultura. A extensão para 24 meses pode estar indicada nos pacientes definidos como casos crónicos com lesão pulmonar extensa (WHO 2006).

### **9.9. Monitorização da resposta ao tratamento**

A OMS (2006) recomenda que os pacientes devem ser avaliados, no sentido de detectar sinais de falência terapêutica. A história clínica com o exame físico é a forma

mais importante de avaliar a resposta ao tratamento. A evidência de melhoria laboratorial, ocorre muitas vezes, depois da melhoria clínica.

Assim, a OMS (2006) recomenda para a avaliação da resposta ao tratamento dos doentes com TBMR:

- avaliação clínica inicial e realizada, pelo menos mensalmente, até à conversão.

Depois deve ser efectuada de 2 em 2 ou de 3 em 3 meses;

- exames directos e culturais da expectoração realizados mensalmente até à conversão, sendo depois efectuados os primeiros mensalmente e os segundos trimestralmente;

- TSA efectuado inicialmente na estratégia de tratamento individualizada ou na estratégia standardizada necessitando de confirmação da TBMR. Para os pacientes que continuam a apresentar cultura positiva deve ser efectuado de 3 em 3 meses até à obtenção de exames culturais negativos;

- radiografia do tórax inicial, que depois deve ser efectuada semestralmente, quando se considerar uma intervenção cirúrgica ou se houver deterioração clínica do paciente.

A OMS (2006) salienta que a evidência objectiva mais importante de melhoria é a conversão do exame directo e da cultura da expectoração para negativo. Esta Organização considera, que a conversão compreende, dois exames directos ou culturais consecutivos negativos com um intervalo de 30 dias. Contudo, uma conversão da cultura não deve ser considerada equivalente à cura pois, segundo a OMS (2006), um determinado número de pacientes apresenta inicialmente uma conversão da cultura e mais tarde reverte para cultura positiva da expectoração. Os factores associados a esta reconversão e as suas implicações permanecem sob estudo.

## **9.10. Terapia adjuvante**

Para além da cirurgia, podem ser usadas outras terapias para diminuir os efeitos adversos e a morbilidade bem como, melhorar os resultados do tratamento da TBMR (WHO 2006).

### **9.10.1. Terapia nutricional**

Para além de causar má-nutrição, a TBMR pode ser exacerbada pelo mau estado nutricional, baixo índice de massa corporal e anemia severa. Sem suporte nutricional, os pacientes com TBMR podem entrar num ciclo vicioso de má-nutrição e doença. Os fármacos de 2ª linha podem também diminuir o apetite, fazendo da nutrição adequada um grande desafio (WHO 2006).

A vitamina B6 (piridoxina) deve ser administrada a todos os pacientes que estão a efectuar tratamento com a cicloserina ou a terizidona para prevenir efeitos neurológicos adversos. Suplementos vitamínicos (especialmente vitamina A) e minerais podem ser administrados em locais onde existe elevada taxa de pacientes com esses défices. A OMS (2006) recomenda que os minerais (zinco, cálcio) não devem ser administrados em simultâneo com as fluorquinolonas, pois podem interferir com a sua absorção.

### **9.10.2. Corticóides**

Segundo a OMS (2006) o uso de corticóides em pacientes com TBMR pode ser benéfico em pacientes com insuficiência respiratória severa ou com envolvimento do

sistema nervoso central. A prednisolona é o mais vulgarmente usado. Os corticóides injectáveis são usados quando é necessária uma resposta mais imediata.

### 9.10.3. Imunoterapia

Achkar, Casadevall *et al* (2007), citados em Schluger (2008b), publicaram um artigo de revisão tendo concluído que estudos não controlados sugerem que a imunoterapia com interferão gama (IFN- $\gamma$ ) pode ser útil no tratamento da TBMR. O IFN- $\gamma$  é normalmente produzido por linfócitos T CD4+ e serve para activar os macrófagos alveolares. Contudo, os autores referem que um estudo randomizado do IFN- $\gamma$  não confirmou a eficácia e nunca foi publicado.

Os autores referem ainda que têm sido efectuados pequenos estudos com outras abordagens imunológicas, incluindo IFN- $\alpha$ , Interleucina-2 (IL-2), etanercept, talidomida e arginina. Acrescentam que, embora hajam relatos de pequenos benefícios sintomáticos com estes agentes, o seu uso fora dos estudos clínicos não é recomendado.

Stanford, Stanford *et al* (2001), efectuaram um estudo para avaliar a possibilidade da imunoterapia com *Mycobacterium vaccae* no tratamento da TBMR pulmonar. Este estudo avaliou 337 pacientes que receberam mais de 12 doses de *M. vaccae* com intervalo de 2 meses para além da quimioterapia. Verificaram uma taxa de cura de 41,6% e concluíram que a imunoterapia adicional com *M. vaccae* melhora a taxa de cura de pacientes com TBMR, embora os autores refiram a necessidade de efectuar um estudo clínico randomizado.

#### 9.10.4. Cirurgia

O tratamento cirúrgico era o tratamento *major* antes da introdução dos antibióticos (Godinho 2003).

Quando a rifampicina e a pirazinamida foram combinadas com a isoniazida em 1960 e 1970, a quimioterapia de curta duração tornou-se tão efectiva que quase todos os pacientes poderiam ser curados sem cirurgia e as indicações para intervenção cirúrgica declinaram, especialmente na tuberculose pulmonar (WHO 2006).

Actualmente, a cirurgia adjuvante para a tuberculose pulmonar é novamente considerada para casos seleccionados de TBMR quando a quimioterapia com antibacilares de 2ª linha não está a funcionar de forma eficiente (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002).

As indicações *major* para tratamento cirúrgico da TBMR são: doença localizada, cavitações persistentes, destruição lobar ou pulmonar, falência de conversão e recaídas anteriores, se não existirem contra-indicações (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002; Godinho 2003; WHO 2006).

Segundo Godinho (2003) a cirurgia tem por finalidade eliminar toda a doença macroscópica. A ressecção pulmonar indicada na maioria dos casos é a lobectomia, mas, para erradicar a doença, pode ser necessário recorrer à pneumectomia. As ressecções mais limitadas parecem estar contra-indicadas em doentes com bacilos multirresistentes e expectoração positiva.

O tratamento médico deve preceder 1 a 3 meses a intervenção cirúrgica para tentar reduzir a infecção do tecido pulmonar envolvente, mas não há recomendações ou dados acerca desta problemática. A ressecção por si só não deve ser considerada curativa. Em qualquer caso, o tratamento com antibacilares terá de ser continuado por um período de tempo apropriado após a cirurgia, habitualmente 18 a 24 meses.

Contudo, permanece controversa a duração do tratamento pós-operatório (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002; Godinho 2003; Schluger 2008b).

A OMS (2006) refere que a cirurgia na tuberculose, requer elevada experiência dos cirurgiões, cuidados pré e pós operatórios adequados e pessoal de saúde treinado. Menciona também a necessidade de medidas de controlo da infecção rigorosas, dado são gerados grandes quantidades de aerossóis e materiais infecciosos durante a cirurgia, na ventilação mecânica e nas manipulações pulmonares pós-operatórias.

A complicação mais frequente e mais temida é, para Godinho (2003), a fistula brônquica pelo que considera aconselhável, recorrer a uma técnica adicional de protecção do coto brônquico e/ou preenchimento do espaço pleural residual. Para tentar garantir que a secção brônquica se faça em terreno são e assim diminuir o risco de fístula, é fundamental a realização de uma broncofibroscopia pré-operatória com biópsias brônquicas (Godinho 2003).

Os resultados têm que ser avaliados em termos de negatização persistente da expectoração (Godinho 2003). Foram atingidas taxas de cura bacteriológica superiores a 90% em centros especializados depois da cirurgia e em combinação com quimioterapia adequada (Loddenkemper, Sagebiel & Brendel 2002). Todas as séries apontam, segundo Godinho (2003), casos de insucesso imediatos ou de recaídas tardias, devidos a re-activação ou disseminação da doença.

A cirurgia de ressecção está contra-indicada nas lesões múltiplas, muito extensas ou bilaterais, na coexistência de tuberculose brônquica activa, ou perante uma má função cárdio-respiratória (Godinho 2003).

Mohsen, Zeid & Haj-Yahia (2007), referem que não há estudos randomizados que comparem a eficácia do tratamento cirúrgico mais a quimioterapia com a eficácia

da quimioterapia isolada. Segundo Goble, Iseman *et al* (1993) e Shiraishi, Nakajima *et al* (2004), citados em Mohsen, Zeid & Haj-Yahia (2007), a taxa de falência da terapêutica médica é superior a 40% e a taxa de cura com a ressecção cirúrgica, como uma terapêutica adjuvante do tratamento médico, varia entre 83 a 93%.

Mohsen, Zeid & Haj-Yahia (2007) efectuaram um estudo retrospectivo de 23 pacientes com TBMR, VIH negativos que foram sujeitos a ressecção pulmonar e realizaram terapêutica com antibacilares, pré e pós-cirurgia, de acordo com as recomendações. Verificaram uma taxa de sucesso de 91%, de mortalidade de 4,3%, de recaída de 4% e de complicações *major* depois da cirurgia de 34,7%, sendo a mais frequente, a fuga de ar. Os autores concluíram que a cirurgia deve ser considerada uma terapêutica adjuvante da terapia médica em paciente com TBMR e que a ressecção pulmonar anatómica pode ser efectuada com mortalidade e morbidade aceitáveis.

### **9.11. Resultado do tratamento**

O resultado do tratamento da TBMR é sub-ótimo. Mesmo quando o regime terapêutico é planeado com recurso a todos os fármacos antibacilares actualmente disponíveis, os resultados raramente atingem o valor alvo de sucesso terapêutico da tuberculose (cura de pelo menos 85% dos pacientes que iniciam a terapêutica) (Mitnick, Kenneth *et al* 2007)

Chan, Laurel *et al* (2004) efectuaram um estudo retrospectivo dos resultados do tratamento de 205 doentes com TBMR, comparando-os com os dados de um estudo que tinham efectuado previamente. Verificaram:

- uma resposta inicial favorável (compreende pelo menos 3 culturas consecutivas da expectoração negativas efectuadas num período pelo menos de 3 meses) de 85%, comparada com 65% do coorte anterior;

- uma taxa de sucesso a longo prazo maior (75% versus 56%);

- uma taxa de mortalidade menor (12% versus 22%).

Uma vez que a extensão da resistência aos fármacos e número de fármacos usados eram similares nos dois estudos, os autores concluíram que as tendências favoráveis dos resultados do tratamento eram devidas a modificações no tratamento, nomeadamente, à ressecção cirúrgica pulmonar e à introdução das fluorquinolonas.

Schluger (2008b) apresentou uma revisão do resultado do tratamento da TBMR, tendo avaliado vários estudos retrospectivos de centros nos EUA e outros países. Evidenciou os seguintes resultados:

- os pacientes com TBMR foram previamente tratados com uma média de 5 a 6 fármacos;

- as taxas de sucesso de pacientes tratados depois de 1990 eram similares em estudos nos EUA, Turquia, Letónia e outros países com recursos limitados (55-77%);

- a intervenção cirúrgica, o uso de fluoquinolonas e a idade jovem são factores que permitem predizer o sucesso do tratamento.

Para Mitnick, Kenneth *et al* (2007) a TBMR pode ser letal.

O resultado do tratamento dos pacientes com TBMR, segundo Schluger (2008b), parece variar com a presença de infecção por VIH. Numa revisão retrospectiva de Burgos, Gonzalez *et al* (2005), citada em Schluger (2008b), de 48 casos de TBMR, 32 dos 33 pacientes VIH negativos ficaram tratados, com apenas uma recaída que ocorreu

5 anos após o tratamento. Pelo contrário, todos os 11 pacientes VIH positivos morreram durante a observação. Contudo, apenas 2 dos 11 pacientes receberam terapia antiretroviral, e é possível que a administração precoce desta terapêutica possa conduzir a melhores resultados.

A TBXDR é também um problema particular nos pacientes infectados por VIH, estando associada a elevada mortalidade (Schluger 2008b). Num estudo de Gandhi, Moll *et al* (2006), efectuado na África do Sul, dos 1539 pacientes que efectuaram cultura e TSA da expectoração, 475 pacientes tinham tuberculose, 221 tinham TBMR, e 55 tinham TBXDR. Verificaram que todos os 44 pacientes com TBXDR que foram testados para VIH eram VIH positivos e, 52 dos 53 pacientes com TBXDR morreram, com uma sobrevivência média de 16 dias após o diagnóstico.

O tempo de conversão da cultura da expectoração é um indicador útil do resultado do tratamento de pacientes com TBMR. Este facto é demonstrado num estudo de Holtz, Sternberg *et al* (2006), efectuado na Letónia com 167 pacientes com TBMR pulmonar que receberam o tratamento de acordo com a estratégia DOTS. Os autores concluíram que a conversão para culturas negativas ocorreu em 129 pacientes (77%) num tempo médio de 60 dias (variou de 4 a 462 dias). Em 23% dos pacientes não ocorreu conversão.

Segundo os autores, os factores que permitem predizer um maior tempo de conversão foram:

- tratamento anterior de TBMR;
- cultura da expectoração inicial com contagem de colónias elevada;
- cavitações bilaterais na radiografia do tórax;

- número de fármacos a que o bacilo era resistente quando o tratamento foi iniciado.

As taxas de mortalidade variam, segundo Nathanson, Lambregst-van Weezenbeek *et al* (2006), citados em Schluger (2008b), dependendo do indivíduo ter sido tratado previamente, comparativamente com um diagnóstico novo de tuberculose (14% versus 3%).

### **9.12. Falência de tratamento**

A OMS (2006), considera em risco de falência terapêutica, todos os pacientes com evidência clínica, radiológica ou bacteriológica de doença progressiva activa, ou reaparecimento da doença depois de 4 meses de tratamento.

De acordo com Schluger (2008b), a falência de tratamento inclui o reaparecimento de culturas positivas, depois da conversão das culturas enquanto o paciente está a receber tratamento, ou quando, as culturas não ficam negativas durante o decurso do tratamento. Implica resistência a todos os fármacos que estão a ser administrados no momento em que a falência é diagnosticada. É necessário, segundo Schluger (2008b) efectuar testes de susceptibilidade aos antibacilares para se poder efectuar um retratamento.

Os sinais que indicam falência do tratamento são, segundo a OMS (2006): exames directos ou culturas positivas depois de 8 a 10 meses de tratamento, radiografia torácica com doença pulmonar bilateral e progressiva extensa sem opção cirúrgica,

resistência de alto grau sem opção de adicionar mais dois fármacos e deterioração clínica (nomeadamente perda de peso e insuficiência respiratória).

A OMS (2006), recomenda que:

- se confirme se o paciente aderiu ao tratamento;
- o regime de tratamento seja revisto em relação à história médica, contactos e relatórios de TSA;
- os dados bacteriológicos também sejam revistos. Uma única cultura positiva na presença de boa resposta clínica pode ser causada por contaminação laboratorial ou erro. Os exames directos positivos com culturas negativas podem ser causados pela presença de bacilos mortos e podem não indicar falência terapêutica;
- sejam excluídas outras doenças que causam diminuição da absorção de fármacos (por exemplo: diarreia crónica) ou imunossupressão (por exemplo: infecção por VIH);
- se considere a ressecção cirúrgica, caso seja viável.

A American Thoracic Society *et al* (2003) consideram que o retratamento em pacientes com TBMR deve ser efectuado cuidadosamente, após revisão da terapêutica anterior. Mencionam que nestes casos, se devem aplicar os seguintes princípios gerais:

- qualquer fármaco tomado previamente por mais de 30 dias provavelmente terá uma eficácia diminuída;
- um regime de retratamento empírico deve incluir pelo menos 4 fármacos provavelmente eficazes, um deles deverá ser agente parentérico. Habitualmente, implica o uso de fármacos de 2ª linha. A eficácia deverá ser documentada por TSA, com ajuste consequente da terapêutica;

- os pacientes considerados com alto risco de recaída que têm doença localizada podem beneficiar com ressecção cirúrgica;

- os pacientes devem ser tratados de acordo com a estratégia DOTS, para evitar a aquisição de mais resistências adquiridas.

A OMS (2006) e a American Thoracic Society *et al* (2003) salientam que deve ser evitado adicionar um ou dois fármacos a um regime em falência terapêutica.

A OMS (2006) refere que, quando o paciente apresenta falência terapêutica, a suspensão da terapêutica é recomendada nos casos em que a equipa médica está convicta que todos os fármacos foram ingeridos e não há possibilidade de adicionar mais fármacos ou efectuar cirurgia. Salienta que, na suspensão da terapêutica é necessário ter em conta dois aspectos. O primeiro, é a qualidade de vida do paciente: os fármacos usados na TBMR têm efeitos adversos significativos, e a continuação do tratamento em falência está a causar sofrimento adicional. O segundo, é a preocupação com a saúde pública: a continuação de um tratamento que está em falência pode amplificar a resistência da estirpe do paciente, resultando numa resistência a todos os antibacilares conhecidos, podendo provocar infecção a outros.

Esta Organização, refere a necessidade de se aplicarem medidas de suporte quando se efectua a suspensão da terapêutica. Assim, recomenda: medidas de controlo da dor e alívio dos sintomas, suporte nutricional, visitas médicas regulares, hospitalização ou cuidados de enfermagem ao domicílio do paciente, medidas preventivas (cuidados orais, prevenção de escaras) e medidas de controlo de infecção.

### 9.13. Actuação nos contactos de doentes com TBMR

A OMS (2006) define contacto próximo de doente com TBMR, toda a pessoa que vive no mesmo agregado familiar ou, que passa muitas horas do dia no mesmo espaço com o caso de TBMR.

Os dados disponíveis indicam que os contactos próximos de doentes com TBMR que desenvolvem tuberculose activa, mais frequentemente, têm doença resistente a fármacos. Todos os contactos de doentes com TBMR devem ser identificados e rastreados (WHO 2006; Villar 2007).

Surendra, Mohan *et al* (2006) e Schluger (2008b) referem que o tratamento dos contactos dos casos de TBMR é difícil, porque há poucos dados publicados acerca da composição, duração ou eficácia dos regimes preventivos de TBMR. Também Fraser, Paul *et al* (2006), mencionam que o tratamento dos contactos dos pacientes com TBMR ocasiona vários problemas, pois os estudos que demonstram a eficácia de um determinado tratamento são escassos e não há consenso acerca do melhor regime profilático.

Alguns potenciais regimes foram sugeridos pela American Thoracic Society (2000), citada em Schluger (2008b), baseados primariamente em estudos animais, e que incluíam a pirazinamida e o etambutol, ou a pirazinamida e a quinolona. Estes deveriam ser administrados em dose de tratamento da doença activa por 12 meses nos doentes imunodeprimidos, e pelo menos durante 6 meses nos pacientes imunocompetentes.

Villar (2007) refere que os contactos assintomáticos de doentes com TBMR devem ser avaliados clinicamente, e ficar sob vigilância rigorosa, durante pelo menos,

dois anos. Se aparecerem com doença activa, devem começar imediatamente o tratamento com um esquema adequado para a TBMR.

De acordo com as recomendações da OMS (2006), aos contactos adultos sintomáticos se for diagnosticado tuberculose doença, deve-se efectuar cultura da expectoração e TSA. Enquanto se aguardam os resultados, deve ser instituído um esquema terapêutico empírico, baseado no padrão de resistências do caso índice, no padrão de resistências mais frequentes na comunidade ou, se este não for conhecido, na proposta da tabela 9.2. O atraso no diagnóstico de TBMR e no início da terapêutica apropriada, pode conduzir a um aumento da mortalidade e da morbilidade, bem como, a uma amplificação e disseminação das estirpes resistentes a fármacos (WHO 2006; Villar 2007).

Se o rastreio do adulto sintomático não diagnosticar tuberculose activa, a OMS (2006) recomenda que deve ser medicado com um antibiótico de largo espectro, de preferência que não seja activo sobre o bacilo, como o trimetoprim/sulfametoxazol.

Se o doente continuar sintomático, avançar com mais exames (tomografia computadorizada torácica, broncofibroscopia). Se mesmo assim não se chegar a um diagnóstico e o contacto continuar sintomático, é recomendado insistir mensalmente nos vários exames e manter o contacto sob vigilância rigorosa (WHO 2006; Villar 2007).

Assim, a OMS (2006) propõe que os contactos de pacientes com TBMR devem receber vigilância clínica, durante pelo menos 2 anos. Se se desenvolver doença activa, deve-se iniciar rapidamente o tratamento. De salientar que a OMS não recomenda o uso universal de antibacilares de 2ª linha como quimioprofilaxia da TBMR.

Relativamente aos contactos crianças, a OMS (2006) refere que se deve suspeitar de TBMR na criança quando:

- for contacto próximo de doente com TBMR;
- for contacto de doente com tuberculose que tenha morrido durante o tratamento e se suspeite que este seja um caso de TBMR;
- tiver uma tuberculose confirmada bacteriologicamente e não esteja a responder ao tratamento estandardizado instituído sob DOTS.

Assim, a criança sintomática deve (WHO 2006; Villar 2007):

- ser avaliada clinicamente;
- fazer prova tuberculínica;
- fazer radiografia do tórax (se necessário, incluir tomografia computadorizada);
- fazer exame directo e cultural da expectoração (se tiver menos de 5 anos ou não tiver expectoração, tentar a expectoração induzida ou a aspiração gástrica);
- efectuar teste de sensibilidade aos antituberculosos (TSA).

Se a prova tuberculínica for superior a 5 mm mas a radiografia do tórax e a bacteriologia forem negativas, a criança sintomática pode ser medicada, segundo a OMS (2006), com um antibiótico de largo espectro (trimetoprim/sulfametoxazol) e continuar sob vigilância rigorosa.

Como as crianças com tuberculose raramente têm confirmação bacteriológica, a OMS (2006) recomenda que, se o quadro clínico da criança for altamente sugestivo de tuberculose ou se o seu estado se estiver a deteriorar, pode iniciar terapêutica empírica de acordo com o TSA do caso índice. Se este não se conhecer, recorrer ao esquema proposto na tabela 9.2.

## ***CAPÍTULO X***

### **PERSPECTIVAS FUTURAS**

## CAPÍTULO X

### 10. PERSPECTIVAS FUTURAS

A doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* continua como uma epidemia global, com cerca de 9 milhões de casos novos anualmente e cerca de 2 milhões de mortes. Para além disto, a taxa de estirpes resistentes a fármacos é aproximadamente meio milhão por ano (Aziz, Wright *et al* 2006). Estas situações têm estimulado esforços para encontrar novos fármacos e novos mecanismos de acção, desenvolver linhas de investigação de fármacos e, sobretudo, tentar encontrar novos regimes terapêuticos que possam encurtar a duração de um tratamento eficaz (Lenaerts, DeGrootte & Orme 2008).

Para Lenaerts, DeGrootte & Orme (2008), um dos elementos chave destes eventos é a combinação explosiva tuberculose e VIH. Esta possui problemas difíceis, não só porque a infecção viral aumenta a mortalidade da tuberculose, mas também porque a optimização dos fármacos antivirais e antimicobacterianos dados em simultâneo apresenta dificuldades adicionais.

Os resultados do tratamento da TBMR permanecem longe do óptimo. A TBMR pode ser letal mesmo em pacientes VIH negativos. O tratamento da TBMR tem uma duração de 18 a 24 meses com múltiplos fármacos, com efeitos adversos significativos (Lenaerts, DeGrootte & Orme 2008). Para Mitnick, Kenneth *et al* (2007) a longa duração e toxicidade da terapêutica utilizada na TBMR, irá impedir a concretização do objectivo de tratar cerca de 1,6 milhões de pacientes com TBMR em 2015, pretendido no *Global Plan to Stop TB*. De referir ainda que, os fracos resultados obtidos com a terapêutica actual, significam que muitos dos pacientes tratados irão desenvolver tuberculose

crónica muito resistente, que tem altas taxas de mortalidade e pode ser transmitida a outras pessoas.

Estas situações em conjunto, exigiram investigação para melhorar os resultados da terapêutica e otimizar os tratamentos actuais (Lenaerts, DeGrootte & Orme 2008).

Lenaerts, DeGrootte & Orme (2008) referem que nos últimos cinco anos o desenvolvimento de antibacilares teve progressos notáveis e pela primeira vez em muitos anos, existe um *portfolio* de novos compostos promissores a todos os níveis de desenvolvimento de fármacos. Os autores dão ênfase às novas classes de fármacos que atingiram o estadio de avaliação animal pré-clínica. Contudo, devido aos recursos limitados, é imperativa a selecção cuidadosa dos novos candidatos a fármacos e o desenvolvimento de estudos em modelos animais pertinentes.

Segundo Lenaerts, DeGrootte & Orme (2008) pelo menos 10 novos fármacos estão na linha de investigação de estudos clínicos (tabela 10.1.).

Tabela 10.1.

Antibacilares em fase de avaliação clínica.

Fármaco	Classe farmacológica	Organização
Levofloxacina	Fluorquinolona	Case Western/NIH
Linezolid	Oxazolinona	Tuberculosis research unit /NIH
Metronidazol	Alvo bactéria latente	Imperial College/Wellcome Trust
Moxifloxacina	Fluorquinolona	Bayer/CDC
OPC-67683	Nitrodihidro-imidazoxazol	Otsuka Pharmaceutical
PA-824	Nitroimidazol	Global Alliance
LL-3858	Pirrole	Lupin Ltd
Rifapentina	Já aprovado	Hoechst
SQ-109	Nova geração da classe do etambutol	Sequella
TMC207	Diarilquinolona	Tibotec

Adaptado e traduzido de Lenaerts, DeGrootte & Orme (2008).

Actualmente, um número significativo de compostos encontra-se em estadios de testes pré-clínicos, o que segundo os autores pode ser encarado como um sinal muito optimista (tabela 10.2.).

Tabela 10.2.

Novos fármacos em estadios de testes pré-clínicos.

<b>Tipo de fármaco ou actividade</b>	<b>Organização</b>
Inibidores da parede celular	Colorado State University
Moléculas multifuncionais	Cumbre
Oxido diaril	Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility/ Colorado State University
Inibidores da acetiltransferase dihidrolipoamida	Cornell University/National Institute of Allergy and Infectious Disease
Dipiperidina SQ-609	Sequella
Econazol	Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility/ Colorado State University
Inibidor da síntese do FAS	FASgen
Hidrazona	Colorado State University
Inibidores da InhA	Stony Brook/Colorado State University
Inibidores da lise isocitrato	GlaxoSmithKline
Inibidores da síntese do malato	GlaxoSmithKline
Análogos da mefloquina	Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility/ Colorado State University
Oxazolidinonas	Pfizer
Inibidores da diformilase peptídica	Novartis
Pleuromutilinas	GlaxoSmithKline/TB Alliance
Riminofenazinas	IMM China/TB Alliance
Inibidores da tiolactomicina	National Institute of Allergy and Infectious Disease
Inibidores da topoisomerase	GlaxoSmithKline
Inibidores da translocase	Sequella/Sankyo

Adaptado e traduzido de Lenaerts, DeGroot & Orme (2008).

A procura de mecanismos de acção dos fármacos está a deslocar-se de alvos como a parede celular, para outros alvos como as enzimas envolvidas na produção de energia bacteriana. Estas tentativas para identificar novos alvos, são cruciais para encontrar novos fármacos efectivos contra a TBMR (Lenaerts, DeGroot & Orme 2008).

Segundo Raviglione & Smith (2007), é improvável que nos próximos anos fiquem disponíveis novas classes de antibióticos. A falta destes representa um desafio no tratamento da tuberculose resistente a fármacos.

Para Khardori (2006) a história da terapêutica antimicrobiana demonstrou claramente que as drogas que usamos para tratar as infecções são também responsáveis por tornar mais difícil o seu tratamento no futuro. O único caminho para manter os agentes antimicrobianos úteis, é usá-los de modo correcto e criterioso. Como provavelmente, não estarão disponíveis nos próximos anos novos regimes terapêuticos, é importante preservar a eficácia dos fármacos actuais, assegurando que os fármacos de 2ª linha não são usados sem supervisão apropriada (Raviglione & Smith 2007).

Raviglione & Smith (2007) referem que uma vacina eficaz seria o instrumento mais poderoso para prevenir a tuberculose e a resistência a fármacos, contudo não se espera uma vacina tão cedo.

Outra área de interesse potencial é, para Yew & Leung (2008), a descoberta de novos sistemas de transporte dos antibióticos, o que compreende principalmente avanços na tecnologia de capsulamento. Os objectivos da terapêutica consistem em reduzir a duração do tratamento e a frequência da toma, melhorando assim a adesão e

diminuindo a toxicidade. Os polímeros, lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas, podem ser usadas como agentes de capsular. Estes novos sistemas de transporte dos fármacos podem ser administrados por via oral, parentérica ou inalatória. A incorporação de uma fluorquinolona ou de um aminoglicosídeo num novo sistema de transporte pode, segundo Yew & Leung (2008), abrir novos horizontes para a terapêutica futura da TBMR.

Mitnick, Kenneth *et al* (2007) referem que na tuberculose susceptível o regime terapêutico estandardizado, de curta duração foi identificado através de estudos clínicos randomizados. Estes proporcionaram grandes benefícios em comparação com o tratamento que era efectuado anteriormente, diminuindo a sua duração de 24 para 6 meses com melhoria dos resultados.

Pelo contrário, as recomendações de tratamento da TBMR da OMS, são baseadas na opinião de especialistas e em resultados de estudos de coortes e de estudos de casos-testemunhas, visto que nunca foram efectuados estudos clínicos randomizados, em grande escala, para o tratamento da TBMR (Mitnick, Kenneth *et al* 2007). Assim, os autores referem a necessidade urgente de estudos clínicos na TBMR, apontando as seguintes razões:

- o número de casos de TBMR está a aumentar e, o tratamento estandardizado é longo, tóxico e frequentemente sem sucesso;
- a necessidade de investigação adicional é claramente demonstrada pelo resultado do tratamento ser sub-ótimo e pelas estimativas limitadas da TBMR e da TBXDR;
- a expansão dos programas de tratamento da TBMR proporciona locais onde esses estudos podem ser implementados;

- as preocupações acerca da TBMR podem mobilizar fundos adicionais para o desenvolvimento de antibacilares, enquanto que estudos clínicos da TBMR irão provavelmente permitir a aprovação acelerada de novos agentes;

- e pela primeira vez em 30 anos, estão a ser desenvolvidas várias classes de novos fármacos promissores para a TBMR. Estes novos agentes deverão ser avaliados em paralelo para a tuberculose sensível e para a resistente a antibacilares.

## ***CAPÍTULO XI***

### **CONCLUSÕES**

## **CAPÍTULO XI**

### **11. CONCLUSÕES**

Ao longo desta dissertação procurou-se abordar os aspectos mais actuais da problemática da TBMR nomeadamente, aspectos epidemiológicos, factores de risco, co-infecção VIH/TBMR, estratégias preventivas e terapêuticas e perspectivas futuras.

É, pois, importante concluir com algumas ideias que se consideram fundamentais na problemática da TBMR.

O *Mycobacterium tuberculosis* em vez de ter sido erradicado, ressurgiu como uma ameaça ao controlo global da tuberculose. Desenvolveram-se estirpes resistentes aos antibacilares que têm sido documentadas em vários países estudados.

A frequência da TBMR varia significativamente de país para país e de região para região. A OMS estima que a incidência mundial da TBMR em 2006 era de 489 139 casos. Como a maioria dos casos de TBMR ocorre em países com fracos recursos, vários autores apontam que a crescente globalização e a mobilidade da população, irá significar um aumento de casos de TBMR nos países desenvolvidos.

Em Portugal, a resistência aos fármacos é alta. A situação melhorou mas ainda temos uma das taxas de TBMR mais elevada da Europa Ocidental (1,8%), pelo que Antunes, Aleixo-Dias *et al* (2000) referem a necessidade de melhorias na performance do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, nomeadamente, através do tratamento adequado de acordo com as recomendações da OMS, detecção precoce de casos entre os contactos e controlo da tuberculose em grupos de risco.

Os factores de risco de resistência aos antibacilares são diversos e, com base na análise de vários estudos publicados, verifica-se que os factores apontados com maior frequência são: o tratamento anterior, a não-adesão ao tratamento, a pobreza, indivíduos sem abrigo e alcoolismo. Dado estes factores serem de grande abrangência Barroso, Mota *et al* (2003) preconizam uma interacção multidisciplinar para uma tentativa de controlo da doença, mencionando várias medidas que poderiam ser utilizadas no sentido de minimizar esses factores: adopção da estratégia DOTS; melhor suporte socio-económico para os pacientes; intensificação do treino do pessoal de saúde e abordagem objectiva da problemática do alcoolismo.

Apesar da relação entre o aumento na incidência de TBMR e a infecção VIH, nenhum estudo provou até ao momento, de forma evidente, que a infecção por VIH, por si só, seja um factor de risco para o desenvolvimento de resistências. Contudo, alguns estudos salientam factores que podem contribuir para um aumento do risco de TBMR em pacientes infectados por VIH.

As consequências de uma infecção por TBMR e depois doença, são mais graves do que uma infecção por tuberculose susceptível, porque a TBMR necessita de um regime terapêutico complexo, mais prolongado, com recurso a fármacos de 2ª linha e apresenta piores taxas de mortalidade e de cura.

Em alguns casos seleccionados de TBMR, quando o tratamento com os antibacilares de 2ª linha se mostra ineficaz, a cirurgia adjuvante surge como uma solução terapêutica.

A fim de evitar o aparecimento de mais casos de TBMR é necessário aplicar medidas urgentes.

Para a OMS (2006) estas medidas só são eficazes se se estabelecer um controlo dos medicamentos de 1ª linha nos pacientes que não apresentam resistência aos

fármacos antituberculosos, o que constitui a grande maioria dos casos de tuberculose. Sem um bom controlo dos antibacilares de 1ª linha, é provável que, mesmo que se disponha de fármacos de 2ª linha, a taxa de cura não aumente e que a infecção por bacilos resistentes se propague ainda mais.

Pela análise dos vários estudos e recomendações publicadas, conclui-se que, para o correcto tratamento de todos os casos de tuberculose é necessário dotar as estruturas de recursos humanos, laboratoriais e financeiros e um compromisso político de forma a garantir um correcto funcionamento do Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose.

Actualmente, há um interesse renovado no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da tuberculose e na descoberta de novos sistemas de transporte dos antibacilares. Existem substâncias químicas promissoras que se encontram em desenvolvimento activo. No entanto, urge preservar a eficácia dos fármacos actuais, pois, vários autores afirmam ser improvável que nos próximos anos fiquem disponíveis novas classes de antibacilares.

E conclui-se com uma das ideias com que se iniciou esta dissertação: um controlo eficaz da tuberculose previne, em primeiro lugar, o surgimento da resistência aos antibacilares e um tratamento adequado da TBMR previne o surgimento da TBXDR.

Termina-se na expectativa de que a TBMR seja encarada seriamente por todos os países. É pois, necessário enfrentar com urgência os vários problemas associados à TBMR. A sua correcta abordagem diminuirá gradualmente este terrível flagelo.

## ***BIBLIOGRAFIA***

## **BIBLIOGRAFIA**

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention & Infectious Diseases Society of America 2003, Treatment of tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 167, pp 603–662.

Antunes, M. L., Aleixo-Dias, J., Antunes, A. F., Pereira, M. F., Raymundo & E., Rodrigues, M. F. 2000, Anti-Tuberculosis Drug Resistance In Portugal, *Int J Tuberc Lung Dis* vol. 4, nº3, pg. 223–231.

Aziz, M. A., Wright, A., Laszlo, A., Muynck, A., Portaels, F., Deun, A., Wells, C., Nunn, P., Blanc, L. & Raviglione, M. 2006, Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis, *The Lancet*, vol. 368, pg. 2142-2154.

Barroso, E. C., Mota, R. M. S., Morais, M. F. M., Campelo, C. L., Barroso, J. B. & Rodrigues, J. L. N. 2003, Fatores Associados aos Tratamentos Inadequados em Grupo de Portadores de Tuberculose Multirresistente, *J Pneumol*, vol. 29, nº6, pg. 350-357.

Blower, S. M. & Chou, T. 2004, Modeling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance, *Natural Medicine*, vol.10, nº 10, pg. 1111-1116.

Cardoso, E. M. 2004, La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, vol. 16, nº1, pg. 68-73.

Chan, E. D., Laurel, V., Strand, M. J., Chan, J. F., Huynh, M. N., Goble, M. & Iseman M. D. 2004, Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 169, pg 1103–1109.

Coker, R. J. 2004, Multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges, *Tropical Medicine and International Health*, vol. 9, nº 1, pg. 25-40.

Constant, C. A., Ferreira P. B., Valadas, E. & Antunes, F. 2004, Tuberculose Multirresistente, *Acta Médica Portuguesa*, vol. 17, pg. 157-166.

Costeira, J. & Pina, J. 2007, A tuberculose multirresistente e a rainha vermelha – A rapidez do diagnóstico é decisiva, *Rev Port Pneumol*, vol.13, nº6, pg. 869-877.

Diniz, A. 2000, Tuberculose e Infecção pelo VIH in *A tuberculose na viragem do milénio*, 1ª edição, Lidel, Lisboa.

DiRiemer, K., Garcia-Garcia, L., Bobadilla-Del-Valle, M. Palacios-Martínez, M., Martínez-Gamboa, A., Small, P. M., Sifuentes-Osornio, J. & Ponce-de-León, A. 2005, Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis?, *Lancet*, vol. 365, nº 9466, pg. 1239-1245.

Domingos, A. & Barbado, A. 2003, Tratamento da Tuberculose Multirresistente in Tratado de Pneumologia, 1ª edição, Permanyer Portugal, Lisboa.

Espinal, M. A., Kim, S. J., Suarez, P. G., Kam, K. M., Khomenko, A. G., Migliori, G. B., Baéz, J., Kochi, A., Dye, C. & Raviglione, M. C. 2000, Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries, JAMA, vol. 283, nº 19, pg. 2537-2545.

Fraser, A., Paul, M., Attamna, A. & Leibovici L. 2006, Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, vol. 10, nº 1, pg. 19-23.

Gandhi, N. R, Moll, A., Sturm, A. W., Pawinski, R., Govender, T., Lalloo, U, Zeller, K., Andrews, J. & Friedland, G. 2006, Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa, Lancet, vol. 368, pg. 1575–80.

Godinho, M. T. M. 2003, Tratamento cirúrgico da Tuberculose Multirresistente in Tratado de Pneumologia, 1ª edição, Permanyer Portugal, Lisboa.

Gomes, C. 2000, O problema da multirresistência in A tuberculose na viragem do milénio, 1ª edição, Lidel, Lisboa.

Granich, R. M., Oh, P., Lewis, B., Porco, T. C. & Flood, J. 2005, Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003, *JAMA*, vol. 293, n° 22, pg. 2732-2739.

Hannan, M. M., Peres, H., Maltez, F., Hayward, A. C., Machado, J., Morgado, A., Proenca, R., Nelson, M. R., Bico, J., Young, D. B. & Gazzard, B. S. 2001, Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital, *Journal of Hospital Infection*, vol. 47, pg. 91-97.

Holtz, T. H., Sternberg, M., Kammerer, S., Laserson, K. F., Riekstina, V., Zarovska, E., Skripconoka, V., Wells, C. D. & Leimane, V. 2006, Time to Sputum Culture Conversion in Multidrug-Resistant Tuberculosis: Predictors and Relationship to Treatment Outcome, vol. 144, n° 9, pg.650-659.

Khadori, N. 2006, Antibiotics – Past, Present and Future, *Medical Clinics of North America*, vol. 90, pg. 1049-1076.

Kim, J. Y., Shakow, A., Mate, K., Vanderwarker, C., Gupta, R. & Farmer, P. 2005, Limited good and limited vision: multidrug-resistant tuberculosis and global health policy, *Social Science & Medicine* vol. 61, pg. 847-859.

Lenaerts, A. J., DeGroot, M. A. & Orme, I. M. 2008, Preclinical testing of new drugs for tuberculosis: current challenges, *Trends in Microbiology*, vol.16, n°.2, pg. 48-54.

Loddenkemper, R., Sagebiel, D. & Brendel, A. 2002, Strategies against multidrug-resistant tuberculosis, *Eur Respir J*, vol. 20, n° 36, pg. 66–77.

Mitnick, C. D., Castro, K. G., Harrington, M., Sacks, L. V. & Burman, W. 2007, Randomized Trials to Optimize Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis - The time for action is now, *PLoS Medicine*, vol. 4, n°11, pg. 1730-1734.

Mohsen, T., Zeid, A. A. & Haj-Yahia, S. 2007, Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 134, pg. 194-198.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006, Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, Royal College of Physicians, London.

Ollé-Goig, J. E. 2006, The treatment of multi-drug resistant tuberculosis – a return to the pre-antibiotic era?, *Tropical Medicine and International Health*, vol. 2, n° 2, pg. 1625–1628.

Portugal, I., Covas, M. J., Brum, L. Viveiros, M., Ferrinho, P., Moniz-Pereira, J. & David, H. 1999, Outbreak of multiple drug-resistant tuberculosis in Lisbon: detection by restriction fragment length polymorphism analysis, *Int J Tuberc Lung Dis* vol.3, n°3, pg. 207–213.

Raviglione, M. C. & Smith, I. M. 2007, XDR Tuberculosis — Implications for Global Public Health, *N Engl J Med*, vol.356, n°7, pg. 656-659.

Schluger, N. W. 2008a, Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis, UpToDate, [Online].

Schluger, N. W. 2008b, Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis, UpToDate, [Online].

Shah, N. S., Wright, A., Bai, G., Barrera, L., Boulahbal, F., Martín-Casabona, N., Drobniewski, F., Gilpin, C., Havelková, M., Lepe, R., Lumb, R., Metchock, B., Portaels, F., Rodrigues, M. F., Rüsç-Gerdes, S., Deun, A. V., Vincent, V., Laserson, K., Wells, C. & Cegielski, J. P. 2007, Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant tuberculosis, *Emerging Infectious Diseases*, vol. 13, n° 3, pg. 380-387.

Skripconoka, V., Wells, C. D. & Leimane, V. 2006, Time to Sputum Culture Conversion in Multidrug-Resistant Tuberculosis: Predictors and Relationship to Treatment Outcome, *Annals of Internal Medicine*, vol.144, n° 9, pg. 650-660.

Standford, J. L., Standford, C. A., Grange, J. M., Lan, N. N. & Etemadi, A. 2001, Does immunotherapy with heat-killed *Mycobacterium vaccae* offer hope for the treatment of multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis?, *Respiratory Medicine*, vol. 95, n° 6, pg. 444-447.

Sterling, T., Lehmann, H. & Frieden, T. 2003, Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis, *BMJ*, vol. 326, pg. 574- 579.

Surendra, K., Mohan, S. & Mohan, A. 2006, Multidrug-Resistant Tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control, *Chest*, vol. 130, pg. 261-272.

Villar, M. 2007, Tuberculose Multiresistente - Sinopse para a Selecção dos Regimes Terapêuticos, Direcção Geral de Saúde, [Online].

Wells, C. d., Cegielski, J. P., Nelson, L. J., Laserson, K. F., Holtz, T. H., Finlay, A., Castro, K. G. & Weyer, K. 2007, HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 196, nº 1, pg. 86–107.

WHO 2000, Guidelines for Establishing DOTS-Plus Pilot Projects for the Management of Multidrug-resistant Tuberculosis, Scientific Panel of Working Group on DOTS-Plus for MDR-TB, Geneva.

WHO 2002, Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV, WHO/Stop TB and HIV/AIDS, Geneva.

WHO 2006, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Geneva.

WHO 2007, The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007-2008, Geneva.

WHO 2008, Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World (Report no. 4), The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007, Geneva.

Yew, W. W. & Leung, C. C. 2008, Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007, *Respirology*, vol. 13, pg. 21–46.

Zager, E. M. & McNerney, R. 2008, Multidrug-resistant tuberculosis, *BMC Infectious Diseases*, vol. 8, pg. 10-14.

Zignol, M., Hosseini, M. S., Wright, A., Weezenbeek, C. L., Nunn, P., Watt, C. J., Williams, B. G. & Dye, C. 2006, Global Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, pg. 479-485.



## ***ANEXO I***

### **DOSAGEM DOS ANTIBACILARES BASEADA NO PESO PARA ADULTOS**



**ANEXO I****DOSAGEM DOS ANTIBACILARES BASEADA NO PESO PARA ADULTOS**Tabela

Dosagem dos antibacilares, baseada no peso, para o tratamento da tuberculose resistente aos fármacos em adultos.

Fármaco	Peso			
	<33 Kg	33-50 Kg	51-70 Kg	>70 Kg (também dose máxima)
<b>Grupo 1 – Antibacilares de 1ª linha orais</b>				
Isoniazida	4-6 mg/Kg por dia ou 8-12 mg 3 vezes por semana	200-300 mg/Kg por dia ou 450-600 mg 3 vezes por semana	300 mg/Kg por dia ou 600 mg 3 vezes por semana	300 mg/Kg por dia ou 600 mg 3 vezes por semana
Rifampicina	10-20 mg/Kg por dia	450-600 mg	600 mg	600 mg
Etambutol	25 mg/Kg por dia	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Pirazinamida	30-40 mg/Kg por dia	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
<b>Grupo 2 – Antibacilares injectáveis</b>				
Estreptomicina	15-20 mg/Kg por dia	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Canamicina	15-20 mg/Kg por dia	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amicacina	15-20 mg/Kg por dia	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomicina	15-20 mg/Kg por dia	500-750 mg	1000 mg	1000 mg

<b>Grupo 3 – Fluorquinolonas</b>				
Ciprofloxacina	20-30 mg/Kg por dia	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Ofloxacina	Habitualmente 800 mg	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Levofloxacina	Habitualmente 750 mg	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moxifloxacina	Habitualmente 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Gatifloxacina	Habitualmente 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
<b>Grupo 4 – Antibacilares de 2ª linha orais bacteriostáticos</b>				
Etionamida	15-20 mg/Kg por dia	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Protionamida	15-20 mg/Kg por dia	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cicloserina	15-20 mg/Kg por dia	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Terizidona	15-20 mg/Kg por dia	600 mg	600 mg	900 mg
Ácido p-aminosalicílico	150 mg/Kg por dia	8g	8g	8g
Tioacetazona	Dose habitual: 150 mg			
<b>Grupo 5 – Antibacilares sem eficácia clara (não recomendados pela OMS para uso de rotina na TBMR)</b>				
Clofazimina	A eficácia e a dose não estão completamente determinadas para o tratamento da tuberculose resistente aos antibacilares.			
Amoxicilina/Ácido clavulânico				
Claritromicina				
Linezolida				

Traduzido de OMS (2006).