

# TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE\*

CAROLINA AREZ CONSTANT, PEDRO BRAVO FERREIRA, EMÍLIA VALADAS, FRANCISCO ANTUNES  
Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Na Europa Ocidental, Portugal continua a ter a mais elevada incidência de tuberculose (TB) e de infeção por VIH. No Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, Lisboa, tem-se observado, nos últimos anos, um aumento gradual do número de casos de TB resistente (R) e multirresistente (MR). De forma a poder identificar os factores mais frequentemente associados a TB-R ou MR, os processos clínicos de todos os doentes com TB-R ou MR, internados no Serviço de Doenças Infecciosas de 1995 a 2000, foram revistos retrospectivamente. A sensibilidade aos antibacilares de primeira linha foi testada em 212 amostras, que corresponderam a 190 doentes com TB. A maioria destes doentes (61%) era toxicodependente. Foi encontrada resistência a um ou mais antibacilares em 44 doentes (23%); destes foi possível o acesso aos processos clínicos de 39, dos quais 36 com co-infeção por VIH. A taxa de TB-R encontrada foi de 9% (n=16) e a de TB-MR foi de 15% (n=28). Cerca de metade dos casos de TB-MR (n=13) apresentou resistência aos quatro antibacilares testados (HRSE). Em treze doentes (69%) com diagnóstico de TB sensível aos antibacilares, durante o primeiro internamento no Serviço, foi diagnosticada TB-R ou MR quando re-internados. A não adesão à terapêutica e a toxicodependência estavam associadas com TB-MR. O grande aumento de TB-MR no Serviço de Doenças Infecciosas é preocupante. O agrupamento de determinados padrões de resistência aos antibacilares sugere que a transmissão de TB a partir de um único doente possa ter ocorrido num contexto nosocomial. As medidas tradicionais de controlo da TB parecem não ser suficientes em situações nas quais a prevalência de TB e de infeção por VIH são elevadas. Este aspecto torna-se, ainda, mais importante, quando a incidência de toxicodependência e, frequentemente, de não-adesão, são factores importantes. De forma a poder prevenir o aumento do número de casos de TB-MR, além de testes de diagnóstico e de sensibilidade mais rápidos, é necessário criar condições de isolamento adequadas para todos os casos suspeitos de TB.

*Palavras-chave: tuberculose, tuberculose-multirresistente, VIH*

## SUMMARY

### Multi-drug-resistant tuberculosis in a Department of Infectious Diseases

In Western Europe, Portugal has the highest incidence of tuberculosis (TB) as well as HIV infection. At the Department of Infectious Diseases, Hospital de Santa Maria, Lisbon, we have observed a steady increase in cases of drug resistant (DR) and multi-drug resistant (MDR) TB over the last few years. To identify the determinants of

\* Projecto de Investigação Clínica realizado no ano lectivo 2000/2001

drug-resistant tuberculosis, clinical notes from all patients admitted to the Department of Infectious Diseases from 1995 to 2000, with DR- or MDR-TB were retrospectively reviewed. A total of 212 samples, from 190 patients with tuberculosis were tested for sensitivity to first line anti-TB drugs, using standard methods. Most patients (61%) were intravenous drugs users. Resistance to at least one drug was found in 44 patients (23%); notes were available for review in 39 (36 HIV infected) patients. The rate of DR-TB was 9% (n=16) and that of MDR-TB was 15% (n=28). Almost half of the MDR-TB cases (n=13) showed resistance to four drugs (HRSE). Thirteen patients (69%) were first diagnosed as fully sensitive tuberculosis, during their first admission to the Department; however, later on they developed MDR-TB or DR-TB. Non-compliance with therapy and the intravenous use of drugs were associated with MDR-TB. The large increase in MDR-TB in our Department is of great concern. The clustering of identical resistance patterns suggest transmission of TB from a single source patient that may well have occurred in a nosocomial context. Traditional tuberculosis control measures seem to be insufficient in settings where prevalence of HIV infection and tuberculosis are high. This becomes even more important when the incidence of intravenous substance abuse, and often non-compliance, are predominant factors. Appropriate isolation facilities for all suspected tuberculosis cases as well as rapid diagnostic and drug susceptibility tests will be required to prevent further spread of MDR-TB.

*Key-words: tuberculosis, multi-drug-resistant tuberculosis, HIV*

## INTRODUÇÃO

Na segunda metade do século XX, assistiu-se a uma redução da tuberculose (TB) nos países industrializados. Nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1953 e 1985, registou-se uma diminuição gradual do número de casos de TB (uma descida de 5,7 % por ano). Porém, em 1986, houve uma inversão desta tendência, observando-se um novo aumento de casos declarados, até 1992. Apesar deste panorama, um reforço das medidas de controlo da TB conduziu, no resto da década de 90, a uma nova diminuição do número de casos registados<sup>1,2</sup>. Tal como nos EUA, também a Europa industrializada apresentava, até 1991, uma descida anual do número de casos de TB na ordem dos 5,4 %. Nos anos seguintes, na maioria dos países europeus também se registou uma diminuição da redução do número ou mesmo um aumento de casos notificados<sup>2</sup>.

Numa perspectiva global, pensa-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>3</sup>. Relativamente à estimativa da incidência da TB no Mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, registaram-se, no início da década passada, cerca de 7,5 milhões de casos novos. O maior número de casos por ano verificou-se no Sudoeste Asiático, seguido pela região do Pa-

cífico Ocidental e África<sup>1,4</sup>. Os países industrializados apresentavam os menores valores de incidência. Segundo o relatório de 2001 da OMS, Global Tuberculosis Control, estima-se que houve, em 1999, cerca de 8,4 milhões de novos casos em todo o mundo, o que sugere um aumento anual da incidência da TB desde 1995 que ronda os 3%<sup>5</sup>. No entanto, há que referir a existência de regiões em que este aumento é mais acentuado. Na Europa de Leste e no continente Africano (sobretudo nos países mais afectados por VIH/SIDA), a incidência cresceu 7 e 10%, respectivamente. Deste modo, as perspectivas para 2005, mantendo-se as tendências actuais, são de que o número de novos casos atingirá os 10 milhões, sendo o maior número registado em África (cerca de 3,5 milhões de casos novos). Apenas nos países industrializados se espera uma descida da incidência da doença<sup>5</sup>. Assim, é possível que nos próximos vinte anos surjam 1000 milhões de novos casos de TB e que 35 milhões de pessoas sejam vítimas fatais desta doença<sup>6</sup>.

A causa deste preocupante agravamento da TB 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 TB muito elevados, à desactivação parcial de medidas de luta anti-tuberculosa, à transmissão den-

tro de instituições como hospitais, prisões e outros centros<sup>2,7</sup>. No entanto, o factor mais importante é a pandemia VIH/SIDA<sup>4,6,8</sup>. Aparentemente, a infecção por VIH, por si só, é insuficiente para explicar este novo aumento da incidência de TB, uma vez que este fenómeno teve início antes do grande impacto da disseminação do vírus no mundo<sup>9</sup>. No entanto, a influência de qualquer uma das duas doenças (TB e SIDA) na patogénese da outra leva a que, epidemiologicamente, se observe uma relação próxima entre ambas<sup>2,4,6,10</sup>. Por um lado, a TB 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. Por outro lado, o VIH, ao infectar os linfócitos T CD4, vai interferir nos mecanismos da imunidade celular, a qual é crucial no controlo da infecção por *M. tuberculosis*<sup>6,10</sup>. O VIH não só aumenta a probabilidade de um indivíduo contrair TB, mas também diminui o intervalo de tempo livre entre a infecção e doença<sup>2,4,10</sup>. A importância da imunidade celular no controlo da infecção latente por *M. tuberculosis* é bem patente na análise dos riscos de reactivação da infecção<sup>6</sup>. 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%<sup>1,2,4</sup>.

Nos indivíduos imunocomprometidos, a TB surge com expressão clínica diferente. A sintomatologia é inespecífica e é composta por manifestações que ocorrem no decurso da própria infecção por VIH, e próprias das infecções oportunistas que surgem no contexto de SIDA. Esta inespecificidade dificulta o diagnóstico e atrasa a instituição da terapêutica. Daqui resultam conseqüências epidemiológicas graves, uma vez que se verifica um aumento significativo da possibilidade de contágio dos conviventes. Isto 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<sup>6,8</sup>.

Estatisticamente, observou-se um aumento desde o início da década de 90, de casos de co-infecção por *M. tuberculosis* e HIV, de cerca de 315.000 em 1990, para mais de 1 milhão de casos no final da década<sup>6</sup>. Actualmente, estima-se que a TB seja responsável por um terço das causas de morte por SIDA, e que a co-infecção por VIH seja responsável por cerca de 14% das mortes por TB<sup>4</sup>. Esta era moderna da TB surge

associada a um outro problema, que contribui para a dificuldade no seu controlo: o aumento do número infecções por *M. tuberculosis* resistente aos anti-bacilares de primeira linha – isoniazida (H), rifampicina (R), estreptomicina (S), etambutol (E) e Pirazinamida (Z)<sup>6,11</sup>. A resistência aos antibacilares nada mais é do que a amplificação (induzida pelo Homem) do fenómeno natural das mutações espontâneas a nível dos genes do *M. tuberculosis*<sup>12</sup>. Esta resistência é resultado de erros humanos na prescrição de quimioterapia (monoterapia, etc.), no fornecimento de medicamentos aos doentes. Porém, mais importante é a fraca adesão à terapêutica, especialmente em toxicodependentes<sup>6,12</sup>.

A resistência aos antibacilares é conhecida desde a introdução de quimioterapia eficaz, em 1947<sup>6,13</sup>. Contudo, este fenómeno não suscitou grandes preocupações, uma vez que a instituição de esquemas terapêuticos com mais de dois fármacos permitiam normalmente a cura, ultrapassando o problema<sup>13</sup>. No entanto, neste novo surto de TB, regista-se, como referido, uma maior incidência de TB resistente, sobretudo em doentes imunodeprimidos<sup>1,7-9</sup>.

Em 1994 a OMS lança um Programa de Vigilância Global de resistências aos antibacilares. Assim, numa primeira fase, entre 1994 e 1997, obtêm-se os primeiros resultados de prevalência de TB-resistente (TB-R) numa amostra constituída por 35 países distribuídos pelos cinco continentes. Estes resultados indicavam que a resistência era um problema global que afectava todos os países que integraram o projecto<sup>5,13</sup>. Contudo, determinadas regiões possuíam uma prevalência muito superior à média, sobretudo no que diz respeito à Tuberculose Multirresistente (TB-MR), definida como resistência simultânea à isoniazida e rifampicina, e que constitui a forma mais grave deste fenómeno<sup>12</sup>. Enquanto a média global da prevalência de TB-MR se cifrava nos 2,2%, em regiões como Argentina, República Dominicana, Estónia, Índia, Lituânia e Rússia os valores ultrapassavam os 5%<sup>11,13</sup>. Na segunda fase do projecto, que se estendeu entre 1996 e 1999, abrangendo mais áreas geográficas, os resultados vieram confirmar a distribuição global (1% de prevalência média global) com determinadas áreas mais preocupantes, em particular Europa de Leste e Ásia, onde a prevalência de TB-MR é bastante elevada e na qual restam muitos países com elevada incidência de TB que não foram ainda avaliados pelo Programa. Os países do continente africano revelaram uma baixa

prevalência de TB-MR (exceptuando o caso de Moçambique). No entanto, há que referir que a rifamicina apenas foi introduzida nestes países recentemente e não foram ainda analisados países com peso importante na incidência global de TB, como a Etiópia e a Nigéria. Do panorama mundial apenas o continente americano e a Europa Ocidental, embora com algumas excepções, mantêm níveis baixos de TB-MR<sup>11</sup>.

As causas desta distribuição são variadas. Pensa-se que nas regiões mais afectadas, a prevalência elevada da resistência se deva a falência de programas de controlo da TB, a movimentos de migração, a irregularidades na distribuição de fármacos e à ausência de regimes estandardizados ou, ainda, a epidemias em hospitais (sobretudo em indivíduos VIH), prisões, instituições sociais, etc.<sup>9,11,13</sup>.

Em Portugal, ao contrário do que sucede na maioria dos restantes países da Europa Ocidental, a TB continua a ser um importante problema de saúde pública. De facto, nas últimas duas décadas, Portugal tem registado valores incidência de TB superiores aos dos seus países vizinhos<sup>7</sup>. Entre as possíveis causas para esta realidade, destacam-se o desenvolvimento sócio-económico mais lento, a imigração das antigas colónias Africanas, programas de controlo da TB deficientes e à incidência mais elevada da Europa de indivíduos infectados por VIH (e co-infecção VIH/*M. tuberculosis*) e de toxicodependentes<sup>6,7</sup>. No final da década passada, apesar de ser o país da União Europeia (UE) com maior taxa de incidência de TB, registou-se no nosso País uma tendência decrescente na incidência de casos notificados, que atingiu os 8% nos últimos cinco anos<sup>14</sup>. Desconhece-se, porém, se esta descida é significativa. Relativamente à problemática da TB-MR em Portugal, constata-se que até meio da década de 90, praticamente não havia vigilância da TB-MR, isto é, investigavam-se apenas os casos crónicos e os insucessos terapêuticos. Entre 1982 e 1992 foram analisados, apenas cerca de 2500 casos. Destes quase metade revelaram sensibilidade a todos os antibacilares de primeira linha. Cerca de 11% dos casos eram de monorresistências (a maior parte à isoniazida) e a multirresistência apenas correspondia a 0,6%. Só a partir de 1995, se iniciou um inquérito a nível nacional para avaliar a incidência de TB resistente, integrando a primeira fase da iniciativa do Programa de Vigilância Global da OMS/IUATLD<sup>7</sup>. Mais tarde, em 1997, entra em vigor um sistema de vigilância, o Sistema de Alerta e Resposta Apropriada (SARA), que regista todos os casos de TB resistente notificados pe-

los laboratórios que efectuam os testes de sensibilidade aos antibióticos (TSA)<sup>15</sup>.

## DOENTES E MÉTODOS

### Participantes

Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de TB resistente a um ou mais antibacilares de primeira linha, no Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM) (Unidades de Internamento e Consulta de Imunodepressão), no período de tempo decorrido entre o início de 1995 e o fim de 2000. Neste estudo foram incluídos os doentes cujo diagnóstico de resistência tenha sido comprovado por TSA, o que corresponde a um total de 39 casos. No entanto, há que referir que só a partir do início do ano de 1998 é que o TSA se passou a processar por rotina em todos os casos de isolamento de *M. tuberculosis complex*. Antes desta data, apenas se efectuava TSA a doentes com suspeita clínica de TB resistente.

### Procedimentos

Foi feita uma análise retrospectiva, através da leitura dos processos clínicos, em que se registaram dados sobre: idade, sexo, raça, origem geográfica, área de residência, forma de apresentação da TB no primeiro diagnóstico, tratamentos prévios para TB e internamentos anteriores, número da cama e unidade em cada internamento, co-infecção por VIH, hábitos de toxicofilia endovenosa, permanência em Estabelecimentos Prisionais (EP) e/ou utilização de Centros de Atendimento a Toxicodependentes (CAT).

### Métodos de diagnóstico de TB

O exame dos produtos obtidos (expectoração, lavado bronco-alveolar, líquor, urina, pús de abscessos, biópsias brônquicas, ganglionares, hepáticas ou esplênicas) foi feito pelos métodos convencionais: observação microscópica (técnica de auramina e coloração de Ziehl-Neelsen), cultura em meio de Lowenstein-Jensen, identificação da espécie e testes de sensibilidade aos antibacilares (métodos detalhadamente descritos na referência<sup>15</sup>).

### Teste de sensibilidade aos antibacilares (TSA)

A sensibilidade aos antibacilares foi avaliada pelo método BACTEC-460. Este método baseia-se na detecção radiométrica da multiplicação da bactéria. A bactéria em multiplicação consome o carbono marcado com <sup>14</sup>C e produz CO<sub>2</sub> marcado; a quantidade do

CO<sub>2</sub> produzida é registada pelo aparelho como índice de crescimento (IC) bacteriano. As curvas de IC, nas culturas que contêm o antibacilar em estudo, são registadas diariamente e comparadas com dois controlos aos quais não foi adicionado o antibacilar. Uma dessas culturas é inoculada com uma suspensão bacteriana 100 vezes diluída. Assume-se que a cultura contém mais de 1% de bactérias resistentes se o crescimento na cultura que contém o antibacilar testado progride mais rapidamente que o controlo com a diluição de 1:100. Por outro lado, a cultura é considerada *sensível* se não há um aumento significativo no IC na presença do antibacilar testado e o IC na cultura diluída a 1:100 atinge níveis mais elevados que o da cultura que contém o antibacilar<sup>16</sup>.

### Definições

Para a classificação dos casos analisados, foram usadas as definições da Direcção Geral da Saúde (DGS) em Maio de 2000<sup>17</sup>. Assim sendo, consideram-se:

**Caso novo:** doente com diagnóstico actual de TB e sem história anterior de tratamento para a TB por tempo igual ou superior a trinta dias, incluindo doentes com diagnóstico actual de TB com história de quimioprofilaxia anterior;

**Caso recidiva:** doente previamente tratado para TB activa e declarado curado;

**Caso de insucesso terapêutico:** doente com tratamento iniciado anteriormente para TB, confirmada por microscopia ou cultura e que, ao fim de cinco meses, manteve exames bacteriológicos positivos, ou depois de ter tido exames negativos tornou-se novamente positivo, implicando uma mudança de regime terapêutico;

**Caso de interrupção do tratamento:** doente com tratamento iniciado anteriormente e que, por qualquer razão, interrompeu o tratamento por mais de dois meses, incluindo os casos de incumprimento das doses prescritas e os casos em que a interrupção se deve a efeitos adversos importantes.

No que diz respeito à resistência, esta classifica-se em:

**Monorresistência:** quando resistente a um único antibacilar;

**Multirresistência:** quando existe resistência simul-

tânea à isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outros fármacos;

**Polirresistência:** quando existe resistência a mais de um antibacilar que não isoniazida e rifampicina.

Com base na história clínica, consideram-se ainda casos de:

**Resistência inicial:** presença de bacilos resistentes em doentes nunca tratados anteriormente por tempo igual ou superior a trinta dias (caso novo);

**Resistência adquirida:** resistência que surge num doente que tenha efectuado tratamento para a TB por um período superior a trinta dias.

### RESULTADOS

O registo de TSA's do SDI do HSM, perfaz um total de 212 entre 1995 e 2000, o que por sua vez, corresponde a um total de 190 doentes, dado que, nalguns casos, foi efectuado mais de um TSA por doente. Dos 190 doentes, foram seleccionados todos os que apresentavam pelo menos um TSA com uma resistência, o que corresponde a um total de 44 casos. Destes, foram analisados somente 39 casos, uma vez que não foi possível ter acesso aos restantes processos clínicos.

Do total de 39 casos, cinco eram do sexo feminino e 34 do sexo masculino, quatro eram de raça negra e 35 de raça branca e, ainda, 36 eram seropositivos para VIH. A maioria dos indivíduos infectados (94,9 %) pertencem ao escalão etário dos 15-44 anos.

Os três casos sem co-infecção por VIH eram todos de TB extrapulmonar, foram todos classificados como casos novos e o tipo de resistência era inicial. Os padrões de resistência encontrados foram: uma monorresistência à isoniazida (H) e duas polirresistências à isoniazida e estreptomicina (HS).

Relativamente aos co-infectados por VIH/M. tuberculosis (n=36), 13 foram diagnosticados como de TB pulmonar e 23 como de TB extrapulmonar (quadro I). Doze foram classificados como casos novos, 10 como insucesso terapêutico, nove como interrupção do tratamento e cinco como recidiva. Dezassete foram classificados como resistência inicial e 19 como resistência adquirida. Foram registados 24 casos de TB-MR. Relativamente aos comportamentos de risco relacionados com a transmissão do VIH, 24 eram tóxicos dependentes por via endovenosa, seis tinham relações heterossexuais de risco, quatro eram homossexuais e em dois casos desconhecem-se factores de risco. Destes 36 casos, oito permaneceram em EP ou CAT.

Assim sendo, nos 39 casos analisados, registou-



-se um total de 20 resistências primárias e 19 resistências adquiridas (quadro I), com nove monorresistências, 24 multiresistências e seis polirresistências (quadro II).

Quadro I - Classificação clínica dos casos de TB Resistente

	VIH -	VIH +	Total
<b>Número de Casos</b>	3	36	<b>39</b>
<b>Tipo de TB:</b>			
Pulmonar	0	13	<b>13</b>
Extra-pulmonar	3	23	<b>26</b>
<b>Tipo de Caso:</b>			
Novo	3	12	<b>15</b>
Insucesso terapêutico	0	10	<b>10</b>
Interrupção do tratamento	0	9	<b>9</b>
Recidiva	0	5	<b>5</b>
<b>Tipo de Resistência:</b>			
Inicial	3	17	<b>20</b>
Adquirida	0	19	<b>19</b>

Quadro II - Padrões de resistência aos antibacilares de primeira linha

	VIH -		VIH +		Total
	Inicial	Adquirida	Inicial	Adquirida	
<b>Monorresistência:</b>					
H	1	0	3	2	<b>6</b>
R	0	0	0	2	<b>2</b>
E	0	0	0	0	<b>0</b>
S	0	0	1	0	<b>1</b>
Total	1	0	4	4	<b>9</b>
<b>Multiresistência:</b>					
HR	0	0	0	0	<b>0</b>
HRE	0	0	1	0	<b>1</b>
HRS	0	0	5	5	<b>10</b>
HRES	0	0	4	9	<b>13</b>
Total	0	0	10	14	<b>24</b>
<b>Outras</b>					
<b>Polirresistências:</b>					
HS	2	0	3	1	<b>6</b>
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>39</b>

H – Isoniazida; R – Rifampicina; E – Etambutol; S – Estreptomicina

Assim sendo, o antibiótico para qual o bacilo desenvolveu resistência com maior frequência foi a isoniazida, seguida da estreptomicina e rifampicina, e por último, o etambutol (quadro III).

No que diz respeito aos casos em que a aquisição de resistência pode ser comprovada por dois TSA's, sendo o primeiro sensível aos antibacilares e o segun-

Quadro III - Total de resistências a cada um dos antibacilares de primeira linha (independentemente do padrão de resistência)

	Inicial	Adquirida	Total
Resistências à H	19	17	<b>36</b>
Resistências à R	10	16	<b>26</b>
Resistências ao E	5	9	<b>14</b>
Resistências à S	15	15	<b>30</b>

H – Isoniazida; R – Rifampicina; E – Etambutol; S - Estreptomicina

do comprovando a resistência (total de 13 casos), verificou-se que em quatro casos houve aquisição de monorresistência e em nove casos houve aquisição de multiresistência. Todos estes casos estavam associados a co-infecção com VIH, sendo nove em toxicodependentes e dois frequentaram EP's/CAT's.

Dentro das monorresistências, dois dos casos adquiriram resistências à rifampicina, um à isoniazida e um à estreptomicina, tratando-se de um caso novo, de uma interrupção do tratamento e de duas recidivas. O tempo, em média, entre a realização dos TSA's foi de dois meses e meio para o caso novo e de interrupção do tratamento e de um ano e três meses para as recidivas.

Dentro das multiresistências, em sete houve aquisição de resistência a HRES e em casos a HRS. Nos casos resistentes aos quatro antibacilares, três são de insucessos terapêuticos e quatro correspondem a interrupções de tratamento, sendo o tempo médio entre a realização dos dois TSA's de sete meses. Nos casos em que houve resistência a HRS, um é de insucesso terapêutico e o outro é de recidiva. No primeiro o tempo de intervalo entre os dois TSA's foi de cinco meses, e no segundo de um ano e dois meses.

Relativamente à incidência de resistência por ano, destes 39 casos, um foi diagnosticado em 1995, dois em 1996, três em 1997, 14 em 1998, seis em 1999 e 14 em 2000 (quadro IV).

Quadro IV - Distribuição dos padrões de resistência aos antibacilares de primeira linha por ano

	1995	1996	1997	1998	1999	2000
<b>Monorresistência:</b>						
H	1	1	0	2	1	1
R	0	0	0	1	1	0
E	0	0	0	0	0	0
S	0	0	0	1	0	0
Total	1	1	0	4	2	1
<b>Multiresistência:</b>						
HR	0	0	0	0	0	0
HRE	0	0	1	0	0	0
HRS	0	0	1	5	2	2
HRES	0	0	1	1	2	9
Total	0	0	3	6	4	11
<b>Outras Polirresistências</b>						
HS	0	1	0	3	0	2
<b>Total de Resistências</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>14</b>

H – Isoniazida; R – Rifampicina; E – Etambutol; S - Estreptomicina

Analisando o registo de TSA's do SDI do HSM, dos 190 doentes, quatro estiveram internados em 1995, dois em 1996, 17 em 1997, 56 em 1998, 41 em 1999 e 70 em 2000. Como já foi referido, alguns dos doentes efectuaram mais de um TSA. Nestes casos apenas foi contabilizado o resultado do primeiro TSA que evidenciou resistência aos antibacilares. Assim sendo, dos 44 casos com TB-R um foi diagnosticado em 1995,

dois em 1996, quatro em 1997, 14 em 1998, seis em 1999 e 17 em 2000 (quadro V).

*Quadro V - Total de resistências a cada um dos antibióticos de primeira linha, em cada ano (independentemente do padrão de resistência)*

	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Resistências à H	1	2	3	11	5	14
Resistências à R	0	0	3	7	5	11
Resistências ao E	0	0	2	1	2	9
Resistências à S	0	1	2	10	4	13

H – Isoniazida; R – Rifampicina; E – Etambutol; S – Estreptomicina

## DISCUSSÃO

Este estudo revela um aumento do número de casos novos de TB-MR entre os doentes internados no SDI e da Consulta de Imunodepressão do HSM, nos últimos anos. No entanto, comparando a incidência dos vários tipos de resistência no SDI com os dados colhidos em Portugal, entre 1995 e 1998, para o Programa de Vigilância Global (PVG) da OMS/IUATLD<sup>7</sup>, verificam-se algumas discrepâncias. Relativamente à incidência de TB-R, os valores são diferentes (17,8% no inquérito do PVG e 23,2% neste estudo). No SDI do HSM a incidência de monorresistência cifra-se nos 5,3% e a da multirresistência nos 14,7% (quadro VI), enquanto que no estudo do PVG eram respectivamente 9,1% e 4,3%. Ao longo dos últimos anos, no SDI, embora mantendo-se mais ou menos constante a incidência da resistência, a da multirresistência tem aumentado (de 12,5% em 1998 para 18,6% em 2000). Estes resultados são preocupantes pois denotam um aumento considerável da TB-MR. Este aumento de TB-MR tem, ainda, a agravante de ser à custa do aparecimento de resistências a três e quatro antibióticos, o que obriga a repensar os esquemas terapêuticos utilizados actualmente, relativamente à sua eficácia.

No estudo do PVG, a estreptomicina era o antibió-

tico com maior número de resistências, seguido da isoniazida e, com bastantes menos casos de resistência, da rifampicina e do etambutol. Neste estudo, verificou-se que é a isoniazida o antibiótico com maior número de resistências, tendo trocado de lugar com a estreptomicina, o que pode estar relacionado com a menor utilização da estreptomicina nos esquemas terapêuticos. O número de resistências à rifampicina aproxima-se mais dos valores referentes à isoniazida e à estreptomicina, provavelmente pela razão inversa, ou seja pela utilização cada vez maior deste antibiótico no tratamento da TB. O etambutol continua o antibiótico com menos resistências, embora apresente um número mais elevado do que o referido no estudo do PVG, também provavelmente pela sua maior utilização.

Em 29 de Maio de 2000, a DGS emitiu uma circular normativa<sup>17</sup> onde constam uma série de definições que pretendem classificar os doentes com TB-MR relativamente ao tipo de caso de TB que representam e ao tipo de resistência aos antibióticos que apresentam. Esta classificação do tipo de caso e tipo de resistência é bastante útil, uma vez que permite categorizar os casos de TB-MR tornando possível e facilitando a identificação de grupos populacionais com risco acrescido de resistência, bem como de definir as causas mais prováveis para o aparecimento das mesmas<sup>6,18</sup>. A utilização de uma classificação estandardizada também permite, por outro lado, a comparação de informação referente à TB-MR proveniente de diferentes regiões do país e mesmo de outros países. Contudo, na ausência de registos, este tipo de classificação baseia-se muito em factos relatados pelo doente na anamnese. Deste modo, a classificação depende da informação fornecida pelo doente e do treino do clínico na obtenção de uma história correcta. Estes factos assumem particular importância na distinção entre resistência inicial e adquirida. É possível que alguns casos classificados como novos possam já ter sido tratados com antibióticos e essa informação ter sido esquecida ou omitida por parte do doente na colheita da história, aumentando artificialmente, a prevalência da resistência inicial. Por outro lado, o número de casos com resistência adquirida poderá também estar inflacionado devido a erros de classificação. Isto porque, em determinados casos, nos quais se registou uma resistência adquirida, é impossível determinar se a resistência estava ou não presente no primeiro episódio de TB, uma vez que não há qualquer registo de TSA efectuado. Neste estudo existem seis casos nestas condições, que correspondem a 31% das resistên-

*Quadro VI - Incidência da TB-R de acordo com a análise do registo de TSA's do SDI do HSM entre 1995 e 2000.*

	n	%
Doentes com TB	190	100
Doentes com TB não resistente	146	76,8
Mono-resistência	10	5,3
Doentes com TB-R	28	14,7
Multirresistência	28	14,7
Outras polirresistências	6	3,2

cias adquiridas registadas.

Dentro dos casos registados como resistências adquiridas, apenas em 13 (69%) essa aquisição de resistência pode ser confirmada com um primeiro TSA sensível e outro, posterior, com resistência. A maioria destes casos tornou-se multirresistente (69%) verificando-se, nos restantes, aquisição de monorresistência. Como referido, o tipo de caso e o padrão de resistência adquirido, permite-nos especular acerca da causa mais provável para a aquisição da resistência. Assim, dentro das monorresistências adquiridas, os mecanismos mais prováveis são o aparecimento de uma mutação espontânea e/ou selecção de mutantes resistentes devido a tratamento inadequado, quer por instituição de esquemas mal elaborados, quer por interrupção do tratamento por parte do doente. É, pois, natural que estes casos correspondam essencialmente a casos recidiva ou de interrupção do tratamento. Nos casos de aquisição de multirresistência, visto que correspondem a padrões de resistência HRS e HRSE, pode ocorrer acumulação de mutações espontâneas, que tornaram os bacilos resistentes aos três ou aos quatro antibióticos. A taxa de aparecimento de mutantes resistentes situa-se entre  $10^{-5}$  e  $10^{-8}$ , dependendo do antibiótico. Porém, num indivíduo que cumpra um esquema terapêutico adequado com quatro antibióticos, a probabilidade de desenvolver resistência a três ou quatro antibióticos é extremamente reduzida (cerca de  $10^{-20}$ )<sup>3,6</sup>. Desta forma, apenas nos casos de interrupção terapêutica e recidiva (55% das multirresistências adquiridas), esta poderá ser uma hipótese válida para o aparecimento da resistência. Ainda assim, o mecanismo que se afigura como mais provável será o de re-infecção com uma estirpe multirresistente. Todos os indivíduos que tinham multirresistência adquirida estavam infectados por VIH, o que os torna mais susceptíveis de evoluir para a doença. Para além disso, vários estudos documentam a disseminação da TB-MR em indivíduos VIH através de infecções nosocomiais e em EP e CAT<sup>1,3,7,19</sup>. Estes factos reforçam a hipótese de re-infecção como causa mais provável de multirresistência nos casos analisados. Mais adiante serão inclusivamente analisados possíveis casos de transmissão nosocomial no próprio SDI do HSM.

No SDI do HSM, constatou-se que a maioria dos indivíduos com algum tipo de resistência à TB estava também infectado por VIH. Apenas três casos (7,7%) não tinham a co-infecção por VIH e nenhum destes era multirresistente. Assim, todos os casos de TB-MR apre-

sentavam co-infecção por VIH. Embora não apresentem um desequilíbrio tão evidente, os dados do Programa SARA<sup>14</sup>, a nível nacional, também apresentam uma maior percentagem de indivíduos infectados por VIH (31,5%) do que os não infectados (28%), sendo os restantes 40,5% desconhecidos. A associação evidente entre a TB-MR e a infecção por VIH não parece ter relação com a própria infecção pelo vírus. Na população incluída neste estudo, bem como no resto do País, a maioria dos indivíduos infectados por VIH têm hábitos de toxicofilia, população caracterizada por baixos níveis de adesão às terapêuticas, causa principal do aparecimento de resistências aos antibióticos<sup>6</sup>. Neste estudo, todos os casos classificados com interrupção do tratamento eram toxicodependentes. Assim, será esta fraca adesão à terapêutica, aliada à maior probabilidade de os indivíduos com VIH evoluírem para a doença, uma vez infectados por *M. tuberculosis*, os principais factores que levam a esta associação e não a infecção por si só.

O acentuado desequilíbrio de TB-MR entre indivíduos infectados por VIH e indivíduos não infectados registado no SDI do HSM pode dever-se a várias razões. Uma delas é o facto de os indivíduos com infecção VIH terem maior probabilidade de evoluir para a doença, recorrendo mais vezes aos Serviços de Saúde. Por outro lado, devido ao seu estado de imunossupressão, a doença manifesta-se, em regra, com maior gravidade, motivando, assim, com maior frequência, o internamento num SDI. Por último, os doentes com TB infectados por VIH são praticamente todos internados no SDI, enquanto os doentes com TB sem infecção por VIH podem ser internados noutros serviços, nomeadamente nos Serviços de Pneumologia.

Em 1998, foi efectuado um estudo sobre TB-MR 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<sup>20</sup>. Por estas razões, e porque as condições de isolamento no SDI do HSM são deficientes, analisámos os casos com resistência HRES/HRS (n=23) em termos de tempo e altura de internamento no SDI, entre 1997 e 2000, para avaliar a possibilidade de infecção nosocomial de TB-MR. Dentro dos casos com HRS, houve um em que é possível ter havido re-infecção com bacilo resistente, uma vez que um dos doentes com TB-MR era bacilífero, tendo



falecido durante o internamento, encontrando-se na mesma sala que outro doente com TB sensível comprovada por TSA e que, posteriormente a este internamento, se tornou também resistente a HRS. Para além disto, o indivíduo possivelmente infectado era, também, VIH positivo, não toxicodependente e cumpria a terapêutica. Dentro dos HRES, há possibilidade de três doentes com TB-MR terem transmitido o bacilo resistente a outros quatro, internados com TB sensível comprovada na altura com TSA, uma vez que se encontravam na mesma sala (em dois casos e nos restantes coincidiu apenas a altura do internamento), eram bacilíferos, tendo falecido durante o internamento onde poderá ter ocorrido a infecção nosocomial, e todos estavam co-infectados por VIH.

## CONCLUSÕES

Este estudo confirma que a TB-MR, um problema de Saúde Pública a nível nacional, se reflecte no número de casos novos de TB-MR entre os doentes internados no SDI e da Consulta de Imunodepressão do HSM. Constata-se também que a co-infecção por VIH é um factor de risco para o desenvolvimento de TB-MR, sendo necessária especial atenção no diagnóstico e tratamento da TB nesta população. A medida considerada mais importante para a prevenção da TB e, neste caso, da TB-MR, é a rápida identificação e tratamento dos casos de TB<sup>3,12</sup>. O prognóstico da TB-MR correlaciona-se, fundamentalmente, com a rapidez com que o tratamento correcto é instituído, o que está dependente da existência de uma suspeita clínica e da prontidão com que os testes de sensibilidade aos antibacilares são fornecidos<sup>3,6</sup>.

A infecção por VIH surge associada a outros dois problemas, que devem ser contornados. Um deles é associação com o incumprimento da terapêutica, causa importante de aquisição de resistência, em virtude de os indivíduos seropositivos para o VIH serem maioritariamente toxicodependentes. É, pois, necessário tomar medidas no sentido de garantir que estes indivíduos cumpram os esquemas terapêuticos. A estratégia DOTS (*directly observed therapy*), implementada pela OMS, tem como objectivo atingir taxas de cura da tuberculose acima dos 95%<sup>21</sup>. A estratégia DOTS deve ser usada em todos os casos de TB, muito em especial nos casos em que é esperada uma fraca adesão à terapêutica antibacilar.

O outro problema relaciona-se com a transmissão nosocomial de TB-MR. Embora não pudesse ser provada, foi possível identificar agrupamentos de alguns

padrões de resistência, o que pode sugerir que a transmissão nosocomial da TB possa ter ocorrido. Para evitá-lo, será necessário melhorar as condições de internamento no SDI, bem como criar condições de isolamento, que reduzam drasticamente a formação e propagação de partículas infectantes, para todos os doentes internados por tuberculose ou com suspeita de tuberculose. Esta última medida seria, ainda, mais importante atendendo a que a grande maioria dos doentes internados no SDI estão infectados por VIH. Como já anteriormente referido, a evolução de infecção para tuberculose-doença é mais rápida nesta população e o prognóstico da infecção por VIH é gravemente afectado pela existência de tuberculose<sup>1,2,4,6</sup>.

Embora os dados deste trabalho sejam o reflexo de uma situação epidemiológica específica (92,3% dos doentes estavam co-infectados por VIH e 61,5% eram toxicodependentes) deveriam levar a uma urgente discussão do problema da TB-MR em Portugal, nomeadamente no que se relaciona com os factores de risco para TB-MR e com os que possam facilitar a transmissão nosocomial da TB.

## NOTA:

Resultados parcialmente apresentados na 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Atenas, October 2001: E. Valadas, C. Constant, P. Bravo Ferreira, R. Badura, M.J. Aleixo, L. Caldeira, M. Viveiros, L. Brum, T. Hänscheid, F. Antunes. Multi-Drug-Resistant Tuberculosis: is nosocomial tuberculosis a *major* problem in a Department of Infectious Diseases?

## BIBLIOGRAFIA

1. PERRONNE C: Multiple-drug-resistant tuberculosis: current aspects in industrialized countries, and future strategies. *Res Microbiol* 1993;144(2):129-33
2. RIEDER HL: Epidemic Basis of Tuberculosis Control. IUATLD. First edition 1999. Paris, France
3. ELTRINGHAM IJ, DROBNIEWSKI F: Multiple drug resistant tuberculosis: etiology, diagnosis and outcome. *Br Med Bull* 1998; 54:569-78
4. GLYNN JR: Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. *Br Med Bull* 1998;54:579-93
5. World Health Organisation: Global Tuberculosis control. World Health Organisation Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDI/TB/2001.287
6. PINA J: Tuberculose e SIDA Curso Interactivo de Pneumologia vol 5. Sociedade de Portuguesa de Pneumologia 1998

7. ANTUNES ML, ALEIXO-DIAS J, ANTUNES AF, PEREIRA MF, RAYMUNDO E, RODRIGUES MF: Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis*; 2000; 4(2):223-31
8. JARVIS WR: Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Infect Control* 1995;23(2): 146-51
9. STERLING TR: The impact of drug resistance on the global TB epidemic in TB & HIV. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North America Region 1999, Chicago
10. STERLING TR: How TB affects HIV replication in TB & HIV. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, North America Region 1999, Chicago
11. WHO/IUATLD: Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World, Report No.2, Prevalence and Trends 2000. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2000.278
12. Global Tuberculosis Programme: World Health Organisation, Geneva. Guidelines for the Management of Drug-Resistance Tuberculosis 1997; WHO/TB/96.210
13. PABLO-MENDEZ A, RAVGLIONE MC, LASZLO A *et al*: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Eng J Med* 1998; 338: 1641-9
14. Direcção-Geral da Saúde: SARA - Sistema de Alerta e Resposta Apropriada. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 1997 (<http://www.dgsaude.pt>)
15. LASZLO A: Tuberculosis: laboratory aspects of diagnosis. *CMAJ* 1999; 160(12): 1725-9
16. HEIFETS LB., CANGELOSI GA: Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(7):564-81
17. Direcção Geral da Saúde. Resistência aos Antibióticos em Tuberculose. Circular Normativa nº 9/DT (29/05/00). Lisboa, Direcção-Geral da Saúde, 2000 (<http://www.dgsaude.pt>)
18. VAN RIE A, WARREN R, RICHARDSON M, GIE RP, ENARSON DA, BEYERS N, VAN HELDEN: Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet* 2000; 356: 22-5
19. HANNAH MM, PERES, H, MALTEZ F *et al*: Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital. *J Hosp Infect* 2001;47:91-7
20. PORTUGAL I, COVAS MJ, BRUM L, VIVEIROS M, FERRINHO P, MONIZ-PEREIRA J, DAVID H: Outbreak of multiple drug-resistant tuberculosis in Lisbon: detection by restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(3): 207-13
21. WHO: What is DOTS? A Guide to understanding the WHO-recommended Tuberculosis Control Strategy Known as DOTS, 1999, Geneva, Switzerland; WHO/CDS/CPC/TB/99.270.

