



\_título:

# \_Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal

\_sub-título:

## \_Relatório 2012

\_edição:

\_INSA, IP

\_autores:

\_Rita Macedo, Anabela Santos Silva, Inês João Rodrigues, Irene Rodrigues,  
Cristina Furtado, Maria João Simões

\_local / data:

\_Lisboa

\_Dezembro 2013



Instituto **Nacional de Saúde**  
*Doutor Ricardo Jorge*



### Catálogo na publicação

**PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP**

Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal : relatório 2012 / Rita Macedo, Anabela Santos Silva, Inês João Rodrigues, *et al.* - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2013. - 48 p. : il.

ISBN: 978-972-8643-85-0

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2013.

**Título:** Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal : relatório 2012

**Autores:** Rita Macedo, Anabela Santos Silva, Inês João Rodrigues, Irene Rodrigues, Cristina Furtado, Maria João Simões

**Editor:** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

**Coordenação editorial:** Elvira Silvestre

**Composição e paginação:** Francisco Tellechea

**ISBN:** 978-972-8643-85-0

Lisboa, dezembro de 2013

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.



*Instituto Nacional de Saúde*  
**Doutor Ricardo Jorge, IP**

*Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa*  
**t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt**

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



 **Relatórios**

**\_título:**

# **\_Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal**

**\_sub-título:**

## **\_Relatório 2012**

**\_edição:**

**\_INSA, IP**

**\_autores:**

**\_Rita Macedo, Anabela Santos Silva, Inês João Rodrigues, Irene Rodrigues,  
Cristina Furtado, Maria João Simões**

**\_local / data:**

**\_Lisboa**

**\_Dezembro 2013**





## \_sumário

<b>Siglas</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	6
<b>1. Introdução</b> .....	7
1.1 Breve perspetiva histórica .....	8
1.2 A tuberculose no mundo .....	10
1.3 Problemas emergentes .....	11
1.3.1 Tuberculose multi e extensivamente resistente .....	11
<b>2. Vigilância da Tuberculose em Portugal</b> .....	14
2.1 Sistema de vigilância de base clínica (SVIG-TB) .....	15
2.2 Sistema de vigilância de base laboratorial (VigLab-TB) .....	15
2.3 Integração dos sistemas de vigilância de base clínica e laboratorial .....	16
<b>3. Situação Epidemiológica da Tuberculose em Portugal</b> .....	17
3.1 Incidência e prevalência da tuberculose em 2012 .....	18
3.2 Vigilância de base laboratorial da tuberculose em Portugal .....	20
3.2.1 Casos notificados ao SVIG-TB com confirmação laboratorial no INSA, 2008-2012 .....	20
3.2.2 Casos de TB-MR notificados ao SVIG e com confirmação laboratorial, 2008-2012 .....	20
3.2.3 Padrão de suscetibilidade aos antibacilares de 1ª linha entre 2008 e 2012 .....	24
3.3 Epidemiologia molecular dos casos de TB multirresistente diagnosticados entre 2008-2011 .....	26
3.4 Conclusões .....	30
<b>4. Circulares Normativas/informativas</b> .....	32
4.1 Circulares normativas .....	33
4.2 Circulares informativas .....	34
<b>Anexos</b> .....	35
1 Planos de ação e objetivos do milénio para a EU .....	36
2 Perfis de susceptibilidade e resistência das estirpes de <i>M. tuberculosis</i> isoladas no INSA entre 2008 e 2012 .....	38
3 Dendrogramas das estirpes multirresistentes genotipadas .....	40
4 Definição de caso de tuberculose .....	44
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	45
<b>Agradecimentos</b> .....	48



## Siglas

- ARS LVT** – Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo
- CAT** – Centro de Atendimento ao Toxicodependente
- CDC** – *Centre for Disease Control and Prevention*
- CDP** – Centro de Diagnóstico Pneumológico
- DDO** – Doença de Declaração Obrigatória
- DGS** – Direção-Geral da Saúde
- DOTS** – *Directed Observed Treatment Short course*
- ECDC** – *European Centre for Disease Control and Prevention*
- EEA** – *European Economic Area*
- EMB** – Etambutol
- INH** – Isoniazida
- IUATLD** – *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*
- M. tuberculosis** – *Mycobacterium tuberculosis*
- MIRU** – *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*
- NU** – Nações Unidas
- ODM** – Objetivos de Desenvolvimento do Milénio
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PNT** – Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose
- PZA** – Pirazinamida
- RIF** – Rifampicina
- SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- SM** – Estreptomina
- SVIG-TB** – Sistema de Vigilância da Tuberculose
- TB** – Tuberculose
- TB-MR** – Tuberculose multirresistente
- TB-XDR** – Tuberculose extensivamente resistente
- TESSy** – *The European Surveillance System*
- TOD** – Toma Observada Directamente
- TSA** – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
- UE** – União Europeia
- VigLab-TB** – Sistema de Vigilância laboratorial da Tuberculose
- VIH** – Vírus Imunodeficiência Humana
- VNTR** – *Variable Number Tandem Repeats*

# Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal

# relatório 2013



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



\_Relatórios



## Resumo

Em Portugal, e de acordo com o último relatório do Programa Nacional de luta contra a Tuberculose da Direção-Geral da Saúde, em 2012 foram notificados 2480 casos de tuberculose (TB), dos quais 2286 correspondem a casos novos (taxa de incidência de 21,6/100.000 habitantes). Embora Portugal continue entre os países de incidência intermédia, o único na Europa Ocidental, a incidência dos casos novos parece vir a diminuir desde o início da década de 2000. A incidência de tuberculose multirresistente (TB-MR) tem também vindo a diminuir.

Em 2012 a incidência de TB-MR foi de 0,56% (14 casos) do total dos casos de TB registados. Esta é uma proporção inferior à média na UE e encontra-se praticamente circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa. De acordo com os dados deste mesmo relatório, o número de casos de TB confirmados dos quais se conhece o perfil de suscetibilidade aos antibacilares tem vindo a diminuir, sendo que é cada vez mais frequente os doentes iniciarem tratamento empiricamente com base apenas em critérios clínicos e radiológicos.

De facto, não sendo os laboratórios do INSA os únicos a nível nacional a efetuar isolamento em cultura e respetivo teste de suscetibilidade aos antibacilares (TSA), pode verificar-se, pela análise dos dados laboratoriais, que, embora o número

de casos de TB notificados tenha aumentado em 2012, o número de casos de TB confirmados no INSA e com resultado de TSA tem vindo a diminuir.

Por outro lado, e em relação aos casos de TB-MR verificamos que, entre 2008-2011, o número de casos notificados ao SVIG tem sido discordante em relação ao número de casos com resultado laboratorial. Em 2012 acentua-se essa diferença, com aumento do número de casos de TB-MR com confirmação laboratorial e que se mantêm sem notificação clínica. Este facto, alerta por si só, para a importância de se avaliarem periodicamente os vários componentes dos sistemas de vigilância, concretamente, no que diz respeito aos atrasos de notificação e conseqüentes implicações nas decisões a adoptar no controlo e prevenção da transmissão da tuberculose.

1

# Introdução



Pretende-se neste relatório reforçar a importância da tuberculose e da sua vigilância epidemiológica em Portugal e apresentar resultados laboratoriais de resistência e multirresistência aos antibióticos. Alerta-se para a importância de integrar dados clínicos, epidemiológicos e de caracterização molecular que permitam concluir-se sobre a ocorrência de transmissão ativa.

## 1.1 Breve perspectiva histórica

A tuberculose (TB) tem acompanhado o Homem ao longo da sua História, atravessando todas as grandes civilizações da antiguidade, desde a egípcia à romana, passando pela grega. De facto, as primeiras lesões tuberculosas no Homem foram encontradas na Alemanha, em ossos humanos datados de 7000 anos a.C.. Porém, os vestígios da doença não se limitaram apenas aos fragmentos orgânicos, e foi da Grécia que chegou a primeira descrição da TB em doentes. Hipócrates (460-377 a.C.) constatou a presença de tubérculos e cavitações em pulmões doentes e definiu a doença como natural, designando-a por “tísica”, termo que assenta no esgotamento e emagrecimento físico que caracteriza a TB (1).

Em Portugal, o primeiro caso descrito de TB parece ter sido o da Madre Abadessa do Mosteiro de Jesus, em Aveiro, que terá sido responsável pelo contágio da Infanta Santa Joana em 1481 (2). Nos três séculos seguintes foram-se acumulando conhecimentos, destacando-se em Portugal, estudos científicos efetuados por Amato Lusitano, Garcia de Orta, Zacuto Lusitano e Curvo Semedo, que contribuíram decisivamente para o enorme desenvolvimento do diagnóstico e tratamento da TB (2).

O século XIX foi decisivo no avanço do conhecimento da doença pela mão de cientistas de grande saber que, aproveitando os avanços da ciência, empurram a medicina para a sua era de modernidade. Um passo determinante foi dado por Laennec, em 1818, com a invenção do estetoscópio, instrumento fundamental para o desenvolvimento da semiologia pulmonar, permitindo relacionar os dados da auscultação pulmonar com os dados anátomo-patológicos (1).

Mas a data mais marcante da história da TB foi o dia 24 de Março de 1882. Nesse mesmo dia, Robert Koch dava a conhecer ao mundo que tinha identificado o microrganismo responsável pela doença – *Mycobacterium tuberculosis* que passou para a posteridade a ser designado pelo seu nome, bacilo de Koch. Antes de receber o Prémio Nobel, em 1905, Koch demonstrou também a importância da via inalatória no contágio da doença e descobriu a tuberculina, que pensou na altura ser um princípio terapêutico, mas que mais tarde viria a revelar-se um meio de diagnóstico. Em 1882, Paul Ehrlich demonstrou que a parede do bacilo de Koch era resistente à mistura ácido-álcool e desenvolveu um novo método de coloração específico para esta bactéria, mais tarde aperfeiçoado por Ziehl e Neelsen (2). Em 1895, Konrad Roentgen descobriu os raios X, técnica que ainda hoje mantém um lugar de destaque no diagnóstico de múltiplas doenças, incluindo a TB (2).



Os trabalhos sobre micobactérias foram progredindo e, em 1921, Albert Calmette, em colaboração com o veterinário Camille Guérin, desenvolveram um bacilo bovino de virulência atenuada a que chamaram de BCG (abreviatura de bacilo de Calmette e Guérin). A atenuação da virulência desta estirpe *Mycobacterium bovis*, obtida através de passagens sucessivas em meios de cultura específicos, possibilitou a produção de uma estirpe vacinal capaz de desenvolver imunidade contra algumas formas graves de TB, sendo ainda hoje a única vacina disponível utilizada (2).

Apesar das diferentes abordagens terapêuticas, a doença permaneceu incurável até 1944, altura em que Waksman descobriu a estreptomicina (SM), o primeiro agente antibacilar a mostrar efetividade. Nos vinte anos seguintes, assistiu-se à descoberta de novos agentes antimicobacterianos como a isoniazida (INH), a pirazinamida (PZA), o etambutol (EMB) e a rifampicina (RIF) (3). A partir de então, tornou-se possível utilizar antibacilares que, em associação, permitiram a cura da grande maioria de casos de TB. O controlo da doença foi positivo até aos anos 80 (4,5), altura em que surgiu a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), que levou a um aumento da incidência da TB em todo o mundo, em particular nos países em vias de desenvolvimento.

Foi também na década de 80 do século passado que surgiram os primeiros casos de resistência e resistência múltipla aos antibacilares. De facto, a resistência aos antibacilares, e em particular a TB multirresistente (TB-MR), tem constituído um

verdadeiro desafio aos esforços dos programas de controlo da TB (6) e, em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença como uma emergência a nível mundial (7,8).

Mais recentemente, a introdução de novas tecnologias de diagnóstico rápido surgiu como uma ferramenta essencial para a identificação dos casos de TB e TB-MR. Os métodos clássicos de confirmação laboratorial – exame direto e cultura – são morosos o que condiciona o início precoce do tratamento e a rápida implementação de medidas de controlo. A necessidade de resposta laboratorial mais rápida conduziu ao desenvolvimento de tecnologias moleculares, baseadas na amplificação de ácidos nucleicos e deteção de genes de resistência, que permitem fazer a identificação do complexo *M. tuberculosis* e/ou das principais resistências a antibacilares de forma célere, diretamente a partir de amostra clínicas.

De acordo com a OMS, o uso de testes rápidos, que permitam o diagnóstico em menos de uma semana, deve ser implementado sempre que possível. A deteção precoce constitui um dos aspetos fundamentais para o controlo da TB-MR, na medida em que mais rapidamente se corta a cadeia de transmissão e se previne a expansão do espectro de multirresistência. Em Portugal, esta orientação foi imposta pela Direção-Geral da Saúde (DGS) em 2008, de acordo com a circular normativa da DGS nº 12/DSCS/PNT de 17/07/08 que prevê que os testes rápidos para deteção de multirresistência devem ser aplicados sempre que se suspeite de tuberculose multirresistente.



## 1.2 A tuberculose no mundo

Com uma incidência global crescente ao longo dos últimos anos, a TB continua a ser uma realidade em todo o mundo (Figura 1). Cerca de 2 biliões de pessoas estão infetadas por *Mycobacterium tuberculosis*, 16 milhões são doentes, aproximadamente 8,7 milhões de casos novos são identificados em cada ano e 1,7 milhões de mortes em cada ano faz da TB a principal causa de morte por doença infecciosa curável (9-11).

O ressurgimento da TB no mundo aconteceu essencialmente na última década do século passado, em que foram notificados cerca de 90 milhões de casos novos e, a cada minuto, morriam 5-6 doentes (3.000.000 mortes/ano). Apesar de estes

números se referirem, na sua maioria, a países em desenvolvimento, os quais contribuem com mais de 80% da incidência global e 98% da mortalidade, a TB reemergiu em todo o mundo devido, em grande parte, mas não exclusivamente, ao impacto da pandemia da infeção VIH/SIDA (12).

A incidência da TB na União Europeia (UE) está entre as mais baixas do mundo. No entanto, o padrão epidemiológico varia de país para país, com alguns países a mostrarem um progresso constante no sentido de eliminar a doença, enquanto outros continuam a enfrentar taxas de incidência muito elevadas. Em 2011, a variação das taxas de incidência entre os países da UE foi de 4,8 casos/100 000 habitantes na Suíça e 101/100 000 habitantes na Roménia (11).

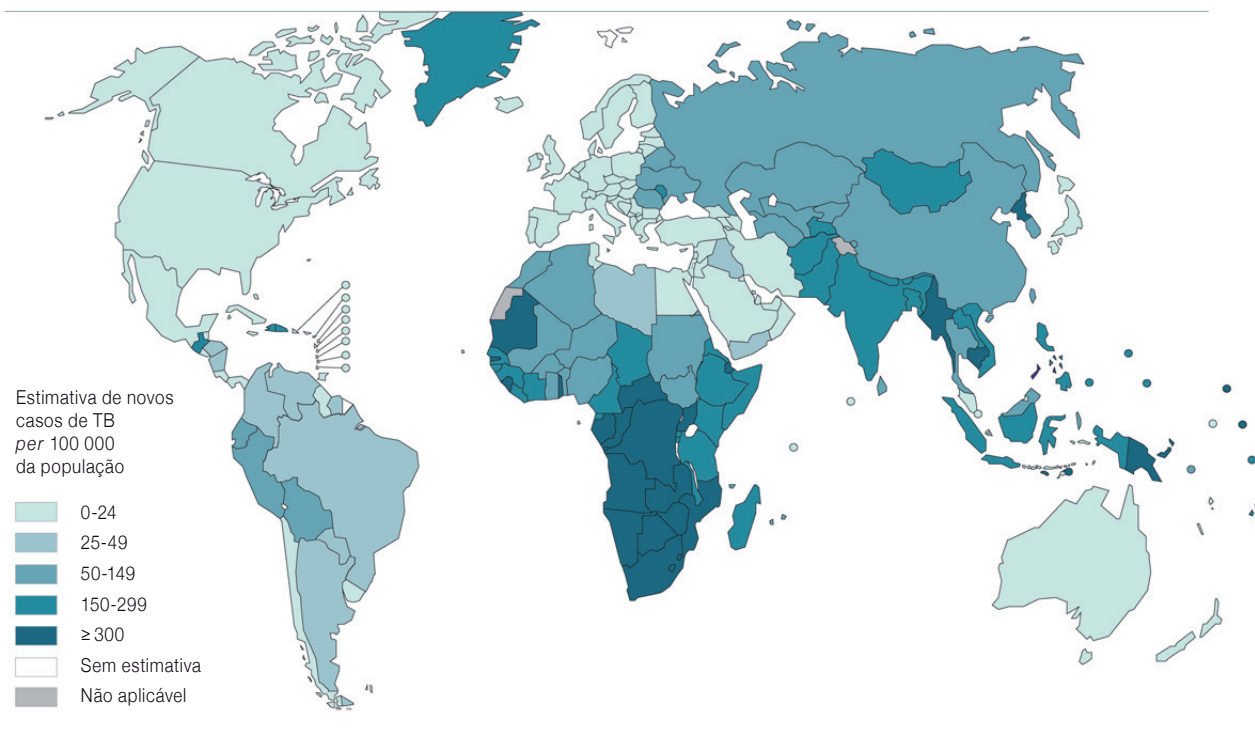


Figura 1 – Incidência global dos casos de TB em 2011 (12).



Em todos estes países, os grandes esforços e desafios no controlo da TB enfrentam a ameaça da tuberculose multirresistente (TB-MR) e extensivamente resistente (TB-XDR), a co-infecção TB/VIH e a prevalência de casos de TB em grupos vulneráveis.

Estima-se terem ocorrido 8,7 milhões de novos casos de TB em 2011, 13% dos quais com co-infecção pelo VIH, e 1,4 milhões de mortes, das quais 1 milhão eram indivíduos VIH negativo (11).

Na UE, em 2010, foram notificados 73 996 casos de tuberculose, o que corresponde a uma taxa de notificação global de 14,6/100 000 habitantes (13). Existem apenas dois países com incidência alta (>50/100 000 habitantes). Portugal é o único país da Europa ocidental com incidência intermédia (>20/100 000 habitantes) (Figura 2).

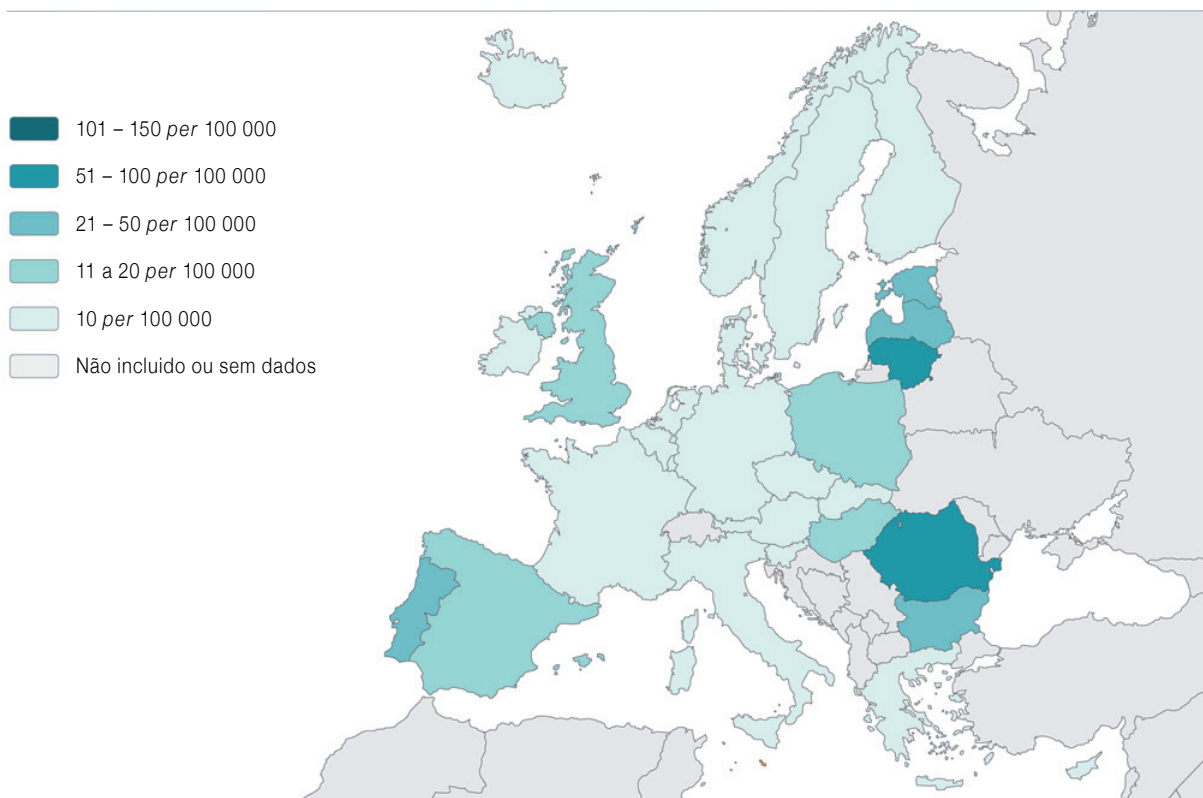


Figura 2 – Taxas de notificação de Tuberculose na UE/EEA em 2010 (13).



## 1.3 Problemas emergentes

### 1.3.1 Tuberculose multi e extensivamente resistente

A resistência aos antibióticos, e em particular a multirresistência, tem constituído um verdadeiro desafio para os programas de controlo da TB. A sua avaliação no início do tratamento fornece um indicador do risco de se contrair TB-MR na comunidade.

O aparecimento de estirpes resistentes é fundamentalmente consequência do uso indevido dos antibióticos. Estirpes selvagens de *M. tuberculosis* que nunca foram expostas a antimicrobianos quase nunca apresentam qualquer tipo de resistência (6). O aparecimento de estirpes de TB-MR – definida como a resistência simultânea a pelo menos à INH e à RIF – representa a maior dificuldade para os programas de controlo, na medida em que o tratamento destes casos é mais complexo, mais caro e, muito frequentemente, menos bem-sucedido.

Em 1994, foi lançado um projeto de vigilância, *Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance*, da Organização Mundial da Saúde em conjunto com a *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD), cujo objetivo foi a determinação dos padrões de resistência das estirpes que circulam em todo o Mundo, de forma a estabelecer medidas de controlo e prevenção eficazes (14,15). Os resultados obtidos permitiram uma melhor compreensão da verdadeira magnitude e distribuição dos padrões de resistência conduzindo ao estabelecimento de diretrizes para o tratamento de TB-MR. Em 1996, foi publicado um relatório com os dados recolhi-

dos por laboratórios de todo o Mundo (15). Segundo este estudo de avaliação mundial de TB-MR, e em que Portugal participou, verificou-se uma taxa de TB-MR primária de 1,7% e adquirida de 2,1% (4). Em 1999 foi, então, proposta a estratégia DOTS-Plus (*Directly Observed Treatment Short course - Plus*) que contemplava o uso dos antibióticos de 2ª linha no tratamento de doentes multirresistentes (16).

Mais recentemente, foram identificadas novas estirpes de TB-MR que mutaram para formas ainda mais agressivas – TB-XDR (17,18). Estas estirpes, para além de multirresistentes ainda são resistentes a um dos antibióticos injetáveis de 2ª linha e a uma fluoroquinolona. Os primeiros relatos de casos de TB-XDR surgiram em março de 2006 num relatório conjunto do *Center for Disease Control* (CDC) e OMS, que documentava a existência destes casos em pelo menos 17 países (17,18).

Embora tenha sido feito um grande progresso nos últimos 15 anos, desde a implementação da estratégia DOTS, o aparecimento da TB-MR representa um sério desafio para o controlo da TB. Em 2010, 23 dos 30 países da UE (EEA – *European Economic Area*) notificaram casos de TB-MR, com os Estados Bálticos, Espanha, Roménia e Itália a notificar 50 ou mais casos (Figura 3) (13).

A proporção global de TB-MR entre os casos novos foi de 2,3% (variando entre 0%–18,6%) e entre os casos de retratamento foi de 17,6% (variando entre 0%–50%). Também em 2010, 108 casos de TB-XDR foram notificados por 11 países europeus (13).



2

# Vigilância da Tuberculose em Portugal



## 2.1 Sistema de Vigilância de base clínica (SVIG-TB)

O SVIG-TB é um sistema de registo e análise de dados, integrado no Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT), divulgado pela Circular Normativa 6/DT de 13 de março de 2001 da Direção-Geral da Saúde.

O SVIG-TB tem uma componente de base clínica para o registo e acompanhamento dos casos de TB, e uma componente estratégica TOD (Toma Observada Diretamente) para monitorização da frequência dos casos e dos resultados do tratamento.

O sistema alimenta uma base nacional desde 1992 com recolha sistemática dos dados através de formulários próprios. Extensivo a todos os clínicos, o SVIG-TB está centrado nas assessorias sub-regionais do PNT, onde se gere a informação dos casos de TB notificados nos Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDPs), ou noutras estruturas em articulação com os CDPs, nomeadamente Centros de Saúde, Hospitais, Estabelecimentos Prisionais e Centros de Atendimento aos Toxicodependentes (CATs) (23).

Em 2000, o SVIG-TB foi reestruturado de modo a ser criada uma aplicação informática para notificação online que possibilita a notificação e análise direta dos dados pelos diferentes serviços clínicos envolvidos e a exportação desses mesmos dados individualizados para o sistema de vigilância do ECDC, *The European Surveillance System* (TESSy) (24).

## 2.2 Sistema de vigilância de base laboratorial (VigLab-TB)

O conhecimento da resistência aos antibióticos em TB teve grande impulso com o desenvolvimento do Programa Global da Vigilância da Resistência aos Antibióticos, proposto em 1994 pela OMS e IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*) (25). Em Portugal este Programa foi iniciado em 2000, sob a responsabilidade conjunta do Núcleo de Tuberculose e Doenças Respiratórias da DGS e do Laboratório de Tuberculose e Micobactérias do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) (26). Divulgado pela Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000 da DGS, e funcionando como complemento e em articulação com o SVIG-TB, o VigLab-TB constituiu um sistema de base laboratorial, assente na rede de todos os laboratórios nacionais que, à data, executavam testes de sensibilidade aos antibióticos de 1ª linha (27). Este sistema de vigilância teve como objetivo inicial conhecer e monitorizar o padrão de resistência das estirpes do complexo *M. tuberculosis* em Portugal e, assim, identificar grupos populacionais com risco acrescido de transmissão e resistência. Neste contexto, foram publicados os resultados dos primeiros dois anos de actividade da rede VigLab-TB (28), e divulgadas informações periódicas até à sua suspensão em 2006. No passado dia 23 de março de 2013, e no âmbito das comemorações do Dia Mundial da Tuberculose, o INSA reativou o sistema VigLab-TB, por agora somente na região de Lisboa e Vale do Tejo. Na sua nova versão, este sistema, para além



de permitir monitorizar os padrões de resistência das estirpes de *M. tuberculosis*, pretende usar a genotipagem desses mesmos isolados com o fim de conhecer a dinâmica de transmissão da doença na área metropolitana de Lisboa e, posteriormente, em Portugal.

da estirpe isolada em cada doente e cada episódio de TB, permitindo assim uma análise atempada de similaridade entre estirpes e, conseqüentemente, uma atuação rápida no controlo da transmissão daí resultante.

### 2.3 Integração dos sistemas de vigilância de base clínica e laboratorial

A integração dos dois sistemas de vigilância, de base clínica e laboratorial, da DGS e do INSA respetivamente, com a inclusão sistemática da informação resultante da caracterização molecular, possibilita a criação de uma ferramenta crucial para acompanhar o padrão epidemiológico da tuberculose e monitorizar a efetividade dos programas de controlo instituídos e/ou a instituir em Portugal. Para a monitorização destes indicadores de progresso e de impacto é indispensável a existência de um sistema de informação intrínseco, que integre os dados clínicos, laboratoriais, demográficos e até comportamentais dos doentes, bem como os resultados da tipagem molecular padronizada que nos permitam conhecer a existência e caracterizar as estirpes que circulem ou possam vir a circular na nossa população.

Nessa perspetiva, na mais recente atualização do SVIG-TB em 2010, foi feita uma nova aplicação para inclusão dos dados de tipagem molecular com a restante informação clínica e laboratorial. Actualmente, O SIVG-TB tem capacidade para também integrar os dados sobre a genotipagem

3

# Situação Epidemiológica da Tuberculose em Portugal



Os dados apresentados neste relatório relativos à análise da incidência e prevalência da tuberculose em Portugal em 2012 provêm das seguintes fontes: 1) “Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose (PNT) – ponto da situação epidemiológica e de desempenho em 2012”, publicação no âmbito do Dia Mundial da Tuberculose 2013 da DGS (29); 2) Laboratório Nacional de Referência de Tuberculose do INSA e do Laboratório de Saúde Pública de Micobacteriologia/ Tuberculose da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARS LVT), integrado no INSA em 2012, através da Portaria nº 279/2012, publicada em Diário da República, a 14 de setembro de 2012.

### 3.1 Incidência e prevalência da tuberculose em 2012

Em 2012, e de acordo com o último relatório do PNT (29), foram notificados ao SVIG-TB 2480 casos de TB em Portugal, dos quais 2286 (92,2%) correspondem a casos novos.

A informação sobre a nacionalidade dos casos incidentes indicou que 1901 (83,2%) doentes nasceram em Portugal e 385 (16,8%) são estrangeiros, 19,5% (75/385) dos quais são residentes

em Portugal há menos de 2 anos (29).

Entre os países da Europa Ocidental, Portugal é o único país considerado de incidência intermédia, com mais de 20,0 casos por 100 000 habitantes.

Em 2012, a incidência de TB em Portugal foi de 21,6/100 000 habitantes, o que representa uma redução de 6,1% relativamente à taxa de incidência em 2011 (29), dando, assim, consistência à diminuição que se tem vindo a observar desde 2002 (Figura 4).

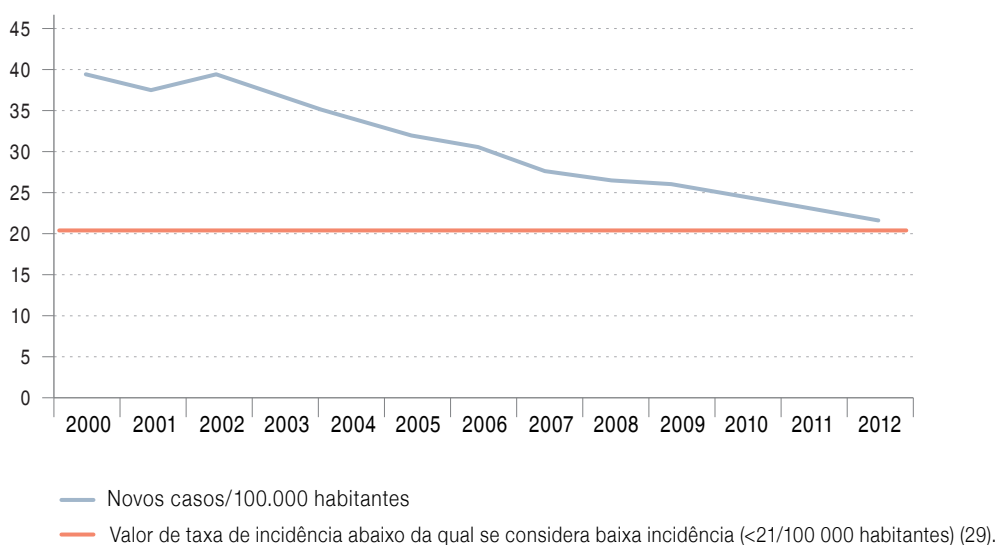


Figura 4 – Taxa de Incidência dos casos de TB nos últimos 13 anos (2000-2012).



Embora se tenha observado desde o início deste século uma evolução positiva na diminuição da incidência da TB em Portugal, não existindo atualmente distritos considerados de alta incidência (>50 casos/100 000 habitantes) e apenas em 4 distritos – Viana do Castelo, Porto, Lisboa e Setúbal – se observe uma incidência intermédia de TB em 2012 (Figura 5), importa salientar que a incidência nos grandes centros urbanos tem vindo a aumentar. Ao comparar-se as taxas de incidência em Lisboa e no Porto entre 2011 e 2012, verifica-se que houve um aumento de 29,7/100 000 habitantes para 30,3/100 000 habitantes em Lisboa e de 31,9/100 000 habitantes para 33,8/100 000 habitantes no Porto (29).

Em Portugal, a de TB-MR tem também vindo a diminuir, constituindo 0,56% (14/2480 casos) do total dos casos de TB notificados em 2012 (Figura 6) (29). É uma proporção inferior à média na UE (14%) (13) e encontra-se circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa.

Em dezembro de 2012 existiam 38 casos prevalentes de TB-MR, 20% dos quais TB-XDR, e cerca de 65% eram residentes na região de Lisboa e Vale do Tejo (30). Apesar da proporção de multirresistência não ser considerada elevada, a TB-MR revela-se endémica nas áreas metropolitanas de Lisboa e Porto, sem associação a nenhum fator de risco, ocorrendo em adultos e crianças e, em muitos casos, sem se encontrar ligação epidemiológica a outros casos. Em mais de 70% não está relacionada com tratamentos anteriores (29).

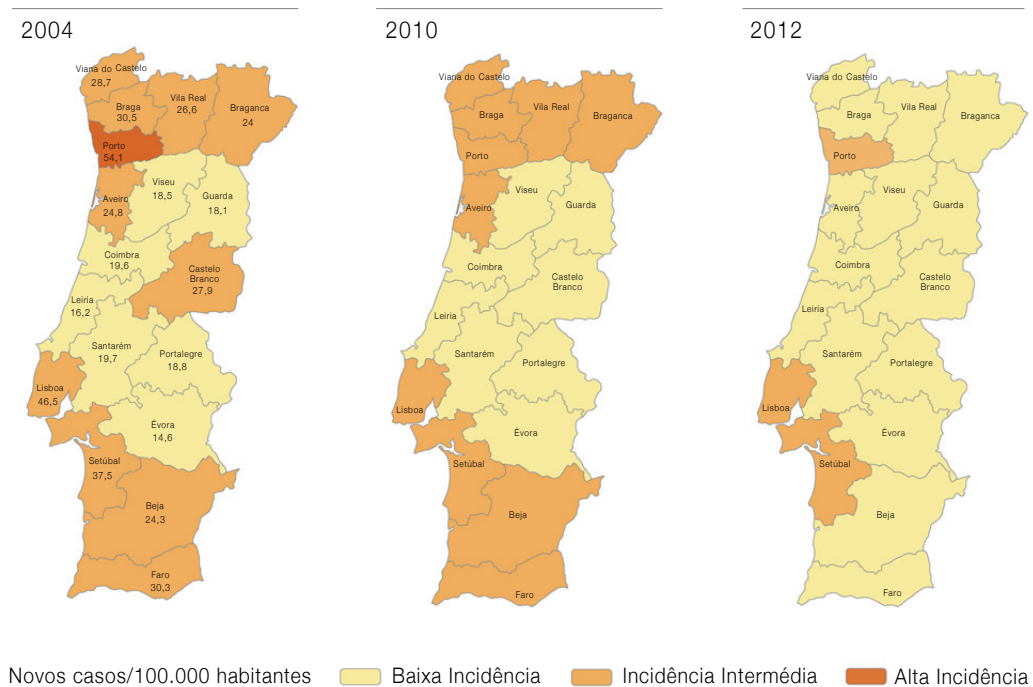


Figura 5 – Evolução da taxa de Incidência de TB por distrito, entre 2004 e 2012 (29).

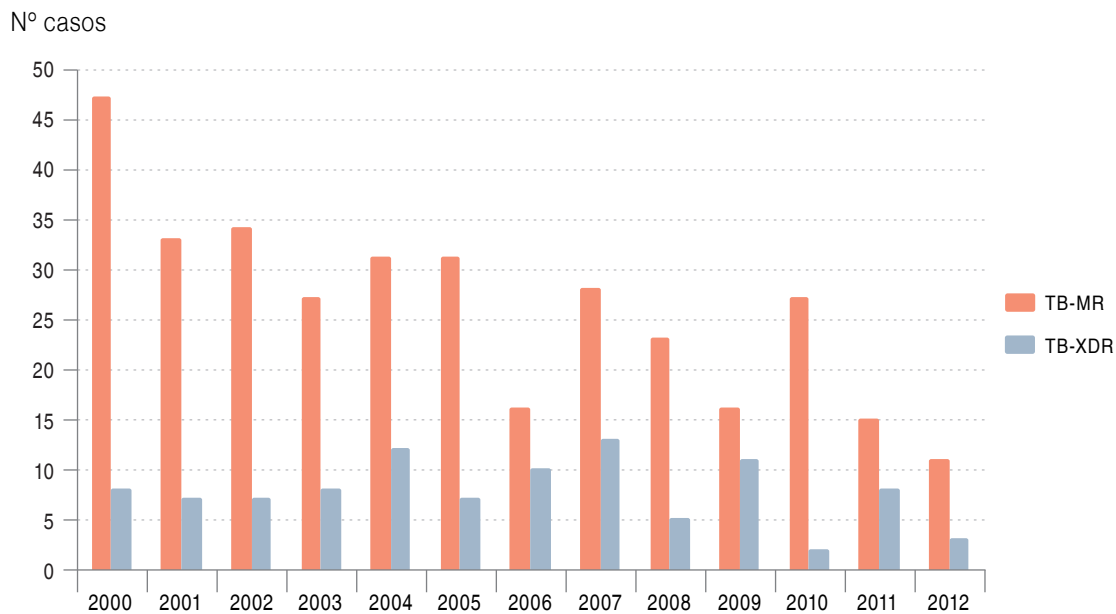


Figura 6 – Variação do número de casos de TB MR/XDR (adaptado de 29).

## 3.2 Vigilância de base laboratorial da tuberculose em Portugal

### 3.2.1 Casos notificados ao SVIG-TB com confirmação laboratorial no INSA, 2008-2012

De acordo com o último relatório do PNT de 2012, o número de casos de TB com perfil de suscetibilidade aos antibióticos conhecido tem vindo a diminuir, sendo cada vez mais frequente os doentes iniciarem tratamento apenas com base em critérios clínicos e radiológicos (29).

Neste contexto, e tendo sempre presente que o INSA não é o único laboratório a nível nacional a realizar o isolamento de *M. tuberculosis* e respetivo TSA, verificou-se que a proporção de casos confirmados laboratorialmente no INSA tem diminuído entre 2008 e 2012, relativamente ao número de casos notificados ao SVIG-TB (Tabela 1; Figura 7).

Sem deixar de ressaltar a possibilidade da confirmação laboratorial dos casos de TB estar a ser dirigida para outras Instituições, nomeadamente para os serviços hospitalares de patologia clínica, esta constatação, reflete, por si só, a necessidade de se identificarem as verdadeiras causas da diminuição da cobertura do TSA a nível nacional (86,6% para a coorte de 2010 e 84,25% para a coorte de 2011, de acordo com os dados do PNT) (29), bem como a importância de se reativar a rede laboratorial de Vigilância da TB em Portugal (VigLab-Tb).

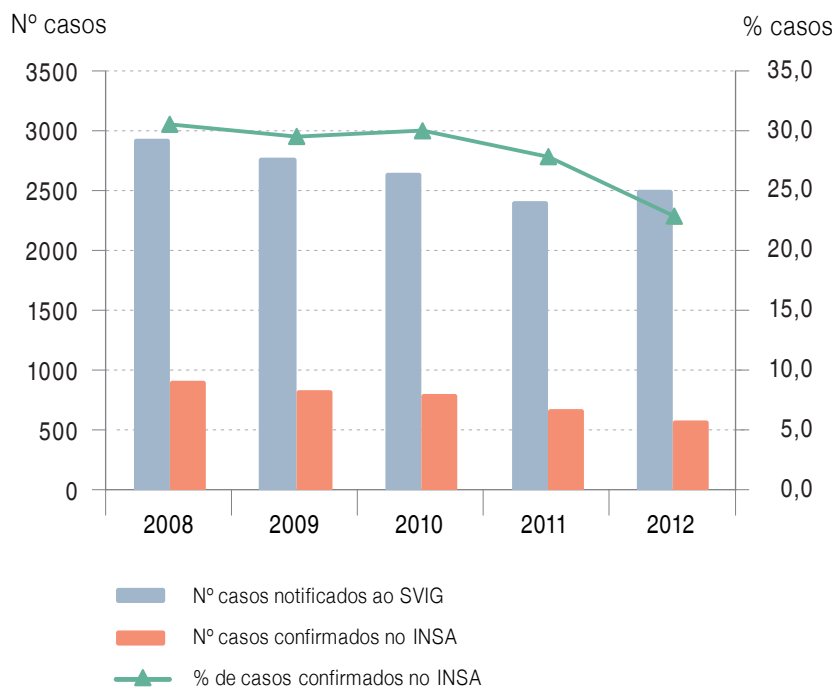
### 3.2.2 Casos de TB-MR notificados ao SVIG e com confirmação laboratorial, 2008-2012

Verifica-se que a confirmação de multirresistência nos laboratórios hospitalares tem vindo a decrescer e que, contrariamente, esta confirmação no INSA tem vindo a aumentar (Tabela 2, Figura 8).



**Tabela 1** – Número de casos notificados ao sistema de vigilância SVIG-TB, número de casos confirmados no INSA e respetiva proporção, por ano de isolamento.

Ano	Nº casos notificados ao SVIG (Nº)	Casos confirmados no INSA (Nº/%)
2008	2916	893 (30,6)
2009	2756	816 (29,6)
2010	2626	790 (30,1)
2011	2388	667 (27,9)
2012	2480	570 (23,0)

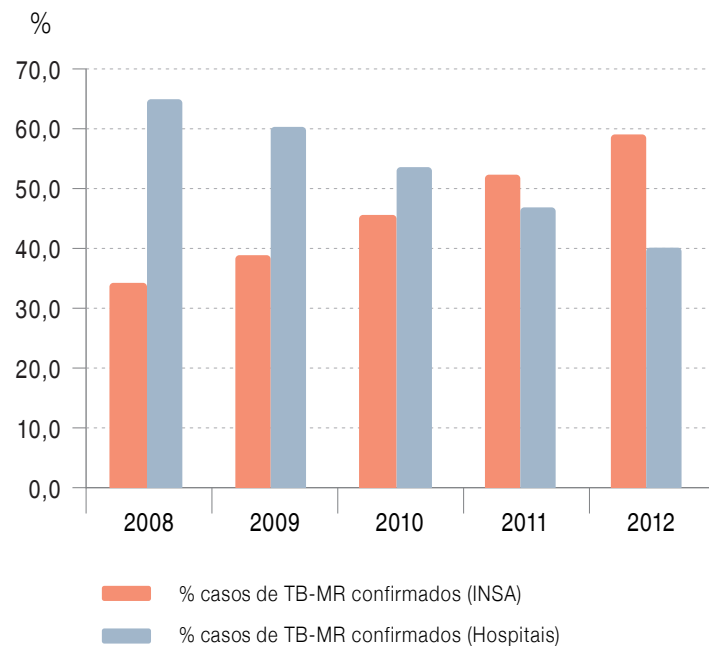


**Figura 7** – Distribuição dos casos de TB notificados ao SVIG-TB e dos casos de TB com confirmação laboratorial realizada no INSA e respetiva proporção, entre 2008 e 2012.



**Tabela 2** – Número total de casos de TB-MR com confirmação laboratorial com indicação do laboratório responsável pelo diagnóstico (INSA ou hospital), registados entre 2008 e 2012.

Ano	Casos prevalentes de TB-MR com confirmação laboratorial		
	Casos confirmados no INSA (Nº/%)	Casos confirmados em hospital (Nº/%)	Nº total de casos
2008	24 (34,8)	45 (65,2)	69
2009	22 (39,3)	34 (60,7)	56
2010	23 (46,0)	27 (54,0)	50
2011	29 (52,7)	26 (47,3)	55
2012	38 (59,4)	26 (40,6)	64



**Figura 8** – Proporção de casos de TB-MR confirmados por laboratório responsável pelo diagnóstico (INSA ou hospital), registados entre 2008 e 2012.



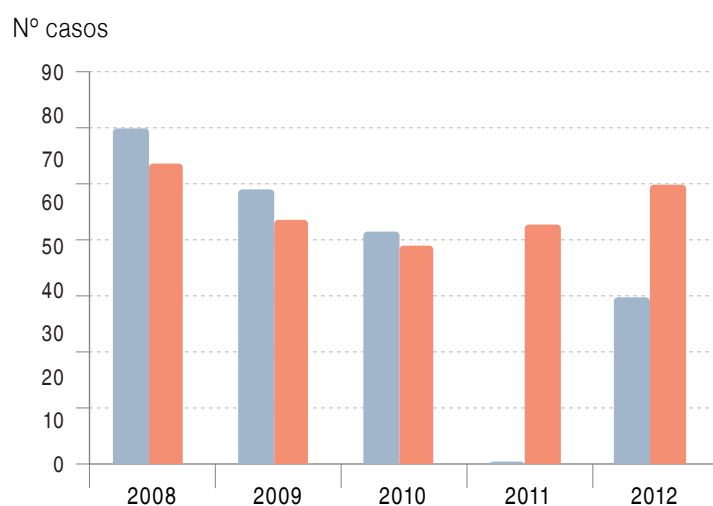
Dado que a realização de TSA de 2ª linha é apenas efetuado no INSA, no cumprimento da circular normativa nº 1/DT de 11/01/2007 da DGS, esperar-se-ia que o número de casos de TB-MR notificados ao SVIG correspondesse ao número de casos com confirmação laboratorial. Contudo, verifica-se que estas notificações são divergentes.

De acordo com a Tabela 3 e Figura 9, verifica-se que o número de casos de TB-MR notificados ao SVIG é quase sempre superior ao número de casos confirmados, com estirpes enviadas ao INSA para TSA de 2ª linha. Este facto indicia que nem todos os multirresistentes têm o perfil de suscetibilidade aos antibacilares de 2ª linha estudado.

**Tabela 3** – Número de casos de TB-MR notificados ao SVIG-TB e número de casos de TB-MR confirmados, enviados ao INSA para TSA de 2ª linha, por ano de isolamento.

Ano	Nº casos prevalentes TB-MR (SVIG)	Nº casos de TB-MR confirmados
2008	77	69
2009	63	56
2010	53	50
2011	-	55
2012	38	64

Nota: não há dados de prevalência em 2011



Nota: não há dados de prevalência em 2011

■ Nº casos prevalentes TB-MR (SVIG)      ■ Nº casos de TB-MR confirmados

**Figura 9** – Número de casos de TB-MR (casos novos e tratamentos) notificados ao SVIG-TB e número de casos de TB-MR confirmados, com resultado de TSA de 2ª linha (realizados no INSA), registados entre 2008 e 2012.



Podemos verificar então, que embora o número de notificações ao SVIG tenha vindo a decrescer, o número casos (novos e retratamentos) com confirmação laboratorial, e enviados ao INSA para TSA de 2ª linha, tem vindo a aumentar desde 2010. Em 2012, o facto desta diferença ser tão acentuada e o número de casos notificados ao SVIG ser inferior aos casos com confirmação laboratorial pode dever-se a atrasos na notificação clínica.

### 3.2.3 Padrão de suscetibilidade aos antibióticos de 1ª linha entre 2008 e 2012

Os dados analisados no presente relatório correspondem ao estudo de amostras clínicas e/ou es-

tirpes isoladas nos laboratórios de tuberculose do INSA em Lisboa\* e no Porto, no período entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2012.

Neste período foram estudados no INSA os perfis de suscetibilidade à estreptomicina (SM), isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA) de 3736 estirpes, correspondendo a 28,4% (3736/13166) do total de casos notificados ao SVIG-TB no mesmo período de tempo. A monorresistência mais frequente foi à SM (variou entre 5,8% e 7,2%) e a resistência simultânea à INH e RIF (i.e multirresistência) variou entre 2,5% e 5,0% (Tabela 4).

**Tabela 4** – Perfis de suscetibilidade aos fármacos de 1ª linha das estirpes de *M. tuberculosis* isoladas no INSA entre 2008 e 2012.

Ano	Total de TSA realizados no INSA (Nº)	Sensibilidade simultânea aos 5 fármacos (Nº/%)	Monorresistência INH (Nº/%)	Monorresistência RIF (Nº/%)	Monorresistência SM (Nº/%)	Polirresistência (INH+SM) (Nº/%)	Multirresistência (Nº/%)
2008	894	745 (83,3)	25 (2,8)	2 (0,2)	53 (5,9)	24 (2,7)	45 (5,0)
2009	815	687 (84,3)	20 (2,5)	1 (0,1)	59 (7,2)	23 (2,8)	25 (3,1)
2010	790	684 (86,6)	13 (1,6)	0	57 (7,2)	13 (1,6)	23 (2,9)
2011	667	566 (84,9)	16 (2,4)	0	41 (6,1)	21 (3,1)	23 (3,4)
2012	570	494 (86,7)	12 (2,1)	0	33 (5,8)	17 (3,0)	14 (2,5)

\* Entre janeiro de 2008 e setembro de 2012, o diagnóstico na região de Lisboa foi efetuado no laboratório de Saúde Pública da ARS LVT. Em outubro de 2012 concretizou-se a fusão do referido laboratório no INSA, por Portaria nº 279/2012 publicada em Diário da República a 14 de setembro de 2012.



Observa-se uma tendência crescente da sensibilidade simultânea aos cinco fármacos de 1ª linha (Figura 10). Contrariamente, não se observa uma tendência consistente relativamente a nenhum tipo de resistência (Figura 11). Tal facto pode dever-se

ao pequeno número de TSA realizados e ao elevado número de estirpes que, como já foi referido anteriormente (Figura 7), não são estudadas sob o ponto de vista laboratorial.

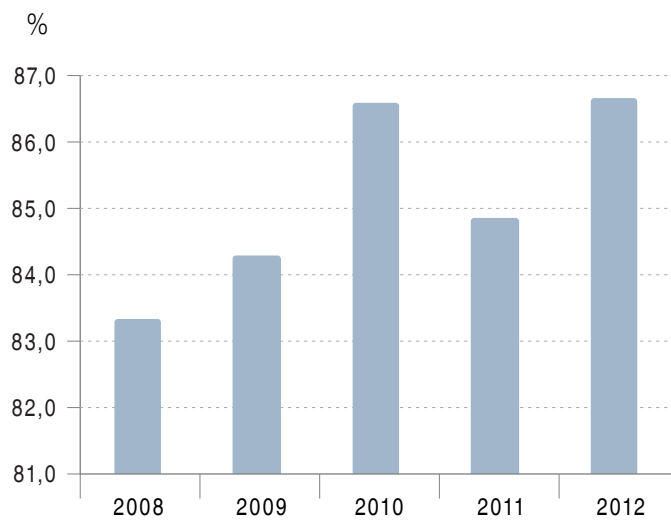


Figura 10 – Proporção de estirpes de *M. tuberculosis* sensíveis aos cinco fármacos de 1ª linha, isoladas no INSA entre 2008 e 2012.

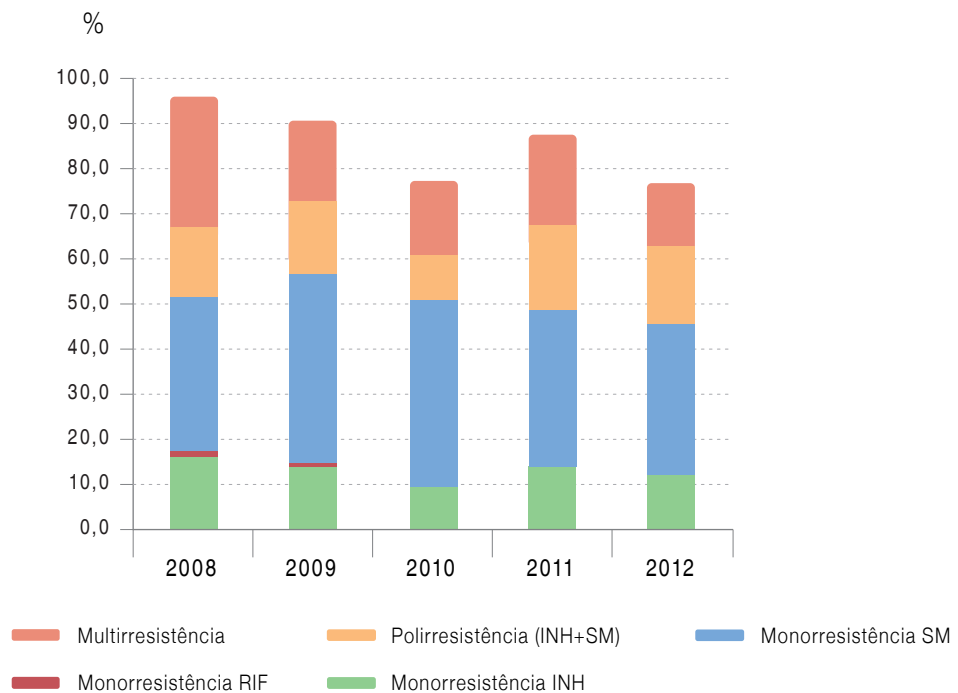


Figura 11 – Perfis de resistências das estirpes de *M. tuberculosis* isoladas no INSA entre 2008 e 2012.



### 3.3 Epidemiologia molecular dos casos de TB multirresistente diagnosticados entre 2008-2011

Com o objetivo de se detetar e seguir a cadeia de transmissão de *M. tuberculosis* multirresistente, foram genotipadas 105 estirpes de TB-MR (105/294) enviadas ao INSA entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2011, usando a técnica de MIRU-VNTR (*Mycobacterial Interspersed Repetitive Units – Variable Number Tandem Repeats*) (Figura 12).

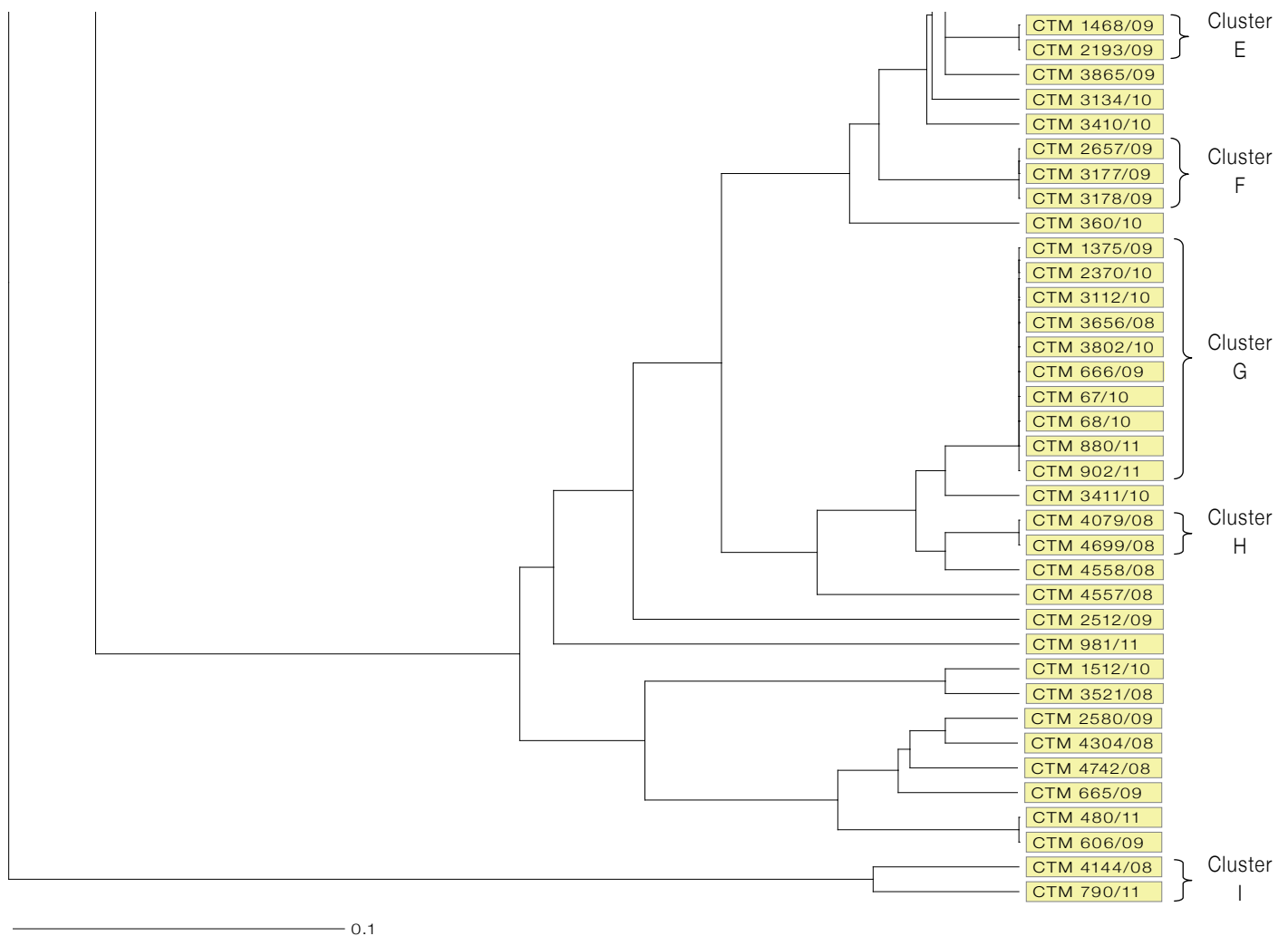
Assumindo-se que estirpes de *M. tuberculosis* de diferentes doentes que apresentam igual padrão genotípico são integradas no mesmo *cluster* molecular, foram identificados 9 *clusters* moleculares, cujo tamanho variou entre 2 e 35 doentes.

Embora não tenhamos acesso a informação epidemiológica, que nos permitiria relacionar com a informação molecular e tirar conclusões sobre a ocorrência de possíveis fenómenos de transmissão ativa, olhando para o *cluster* molecular maior, que agrupa 33% de todas as estirpes, verificamos que as estirpes que ele contém se isolaram em todos os anos do período em estudo, o que pode significar que, mesmo havendo uma probabilidade forte de ocorrência de transmissão, a estirpe responsável por este fenómeno deve ser endémica e mais infecciosa.



0.1

continua →



**Figura 12** – Dendrograma do total das estirpes multirresistentes genotipadas no INSA entre 2008 e 2011.

A existência de *clusters* pode traduzir fenómenos de transmissão. A proporção de estirpes associadas em *cluster*, relativamente ao total de estirpes caracterizadas numa determinada população ou período de tempo, define-se por taxa de agrupamento. Esta taxa quando analisada anualmente é maior e contém *clusters* mais pequenos (menos estirpes genotipicamente idênticas em cada *cluster*) do que a mesma taxa quando analisada no período alargado, de 2008 a 2011 (Tabela 5) (Anexo 3 – dendrogramas). Se olharmos para os

dados anuais podemos suspeitar de transmissão recente entre contactos próximos, devido à existência de *clusters* com duas a três estirpes associadas. A análise do conjunto de dados no período de quatro anos (Figura 12) permite não só verificar o referido fenómeno de transmissão entre contactos, mas também compreender a presença de estirpes endémicas que se associam em *clusters* maiores, contendo estirpes isoladas em todos os anos do período estudado.



**Tabela 5** – Número total de estirpes multirresistentes genotipadas e respetivo número de *clusters* e taxa de agrupamento.

Ano	Nº de estirpes genotipadas	Nº de <i>clusters</i>	Taxa de agrupamento das estirpes (%)
2008	24	2	41,7
2009	39	5	41,0
2010	30	3	60,0
2011	12	2	41,7

Tratando-se esta de uma análise retrospectiva de dados de tipagem molecular de estirpes multirresistentes de *M. tuberculosis*, e sendo escassa a informação epidemiológica de que dispomos sobre os doentes a que as mesmas pertencem, considera-se que os resultados deste estudo são apenas descritivos sobre os genótipos das estirpes circulantes em Portugal e dos *clusters* em que eles se associam. Estes dados, ainda que descritivos, demonstram a importância da tipagem molecular como ferramenta essencial para a Saúde Pública no controlo e nos estudos de transmissão recente da tuberculose, para além da sua já conhecida importância nos estudos de filogenia.

O INSA, em colaboração com as entidades competentes, está apto a contribuir para uma vigilância em tempo real, que possibilite a identificação rápida de casos de transmissão, de forma a poderem ser tomadas as devidas medidas de intervenção em Saúde Pública no que diz respeito

a tratamentos adequados e rastreios de contactos. Para esse efeito e, tal como já foi referido no presente relatório, em março deste ano foi relançado o VigLab – TB que, numa primeira fase, pretende fazer a caracterização molecular não só de todas as estirpes isoladas de doentes com TB-MR de todo o país, mas também de todas as estirpes isoladas dos doentes com tuberculose na região de Lisboa e Vale do Tejo. Deste modo, vai passar a fazer-se notificação laboratorial, ao Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente (CRNTMR) da DGS, quer dos perfis de suscetibilidade aos antibióticos de 2ª linha, quer dos respetivos resultados de caracterização molecular. A centralização da informação dos genótipos de *M. tuberculosis* multirresistentes irá permitir uma rápida interpretação dos dados fornecidos em tempo real pelo laboratório e, eventualmente, tirar conclusões e tomar decisões atempadas sobre a possível transmissão recente dos casos de TBMR envolvidos.



### 3.4 Conclusões

Embora se continue a verificar a tendência decrescente do número de casos incidentes de TB em Portugal, o problema da TB-MR continua a ser uma realidade preocupante.

Dados provisórios do PNT indicam que a taxa de incidência de TB observada em Portugal em 2012 (21,6/100 000 habitantes) é superior à média da incidência reportada na UE/EEA que é de 14/100 000 habitantes.

De acordo com o último relatório do PNT (29), em 2012 foram notificados 1358 casos com os resultados de TSA de 1ª linha (570 estirpes, 42%, foram estudadas no INSA). Conclui-se assim que, do total de 2480 casos notificados, 45% foram tratados com base nos critérios clínicos e radiológicos.

A elevada percentagem de casos tratados apenas com base nos critérios clínico e radiológicos dever-se-á fundamentalmente a dois fatores: 1) à não realização de TSA após isolamento de *M. tuberculosis*, o que contraria profundamente o que está disposto na Circular Normativa 9/DT de 29/05/2000 da DGS, que determina a realização de TSA em todos os isolados; 2) à não prescrição do diagnóstico laboratorial por parte dos clínicos.

De facto, podemos verificar que, embora o número de casos de TB notificados tenha aumentado em 2012 (Figura 7), o número de casos de TB confirmados no INSA e com resultado de TSA tem vindo a diminuir, sobretudo a partir de 2010. Este dado pode refletir não só que os TSA estão a ser realizados em laboratórios hos-

pitalares mas também, hipótese mais preocupante, pode indiciar uma diminuição do número de confirmações laboratoriais dos casos clinicamente suspeitos e, conseqüentemente, o início de tratamento sem considerar os aspetos fenotípicos da estirpe em causa. Tendo em conta que só o conhecimento dos resultados do TSA das estirpes de *M. tuberculosis* permite adequar os esquemas terapêuticos, prevenindo assim a ocorrência de resistências e melhorando os resultados do tratamento, e que, de acordo com a circular normativa nº 9/DT de 29/05/2000 da DGS, deve ser feito TSA de 1ª linha a todas as estirpes de *M. tuberculosis* com isolamento em cultura, importa atuar urgentemente no sentido de aumentar o diagnóstico laboratorial da TB.

Relativamente ao estudo da multirresistência, constata-se que a confirmação nos laboratórios hospitalares tem vindo a diminuir (Tabela 2, Figura 8) e no INSA tem vindo a aumentar. Estará o diagnóstico de tuberculose a ser feito maioritariamente em ambulatório? Verifica-se também que, em 2012, houve menos casos de TB-MR notificados ao SVIG, podendo indiciar atrasos na notificação clínica (Tabela 3, Figura 9).

No cumprimento da sua missão de observação da saúde e vigilância epidemiológica, o INSA, que tem responsabilidades na avaliação da execução e resultados, das políticas do Plano Nacional de Saúde e programas de saúde do Ministério da Saúde, deverá e pretende contribuir para o melhor cumprimento dos indicadores de gestão de caso definidas pela OMS (21,22), em particular no que diz respeito à confirmação de caso por cultura e realização de TSA.



Neste sentido, entendeu-se que o relançamento do sistema de vigilância de base laboratorial da tuberculose (VigLab-TB) contribuirá para reforçar o PNT e otimizar as políticas de saúde. Com a genotipagem das estirpes, o VigLab TB permitirá dar a conhecer os *clusters* endémicos e não endémicos presentes na população e, conseqüentemente, o entendimento das cadeias de transmissão da doença. A vigilância molecular efetuada de forma sistemática possibilita a identificação em tempo real da existência de potenciais surtos, o que permitirá acionar atempadamente as medidas de controlo adequadas.

4

# Circulares Normativas/Informativas

---



## 4.1 Circulares normativas

**Circular Normativa nº 12/DSCS/PNT de 17/07/2008.** Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. No âmbito do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose e de acordo com o objectivo programático de controlo da Tuberculose Multirresistente, a Direcção-Geral da Saúde decide emitir como orientação normativa que: seja requisitado o teste de detecção molecular de multirresistência directamente na amostra clínica, sempre que se suspeite de tuberculose multirresistente.

**Circular Normativa nº 19/DSCS/PNT de 17/10/2007.** Rastreio de infecção VIH nos doentes com tuberculose. No âmbito do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, a Direcção-Geral da Saúde determina que o rastreio de infecção por vírus de imunodeficiência humana (VIH) deve ser efectuado em todos os doentes com o diagnóstico de tuberculose (TB).

**Circular Normativa nº 1/DT de 11/01/2007.** Testes de Sensibilidade aos Antituberculosos de 2ª Linha. Com base no pressuposto de que todas as estirpes de *Mt complex* devem ser testadas relativamente aos antituberculosos de 1ª Linha conforme o estipulado na Circular Normativa Nº 9/DT de 29.05.2000, a Direcção-Geral da Saúde, de acordo com o parecer de peritos, determina: Todas as estirpes de *Mt complex* cujo TSA de 1ª Linha tenha revelado resistência à Isoniazida (H) e à Rifampicina (R) em simultâneo, qualquer que seja o padrão de sensibilidade aos outros antibióticos,

devem ser testadas para um espectro mínimo de antituberculosos de 2ª Linha.

**Circular Normativa nº 6/DT de 13/03/2001.** Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB) – substituição da aplicação informática e suporte do registo clínico dos casos. A evolução dos critérios de monitorização da TB e dos problemas emergentes associados, e a compatibilização do sistema informático com o ano 2000 motivaram a revisão do sistema de informação. Para substituir a aplicação informática anterior foi criada a aplicação informática SVIG-TB.

**Circular Normativa nº 8/DT de 29/05/2000.** Sistema de informação intrínseco ao Programa de Tuberculose – Registo dos casos e monitorização dos resultados. O objectivo deste documento é normalizar critérios a aplicar a nível nacional, respeitante à classificação dos casos de tuberculose para efeito de registo, de notificação e monitorização dos resultados.

**Circular Normativa 9/DT de 29/05/2000.** Resistência aos antibióticos em tuberculose. A DGS estabelece que devem ser solicitados e efectuados testes de sensibilidade aos antibióticos de primeira linha a todos os casos com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis complex*, classificados como novos e retratamentos (recidivas, insucessos terapêuticos, interrupção do tratamento e crónicos).



## 4.2 Circulares informativas

### **Circular Informativa nº 12/PNT de 06/05/2011.**

Posição da Direção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente. *Os serviços de saúde devem promover a continuidade do uso dos testes IGRA como ferramenta da maior relevância para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente (ITBL).*

### **Orientação nº 013/2010 de 07/12/2010.**

Vigilância da tuberculose zoonótica por *Mycobacterium bovis* em seres humanos. *Todos os isolados pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* que apresentem resistência à pirazinamida deverão ser sujeitos a diferenciação de subespécie para identificação e notificação dos casos humanos de tuberculose por *Mycobacterium bovis*.*

### **Circular Informativa nº 04/PNT de 11/02/2010.**

Tuberculose Latente: Projecto de expansão dos testes IGRA. *O objectivo geral do projecto é sen-*

*sibilizar os profissionais para o incremento do tratamento preventivo da tuberculose baseado nas melhores condições de validade do diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente.*

### **Circular Informativa nº 14/DT de 05/06/2007.**

Centro de Referência para Tuberculose Multiresistente (CRTMR). *A criação do CRTMR enquadra-se na Resolução EB 120.R3 do Conselho Executivo da OMS “Tuberculosis control progress and long-term planning” de 26 de Janeiro de 2007 e insere-se no plano de acção a curto prazo do Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Tem como objectivos gerais, a redução da prevalência da TB-MR e a prevenção da sua transmissão.*

### **Circular Informativa nº 6/DT de 23/02/2007.**

Utilização dos testes de Interferão-Gama para o diagnóstico da tuberculose latente e activa, na prática clínica.

4

# Anexos

---



## 1 Planos de ação e objetivos do milénio para a UE

Em setembro de 2000, os chefes de Estado e de Governo de 189 países, incluindo Portugal, reuniram-se nas Nações Unidas (NU) e aprovaram a Declaração do Milénio. De forma a avaliar o cumprimento daquele compromisso, estabeleceram 8 Objetivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM), a serem atingidos até 2015 (19,20):

1. Erradicar a pobreza extrema e a fome;
2. Alcançar a educação primária universal;
3. Promover a igualdade do género e a autonomia da mulher;
4. Reduzir a mortalidade infantil;
5. Melhorar a saúde materna;
6. Combater o VIH/SIDA, a malária e outras doenças;
7. Assegurar a sustentabilidade ambiental;
8. Desenvolver uma parceria global para o desenvolvimento;

Embora a prevalência da TB esteja a diminuir na maioria das regiões, esta doença continua a ser segunda principal causa de morte, logo a seguir ao VIH. O controlo da epidemia da TB insere-se no 6º ODM.

A Parceria STOP TB alinha-se com os ODM para reduzir a TB até 2015, tendo como objetivos específicos (21):

- ▶ Alcançar o acesso universal aos cuidados de alta qualidade para todas as pessoas com TB;
- ▶ Reduzir o sofrimento humano e a carga socioeconómica associadas à doença;
- ▶ Proteger as populações vulneráveis da TB, TB/VIH e TB-MR;

- ▶ Apoiar o desenvolvimento de novas ferramentas e permitir a sua utilização atempada e eficaz;
- ▶ Proteger e promover os direitos humanos aos cuidados de TB, prevenção e controle.

Os alvos deste programa são (21):

- ▶ Atingir o 6º ODM, meta 8, que é “Deter e começar a inverter a incidência da TB em 2015”;
- ▶ Até 2015, reduzir a prevalência e as mortes por TB em 50%, em comparação com 1990;
- ▶ Em 2050, eliminar a TB como um problema de Saúde Pública.

Por forma a alcançar os ODM, a OMS está a trabalhar no combate à TB através da Estratégia Stop TB. Os componentes desta estratégia de seis pontos procuram:

1. Expandir e aperfeiçoar a estratégia da DOTS de elevada qualidade
  - ▶ Garantir o compromisso político com financiamento adequado e sustentável;
  - ▶ Garantir a deteção precoce de casos e diagnóstico bacteriológico de qualidade;
  - ▶ Fornecer tratamento padronizado com supervisão e apoio aos doentes;
  - ▶ Garantir o fornecimento de medicamentos e administração eficazes;
  - ▶ Monitorizar e avaliar tanto o desempenho como o impacto da estratégia DOTS.
2. Lidar com a TB/VIH, TB-MR e as necessidades das populações pobres e vulneráveis
  - ▶ Intensificar as atividades de colaboração TB/VIH;
  - ▶ Intensificar a prevenção e tratamento da TB-MR;
  - ▶ Atender às necessidades dos contactos de TB e das populações pobres e vulneráveis.



### 3. Contribuir para o fortalecimento do sistema de saúde baseado nos cuidados de saúde primários

- ▶ Ajudar a melhorar as políticas de saúde, desenvolvimento de recursos humanos, financiamento, suprimentos, prestação de serviços e informações;
- ▶ Fortalecer o controlo da infeção nos serviços de saúde, outros locais de aglomeração e nas famílias;
- ▶ Atualizar as redes laboratoriais e implementar a Abordagem Prática para a Saúde Pulmonar;
- ▶ Adaptar abordagens bem-sucedidas de outras áreas e setores e promover a ação sobre os determinantes sociais da saúde.

### 4. Envolver todos os prestadores de cuidados de saúde

- ▶ Envolver todos os prestadores públicos, voluntários, empresas e particulares através de abordagens Público-Privada;
- ▶ Promover a utilização das Normas internacionais para o cuidado da TB.

### 5. Contar com o apoio das pessoas com TB e as comunidades através de parcerias

- ▶ Defesa de causas, comunicação e mobilização social;
- ▶ Promover a participação da comunidade nos cuidados de TB, prevenção e promoção da saúde;
- ▶ Promover os Direitos do Doente com TB.

### 6. Permitir e promover a investigação

- ▶ Realizar pesquisa operacional baseada nos programas de controlo da TB;
- ▶ Defender e participar em pesquisas para o desenvolvimento de novos meios de diagnóstico, medicamentos e vacinas.

Em 2011, cerca de 8,7 milhões de pessoas adoeceram com TB, incluindo 1,1 milhões de casos de indivíduos com VIH. O número estimado de indivíduos que adoeceram com TB a cada ano está a diminuir lentamente (2,2% por ano entre 2010 e 2011), o que significa que o mundo está no caminho certo para atingir o ODM em reduzir a propagação da TB até 2015 (21).

Embora durante o ano de 2011, cerca de 1,4 milhões de pessoas tenham morrido de TB, a taxa de mortalidade por TB caiu 41% entre 1990 e 2011 e o mundo, à exceção de África, está a caminho de alcançar a meta global de reduzir em 50% até 2015 (21).

De acordo com o Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose na Europa 2013, produzido pelo ECDC (*European Centre for Disease Control and Prevention*) e pela OMS da região Europeia, o ODM que tinha como alvo travar a prevalência e mortalidade associadas à TB e reverter a incidência, foi parcialmente atingido em 2011. A incidência de TB nesta Região caiu a uma taxa de cerca de 5% por ano entre 2000 e 2011. No entanto, como a prevalência de TB foi estimada em 56 casos por 100 000 habitantes e mortalidade por TB foi de 4,9 mortes por 100 000 habitantes, de acordo com o relatório, não será possível atingir a meta de redução de 50% até 2015 (22).



## 2 Perfis de susceptibilidade e resistência das estirpes de *M. tuberculosis* isoladas no INSA entre 2008 e 2012

**Tabela 1** – Perfis de suscetibilidade e de resistência das 894 estirpes de *M. tuberculosis* isoladas nos laboratórios do INSA em 2008.

Variável	Categoria	n	%
Sensível aos 5 fármacos		745	79,9
Monorresistência	INH	25	2,6
	RIF	2	0,2
	SM	53	6,7
Polirresistência	INH+SM	24	2,3
Multirresistência		45	8,3

**Tabela 2** – Perfis de suscetibilidade e de resistência das 815 estirpes de *M. tuberculosis* isoladas nos laboratórios do INSA em 2009.

Variável	Categoria	n	%
Sensível aos 5 fármacos		687	82,9
Monorresistência	INH	20	1,9
	SM	59	7,3
Polirresistência	INH+SM	23	1,9
	INH+SM+PZA	1	0,1
Multirresistência		25	5,9

**Tabela 3** – Perfis de suscetibilidade e de resistência das 790 estirpes de *M. tuberculosis* isoladas nos laboratórios do INSA em 2010.

Variável	Categoria	n	%
Sensível aos 5 fármacos		684	84,3
Monorresistência	INH	13	1,7
	SM	57	6,1
Polirresistência	INH+SM	13	1,2
Multirresistência		23	6,6



**Tabela 4** – Perfis de suscetibilidade e de resistência das 667 estirpes de *M. tuberculosis* isoladas nos laboratórios do INSA em 2011.

Variável	Categoria	n	%
Sensível aos 5 fármacos		566	84,1
Monorresistência	INH	16	2,3
	PZA	1	0,2
	SM	41	4,2
Polirresistência	INH+SM	21	1,5
Multirresistência		23	7,7

**Tabela 5** – Perfis de suscetibilidade e de resistência das 570 estirpes de *M. tuberculosis* isolados nos laboratórios do INSA em 2012.

Variável	Categoria	n	%
Sensível aos 5 fármacos		494	88,4
Monorresistência	INH	12	2,1
	SM	33	5,3
Polirresistência	INH+SM	17	2,1
	INH+PZA	1	0,2
Multirresistência		14	1,9



### 3 Dendrogramas das estirpes multirresistentes genotipadas entre 2008 e 2011

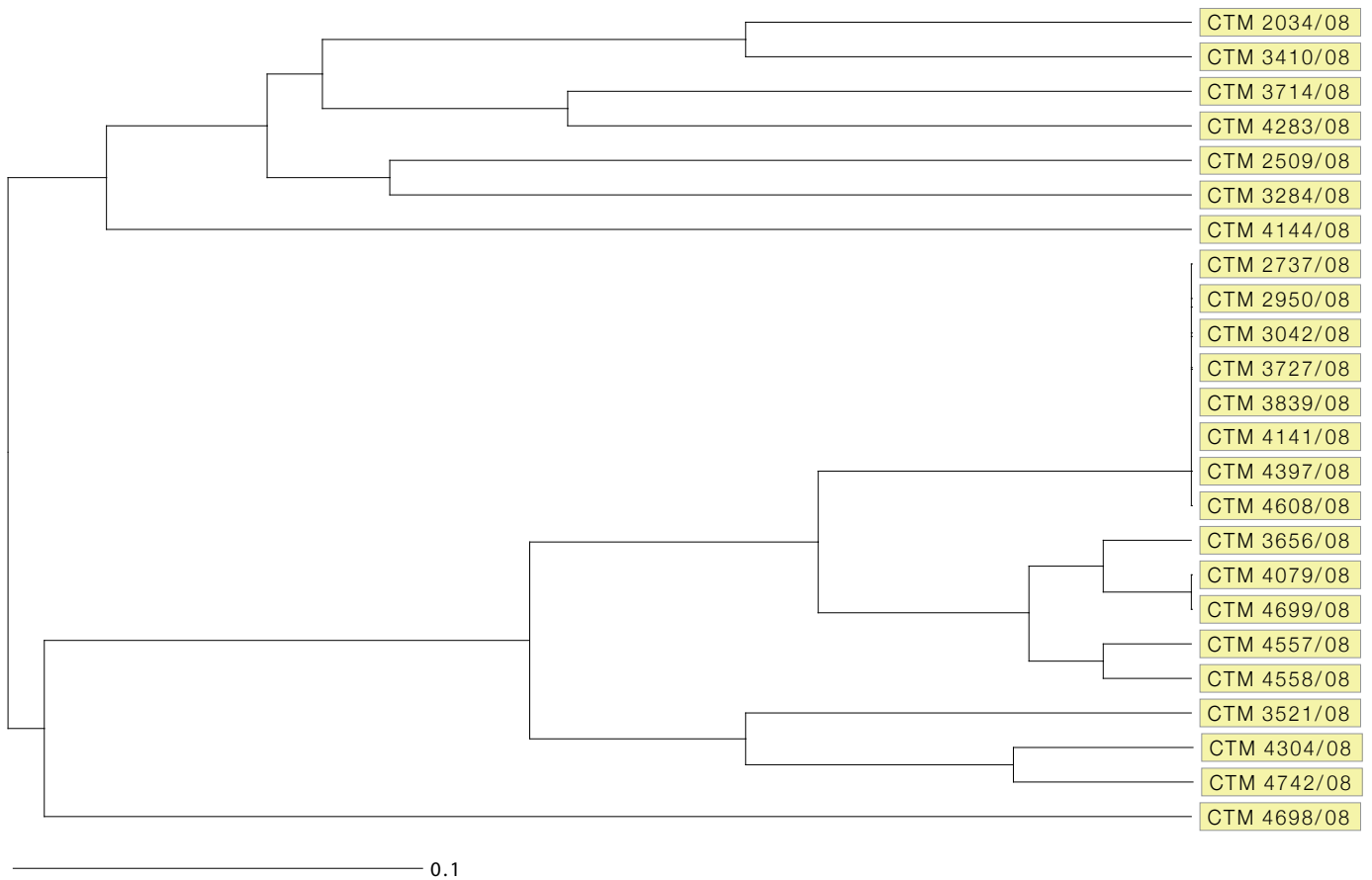


Figura 1 – Dendrograma das estirpes multirresistentes genotipadas em 2008.

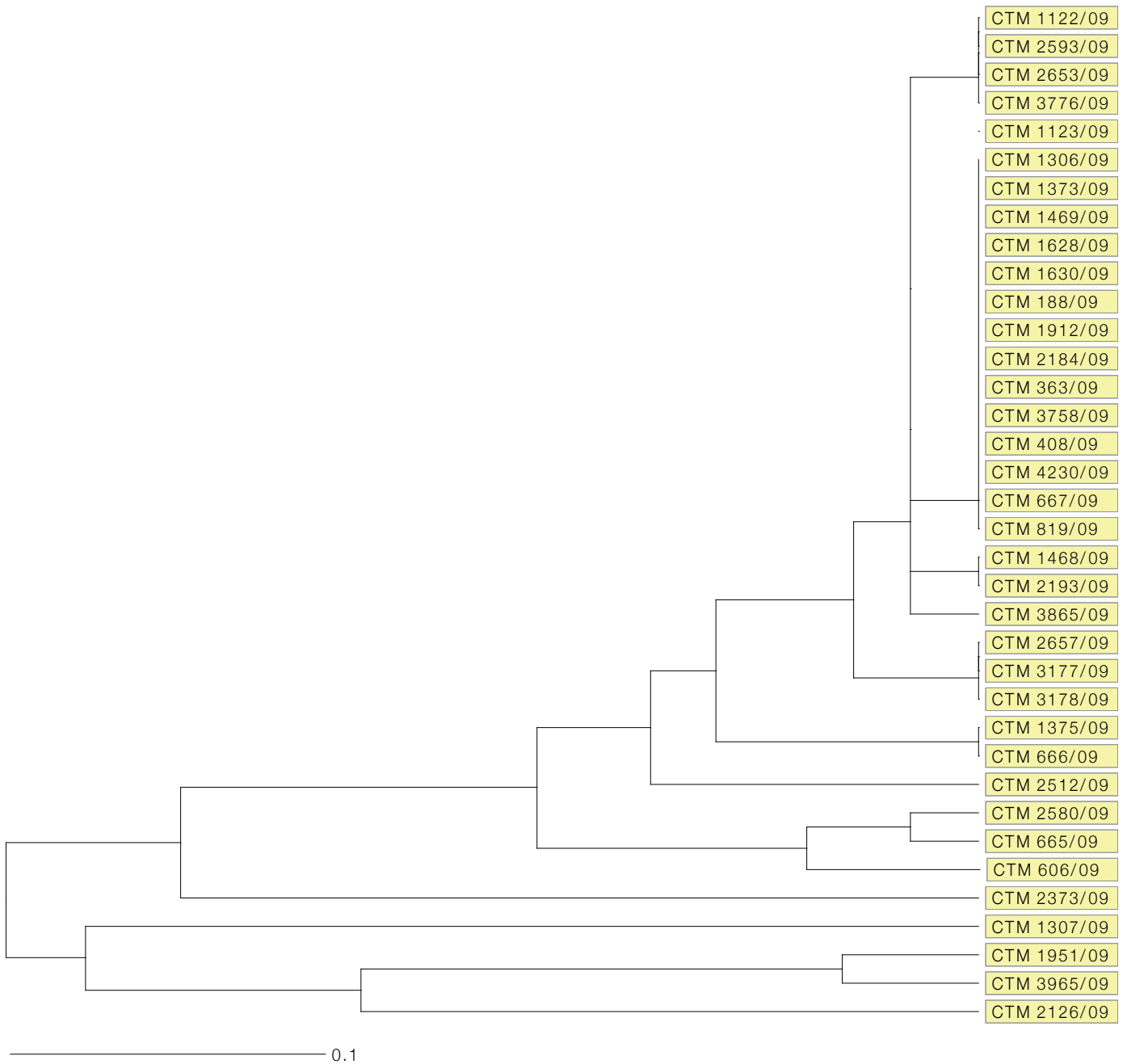
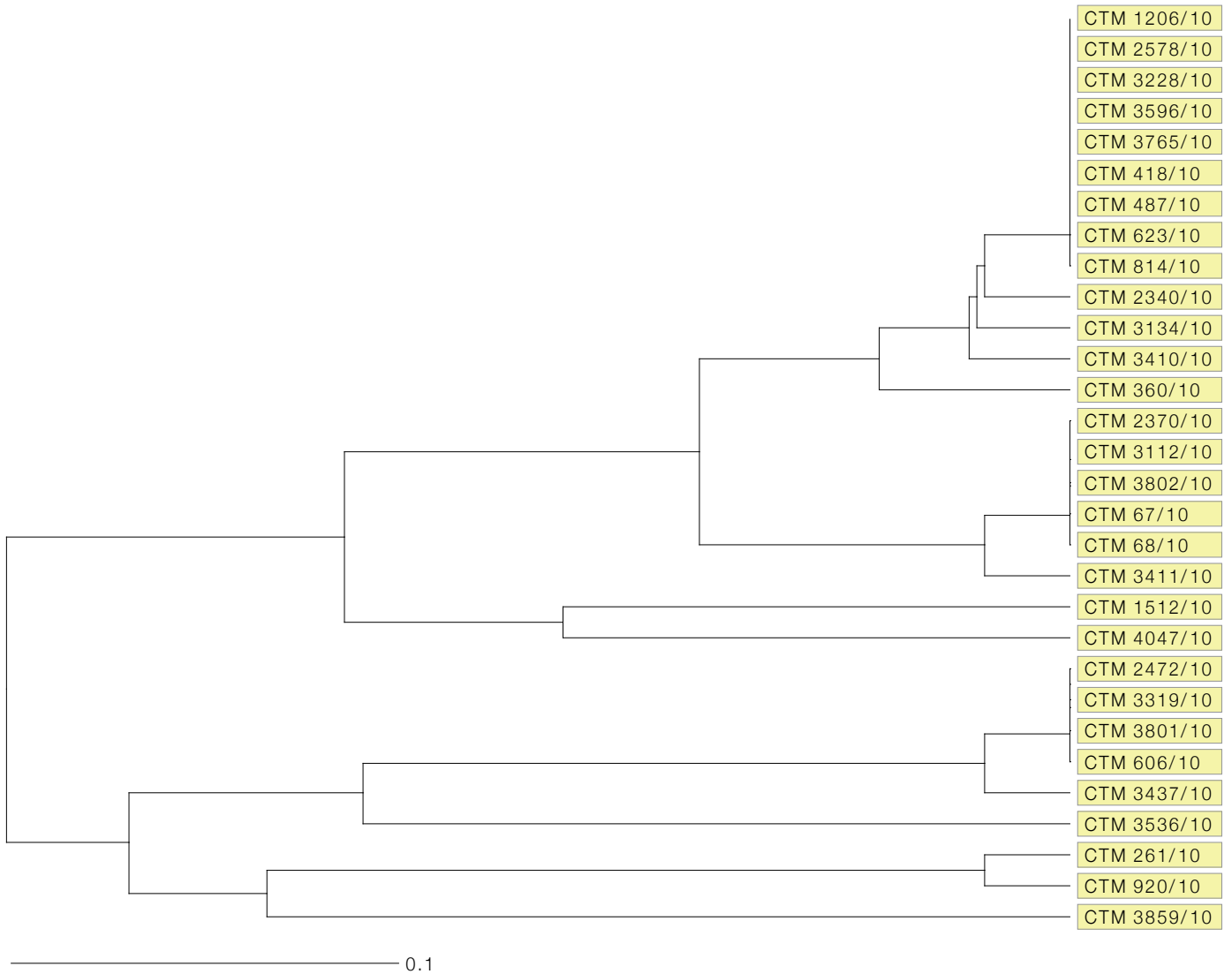
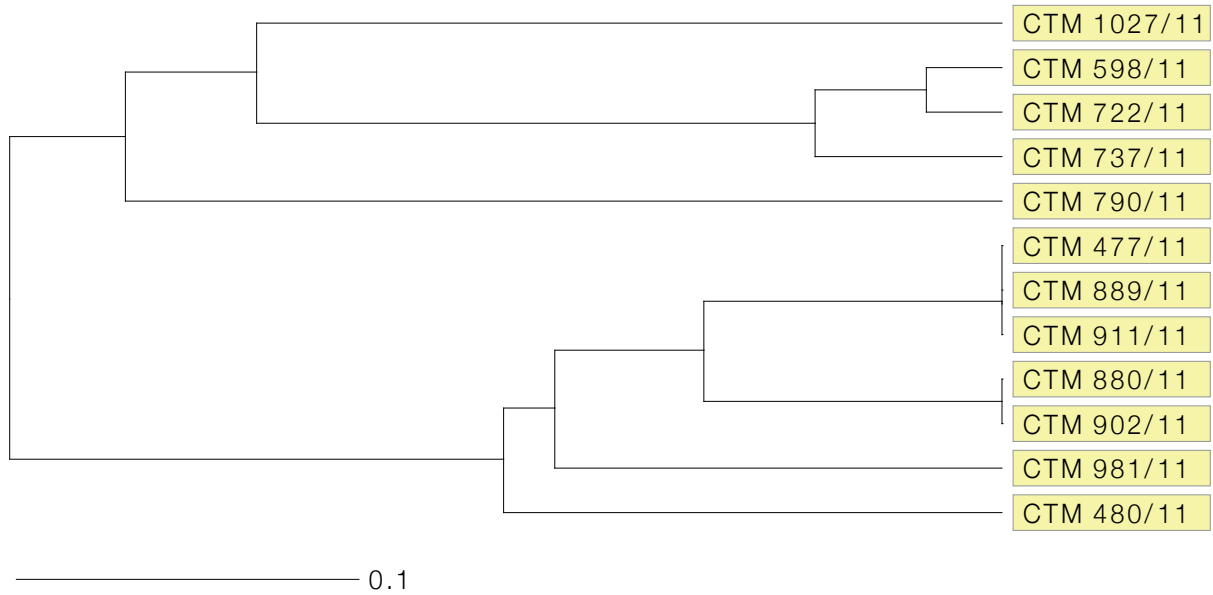


Figura 2 – Dendrograma das estirpes multirresistentes genotipadas em 2009.



**Figura 3** – Dendrograma das estirpes multirresistentes genotipadas em 2010.



**Figura 4** – Dendrograma das estirpes multirresistentes genotipadas em 2011.



## 4 Definição de caso de tuberculose

De acordo com a decisão da comissão de 28 de abril de 2008 que altera a Decisão 2002/253/CE que estabelece definições de casos para a notificação de doenças transmissíveis à rede comunitária ao abrigo da Decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho foram estabelecidos os seguintes critérios para definição de caso de TB:

### Critérios clínicos

Pessoa que preenche os dois critérios seguintes:

- sinais, sintomas e/ou imagens radiológicas compatíveis com tuberculose ativa, qualquer que seja a sua localização

**e**

- decisão tomada por um médico de administrar ao doente um ciclo completo de terapia antituberculose **OU** resultados anatomopatológicos necrópsicos compatíveis com TB ativa que exigisse a administração de tratamento, caso o diagnóstico tivesse sido feito em vida.

### Critérios epidemiológicos

#### Classificação do caso:

- Caso possível:** Pessoa que preenche os critérios clínicos.
- Caso provável:** Pessoa que preenche os critérios clínicos e laboratoriais do caso provável.
- Caso confirmado:** Pessoa que preenche os critérios clínicos e laboratoriais necessários à confirmação do caso.

### Critérios laboratoriais

#### Critérios laboratoriais do caso provável:

Pelo menos um dos três critérios seguintes:

- baciloscopia positiva por microscopia ótica convencional ou fluorescente,
- deteção de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* numa amostra clínica,
- exame histológico revela lesões granulomatosas.

#### Critérios laboratoriais para confirmação do caso:

Pelo menos um dos dois critérios seguintes:

- isolamento do complexo *M. tuberculosis* (exceção *M. bovis*-BCG) numa amostra clínica,
- deteção de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* numa amostra clínica e baciloscopia positiva por microscopia ótica convencional ou fluorescente.

5

# Referências Bibliográficas



- 1 – **Pina, J.** A Tuberculose na viragem do milénio. Edições Lidel, 2000
- 2 – **Monografia Beecham: Tuberculose**, 5ª Reunião de Pneumologistas do Hospital de Pulido Valente, 1991
- 3 – **Coll, P.** 2003. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 21: 299-308
- 4 – **Guelar, A., J.M. Gatell, J. Verdejo, D. Podzamczar, L. Lozano, E. Aznar, J.M. Miró, J. Malloias, L. Zamora, and J. González, et al.** 1993. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 7:1345-9
- 5 – **Narain, J.P., M.C. Raviglione, and A. Kochi.** 1992. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. Tubercle and lung disease 73: 311-321
- 6 – **World Health Organization.** 2005. Antituberculous drug resistance in the World, Report number 3
- 7 – **World Health Organization.** 1997. Global tuberculosis control
- 8 – **World Health Organization.** 1997. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis
- 9 – **European Centre for Disease Prevention and Control.** 2010. Progressing towards TB elimination, *a follow-up to the Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union*. Stockholm, Sweden
- 10 – **World Health Organization.** 2011. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO/HTM/TB/2009.411. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- 11 – **Talip BA et al.** An Update on Global Tuberculosis. Infectious diseases: Research and Treatment. 2013. 6: 39-50
- 12 – **World Health Organization.** 2012. Global tuberculosis report. WHO/HTM/TB/2012.6. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- 13 – World Tuberculosis Day 2012. TB situation in 2010. Findings from the ECDC and WHO/EURO joint TB surveillance and monitoring report. ECDC TB Team European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, 24 March 2012
- 14 – **Cohn, D.L., F. Bustreo, and M.C. Raviglione.** 1997. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clinical infectious diseases 24 (suppl 1): S121-130
- 15 – **World Health Organization Tuberculosis Programme and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.** 1997. Global Project on Anti-tuberculosis drug-resistance surveillance 1994-1997. Antituberculosis drug resistance in the world
- 16 – **World Health Organization.** 2000. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). WHO/CDS/TB/2000.279. Geneva: World Health Organization
- 17 – **Raviglione, M.C., and M.B. Smith.** 2007. XDR Tuberculosis – Implications for Global Public Health. The New England journal of medicine 356: 656-659
- 18 – **World Health Organization.** 2006. Addressing the threat of tuberculosis caused by extensively drug resistant Mycobacterium tuberculosis (XDR-TB). Weekly Epidemiological Record, 81: 385-396



- 19 – [www.objectivo2015.org/](http://www.objectivo2015.org/)
- 20 – [www.un.org/millenniumgoals](http://www.un.org/millenniumgoals)
- 21 – <http://www.who.int/>
- 22 – <http://www.euro.who.int>
- 23 – **Direção-Geral de Saúde**. 2000. Sistema de informação intrínseco ao Programa de Tuberculose – Registo dos casos e monitorização dos resultados. Circular Normativa nº 8/DT de 29/05/2000.
- 24 – **Direção-Geral de Saúde**. 2001. Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB). Circular Normativa nº 6/DT de 13/03/2001
- 25 – **World Health Organization Tuberculosis Programme and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**. 1994. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Document WHO/TB/94.178, Geneva, 1994
- 26 – **Antunes, M.L., J. Aleixo-Dias, A.F. Antunes, M. Pereira, E. Raymundo, and M. Rodrigues**. 2000. Antituberculosis drug resistance in Portugal. The international journal of tuberculosis and lung disease 4: 223-231
- 27 – **Direção-Geral de Saúde**. 2003. Resistência aos antibióticos em Tuberculose. Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000
- 28 – **Furtado, C., and L. Brum** (em nome da Rede Nacional de Vigilância da Resistência aos Antibacilares-VigLab-Tuberculose). 2003. Vigilância Laboratorial da Resistência aos Antibacilares em Portugal em 2000 e 2001. Revista Portuguesa de Pneumologia 9: 279-291
- 29 – **Direção-Geral da Saúde**. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose – ponto da situação epidemiológica e de desempenho, Dia Mundial da Tuberculose 2013
- 30 – **Direção-Geral da Saúde**. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose – ponto da situação epidemiológica e de desempenho, Dia Mundial da Tuberculose 2012



## Agradecimentos

O INSA agradece à Doutora Raquel Duarte do PNT da Direção-Geral da Saúde, a sua disponibilidade para esclarecimentos necessários à realização deste relatório. Agradece também a todos os profissionais dos laboratórios de Microbiologia dos Serviços de Patologia Clínica dos Hospitais que integram a Rede de Vigilância Laboratorial da Tuberculose (VigLab-TB):

Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã	Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz
Centro Hospitalar das Caldas da Rainha, Caldas da Rainha	Hospital Distrital de Bragança, Bragança
Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra	Hospital Distrital de Chaves, Chaves
Centro Hospitalar de Torres Vedras, Torres Vedras	Hospital Distrital de Faro, Faro
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia	Hospital Distrital de Macedo de Cavaleiros, Macedo de Cavaleiros
Centro Hospitalar do Alto Minho	Hospital Distrital de Mirandela, Mirandela
Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão	Hospital Distrital de Santarém, Santarém
Centro Hospitalar do Funchal, Funchal	Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada
Centro Hospitalar do Médio Tejo	Hospital do Espírito Santo, Évora
Centro Hospitalar Lisboa Central	Hospital Fernando da Fonseca, Amadora-Sintra
Centro Hospitalar Lisboa Norte	Hospital Garcia da Orta, Almada
Centro Hospitalar Lisboa Oriental	Hospital Geral de Santo António, Porto
Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra	Hospital Infante D. Pedro, Aveiro
Hospital Conde de S. Bento, Santo Tirso	Hospital José Joaquim Fernandes, Beja
Hospital Cuf Descobertas, Lisboa	Hospital José Maria Grande, Portalegre
Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães	Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, Penafiel
Hospital de Cascais	Hospital Pedro Hispano, Matosinhos
Hospital de Nossa Senhora do Rosário, Barreiro	Hospital Reynaldo dos Santos, Vila Franca de Xira
Hospital de Santo André, Leiria	Hospital S. João de Deus, Vila Nova de Famalicão
Hospital de São Bernardo, Setúbal	Hospital S. Pedro Pescador, Póvoa de Varzim
Hospital de São Gonçalo, Amarante	Hospital S. Sebastião, Santa Maria da Feira
Hospital de São João, Porto	Hospital SAMS, Lisboa
Hospital de São Marcos, Braga	Hospital Santa Luzia de Elvas, Elvas
Hospital de São Pedro, Vila Real - C. H. Vila Real-Régua SA	Hospital Santa Maria Maior, Barcelos
Hospital de São Teotónio, Viseu	Hospital São Miguel, Oliveira de Azeméis
	Hospital Sousa Martins, Guarda





GOVERNO DE  
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



Instituto **Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge

\_Departamento de **Doenças Infecciosas**

**Instituto Nacional de Saúde** *Doutor Ricardo Jorge*

*Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal*

Tel.: (+351) 217 519 200

Fax: (+351) 217 526 400

E-mail: [ddi@insa.min-saude.pt](mailto:ddi@insa.min-saude.pt)

**Centro de Saúde Pública** *Doutor Gonçalves Ferreira*

*Rua Alexandre Herculano, n.321 4000-055 Porto, Portugal*

Tel.: (+351) 223 401 190

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: [inforporto@insa.min-saude.pt](mailto:inforporto@insa.min-saude.pt)

**Centro de Estudos de Vectores de Doenças Infecciosas**

*Doutor Francisco Cambournac*

*Av. da Liberdade, n.5 2965-575 Águas de Moura, Portugal*

Tel.: (+351) 265 938 290

E-mail: [cevdi@insa.min-saude.pt](mailto:cevdi@insa.min-saude.pt)

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)