

\_título:

# Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal

\_subtítulo:

## Relatório 2024

\_edição:

INSA, IP

\_autores: \_Departamento de Doenças Infecciosas

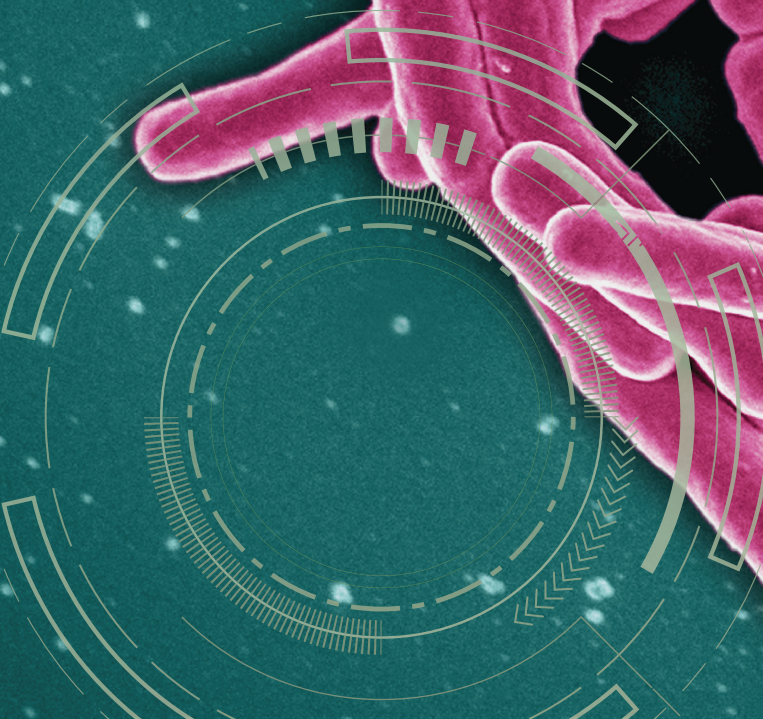
Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias

\_local / data:

Lisboa  
março 2025



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 2024 / Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias. -  
Lisboa : INSA, IP, 2025. - 28 p. : il.

ISBN: 978-989-9236-09-7 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2025

**Título:** Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal: relatório 2024

**Autores:** Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias, com coordenação de Rita Macedo e Anabela Santos Silva  
Unidade de Genómica e Bioinformática: Miguel Pinto

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

**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

**Coordenação técnica editorial:** Elvira Silvestre

**Paginação:** Rodrigo Jorge

Lisboa, março de 2025

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

\_titulo:

# Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal

\_subtítulo:

## Relatório 2024

\_edição:

INSA, IP

\_autores: Departamento de Doenças Infecciosas

Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias

\_local / data:

**Lisboa**  
março 2025



# Índice

Índice de tabelas e figuras .....	4
Nota introdutória .....	5
<b>1. Enquadramento .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Vigilância laboratorial da Tuberculose 2024: dados do Laboratório Nacional de Referência .....</b>	<b>8</b>
2.1 Caracterização da amostragem .....	9
2.2 Resultados laboratoriais .....	14
<b>3. Genotipagem .....</b>	<b>15</b>
3.1 Análise global dos casos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sujeitos a <i>Whole genome sequencing</i> .....	16
3.2 Análise dos casos de Tuberculose resistentes à rifampicina ou multirresistentes sujeitos a <i>Whole genome sequencing</i> .....	19
3.3 Análise de <i>clusters</i> ativos em 2024 .....	22
<b>4. Diagnóstico de <i>Mycobacterium leprae</i> .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Considerações finais .....</b>	<b>26</b>
Referências bibliográficas .....	28

## Índice de tabelas

Tabela 1	Número de requisições, amostras e utentes que deram entrada no LNR-TB durante o período de 01/01/2020 a 31/12/2024	10
Tabela 2	Distribuição do número de utentes por grupo etário, sexo e região de saúde no período de 01/01/2020 a 31/12/2024	12
Tabela 3	Número testes efetuados no LNR-TB por ano, no período de 2020-2024	13
Tabela 4	Descrição da amostragem analisada por WGS à data de publicação do presente relatório.	17
Tabela 5	Casos de <i>M. leprae</i> diagnosticados no LNR-TB entre 2020 e 2024	25

## Índice de figuras

Figura 1	Distribuição do número de utentes por sexo e região de saúde	10
Figura 2	Distribuição do número de utentes, por faixa etária e região de Saúde, estudados no LNR-TB no período de 2020-2024	11
Figura 3	Proporção de casos laboratoriais positivos/negativos por utente, ano e região de saúde	14
Figura 4	Filogenia das estirpes do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> com base na sequenciação do genoma total e sua distribuição por região de saúde	18
Figura 5	Filogenia global de todas as estirpes associadas a tuberculose multirresistente sujeitas à sequenciação do genoma total no LNR-TB	20
Figura 6	Tendência do número de casos de TB-RR/MR ao longo dos anos por região de saúde (2013-2024)	21
Figura 7	Distribuição temporal dos <i>clusters</i> com potencial relação epidemiológica, envolvendo estirpes de 2024, com destaque para os perfis de resistência, região de diagnóstico e sexo do doente	23

# Nota introdutória

Desde 2023 que o Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias (LNR-TB) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) publica anualmente relatórios de vigilância molecular da Tuberculose (TB), que inclui dados retrospectivos desde 2020, e informação genómica das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) em circulação em Portugal<sup>1,2</sup>.

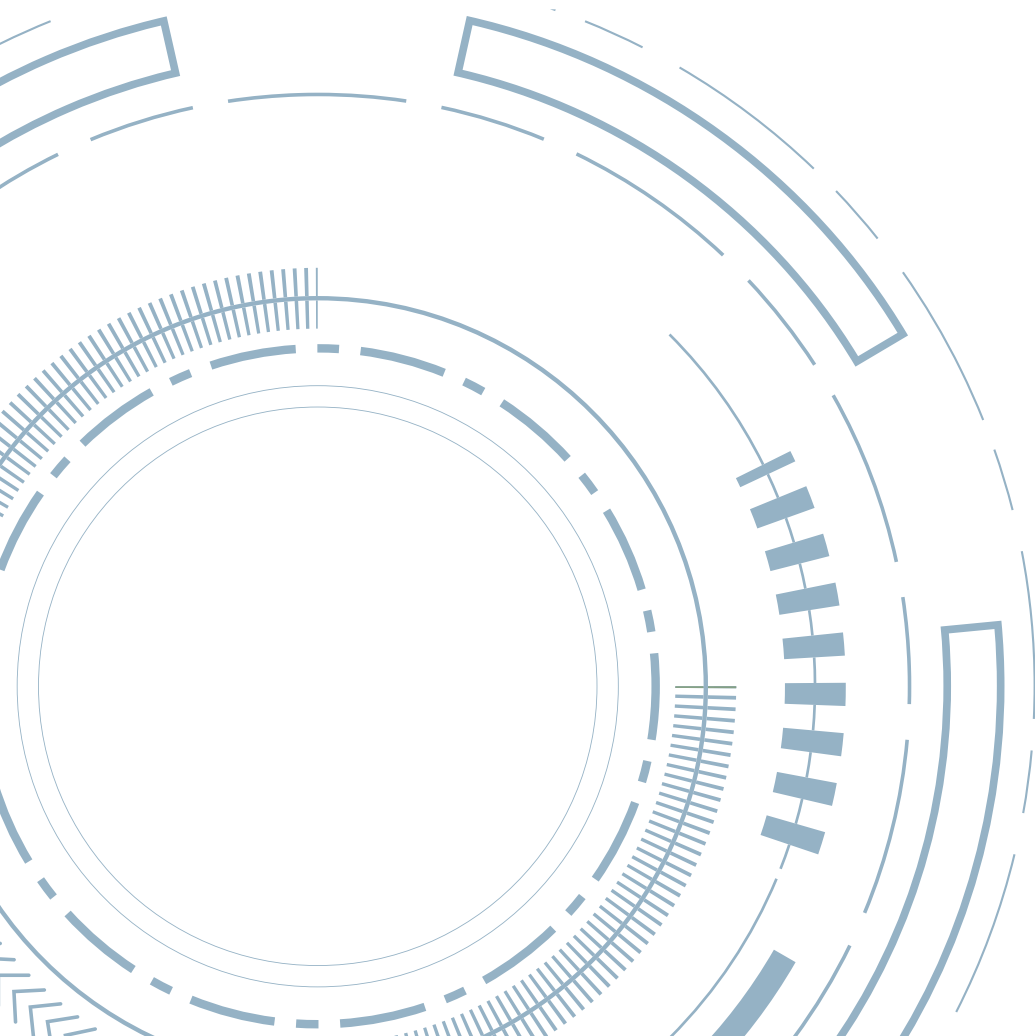
No presente relatório, atualizamos a informação da vigilância laboratorial da TB até final de 2024, incluindo pela primeira vez informação sobre diagnóstico laboratorial de casos de *Mycobacterium leprae*, uma doença antiga que parece estar a ressurgir a nível mundial e, consequentemente, também em Portugal.

Apesar dos avanços, a representatividade nacional continua longe de ser alcançada, já que o relatório se baseou apenas nos isolados enviados e analisados no LNR-TB.

Tendo cada vez mais a certeza que um diagnóstico genómico trará a sensibilidade e a rapidez desejada para um diagnóstico de TB atempado e assertivo, acreditamos ser este o caminho para implementar um sistema robusto de deteção/previsão de resistências e de vigilância molecular abrangente a todas as estirpes de MTC isoladas em Portugal, com o objetivo de fornecer resultados, em tempo real, aos clínicos e às Autoridades de Saúde.



# Enquadramento



## 1. Enquadramento

A Tuberculose (TB) continua a ser um dos principais problemas de saúde pública mundial e os dados mais recentes divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que, em 2022, 10,6 milhões de pessoas adoeceram e 1,3 milhões de pessoas morreram<sup>3</sup>.

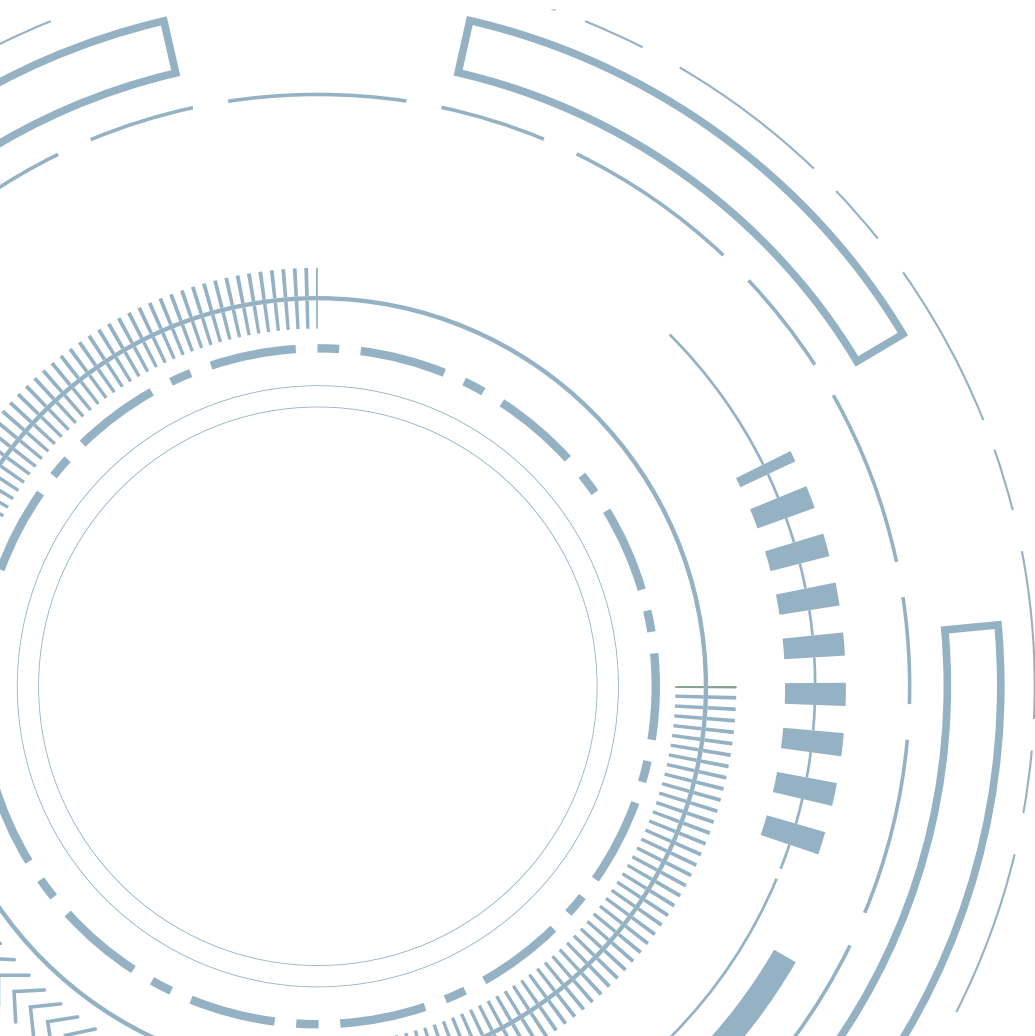
O relatório do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC)<sup>4</sup> descreve que, em 2022, foram notificados 36 179 casos de TB na região europeia (taxa de notificação 8,0/100 000 habitantes), com maior incidência em indivíduos do sexo masculino entre os 25 e os 44 anos (9,5/100 000 habitantes), e dos quais, 1 214 casos (3,6%; 1,9/100 000 habitantes) foram de TB infantil (idade inferior a 15 anos). Os padrões e tendências epidémicas são diversos, com alguns países da União Europeia/Área Económica Europeia aproximando-se dos níveis de baixa incidência (menos de 10 por 100 000 habitantes), e com o número de casos de TB resistentes à rifampicina ou multirresistentes (TB-RR/MR) a continuar a apresentar uma tendência decrescente. De facto, em 2022, foram notificados 933 casos de TB-RR/MR (taxas de notificação variaram entre 0,0% na Croácia e 25,5% na Estónia), dos quais 251 eram casos de TB extensivamente resistente (TB-XDR) e 135 casos de TB pré-XDR.

Em Portugal, de acordo com o último Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose publicado em 2024 pela DGS<sup>5</sup>, em 2022, foram notificados 1 518 casos de TB, mantendo a tendência decrescente esperada (taxa de notificação 14,5/100 000 habitantes; taxa de incidência 13,4/100 000 habitantes). A região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) e a região Norte continuam a apresentar o maior número de casos de TB, com, respetivamente, taxas de notificação de 17,8/100 000, e 17,5/100 000 habitantes. Os distritos de Lisboa, Porto e Setúbal apresentaram taxas de notificação superiores a 20 casos por 100 000 habitantes.

Em 2022, 71,3% do total de casos confirmados apresentaram resultado de teste de suscetibilidade aos antibacilares de 1ª linha<sup>5</sup>. A resistência à isoniazida em conjunto com outras resistências (qualquer) ou isolada (monoresistência) ocorreu em 5,4% e 3,8% dos casos, respetivamente. Dos 12 casos de TB-RR/MR (um caso monoresistente à rifampicina e 11 casos multirresistentes), apenas 4 (33,3%) eram doentes nascidos em Portugal e a maioria dos casos (oito casos; 66,7%) foram diagnosticados em LVT. Não se identificou nenhum caso de TB-XDR em 2022<sup>5</sup>.

# Vigilância laboratorial da Tuberculose 2024

Dados do Laboratório Nacional de Referência



## 2. Vigilância laboratorial da Tuberculose 2024: dados do Laboratório Nacional de Referência

No presente relatório pretendemos descrever os dados microbiológicos, genómicos e demográficos de todos os casos de TB que foram enviados ao Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias (LNR-TB) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) para confirmação laboratorial do diagnóstico desde 2020 (e todos os casos de TB-MR desde 2013), com especial detalhe para o ano de 2024.

### 2.1 Caracterização da amostragem

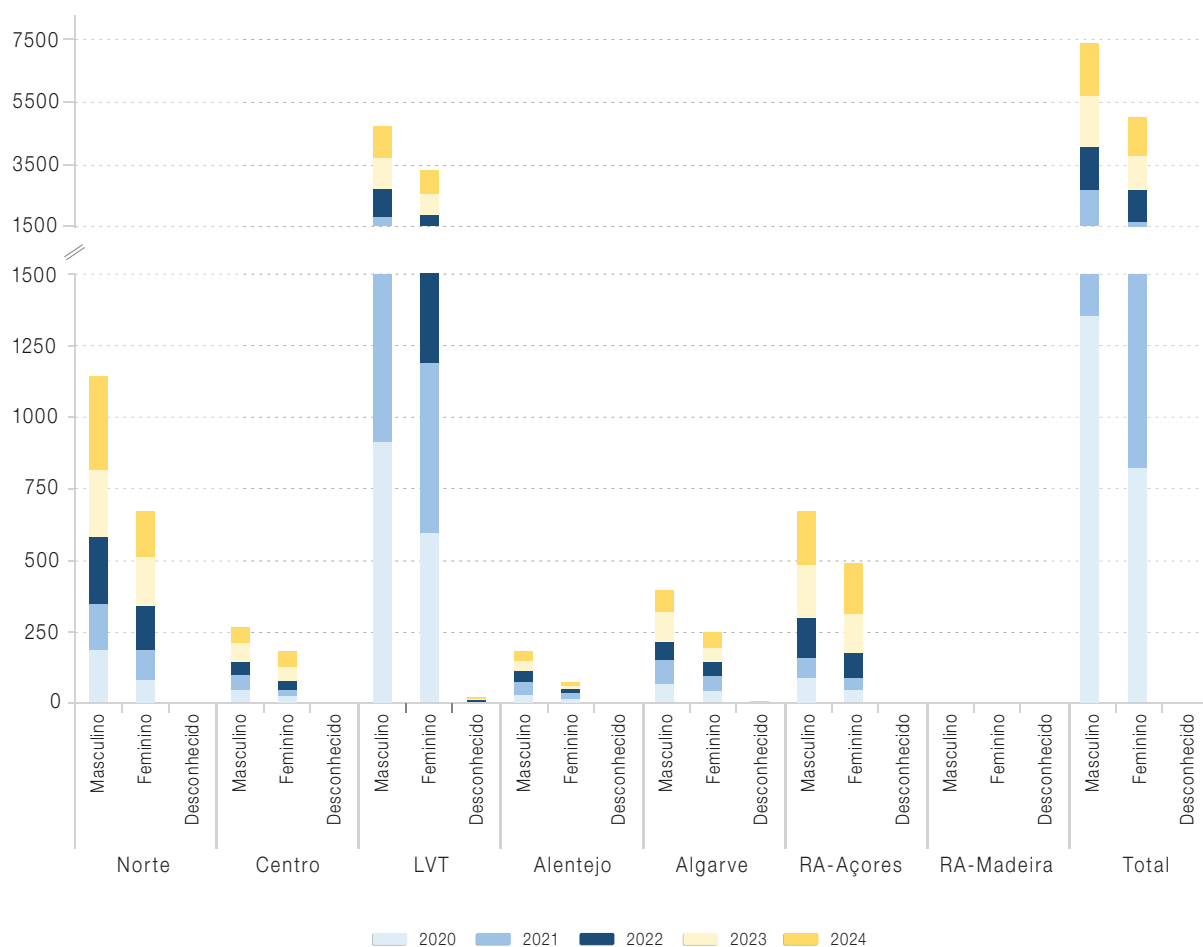
No ano de 2024 assistimos a um aumento ligeiro no número de pedidos de análise laboratoriais ao LNR-TB do INSA, tendo-se verificado um aumento de 2%, relativamente a 2023, no número de requisições, o que se traduziu num aumento de 2% no número de amostras biológicas e 6% no número de utentes ([Tabela 1](#)). Este aumento ligeiro, mais do que associado à diminuição consistente do número de casos de TB em Portugal que se tem verificado nos últimos anos, está certamente relacionado com a reestruturação dos serviços de saúde durante o ano de 2024 que resultou na criação das Consultas Respiratórias na Comunidade (CRC, em substituição dos Centros de Diagnóstico Pneumológico, CDP) e que passaram a estar sob dependência direta dos respetivos centros hospitalares<sup>6</sup>.

As características demográficas e origem geográfica das amostras estão representadas na [Tabela 2](#) e [Figuras 1](#) e [2](#). A maioria das amostras são provenientes da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) e da região Norte, dado serem estas as regiões de maior abrangência do LNR-TB. Mantendo a tendência dos anos anteriores, também em 2024, existem mais doentes do sexo masculino (com uma proporção média M/F de 1,3/1) e a doença ocorre maioritariamente nas faixas etárias entre os 45 e os 80 anos.

**Tabela 1** – Número de requisições, amostras e utentes que deram entrada no LNR-TB durante o período de 01/01/2020 a 31/12/2024.

Ano	N.º de requisições	N.º de amostras	N.º de utentes
2020	3042	4545	2185
2021	3305	5152	2162
2022	3441	5361	2413
2023	3960	6148	2714
2024	4020	6301	2882
<b>Total</b>	<b>17768</b>	<b>27507</b>	<b>12356</b>

Valores anteriores a 2024, atualizados a dezembro de 2024.



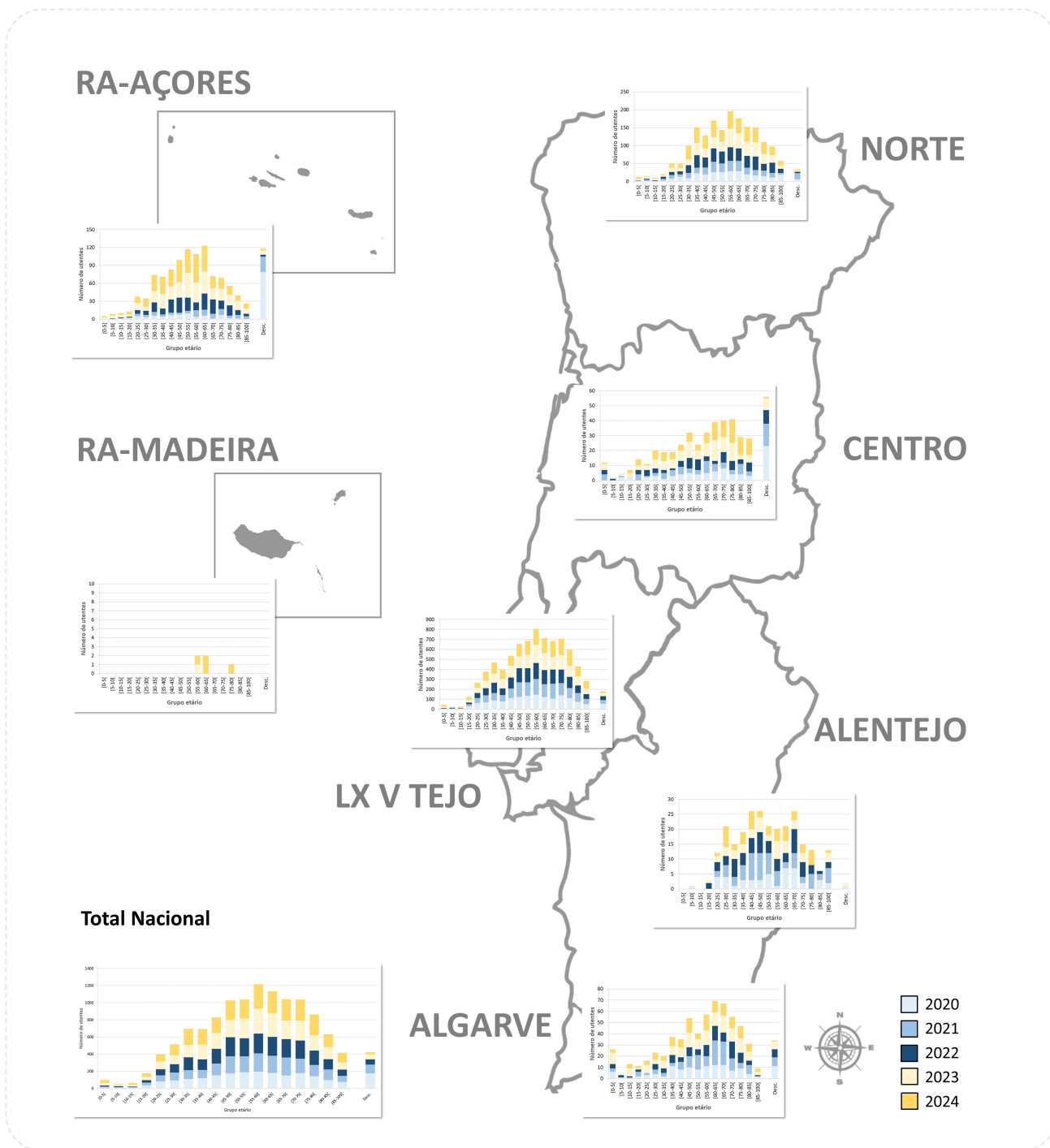


Figura 2 – Distribuição do número de utentes, por faixa etária e região de saúde, estudados no LNR-TB no período de 2020-2024. Valores anteriores a 2024, atualizados a dezembro de 2024. Desc. – Desconhecido; LX V TEJO – Lisboa e Vale do Tejo; RA – Região Autónoma.

**Tabela 2 – Distribuição do número de utentes por grupo etário, sexo e região de Saúde, no período de 01/01/2020 a 31/12/2024.**

Grupo etário	Sexo	Região de Saúde							Total
		LVT	Norte	Centro	Alentejo	Algarve	RA-Açores	RA-Madeira	
[0-5[	♂	27	6	9	0	15	4	0	61
	♀	17	6	3	0	11	1	0	38
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[5-10[	♂	8	9	0	1	2	5	0	25
	♀	13	6	2	0	3	4	0	28
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[10-15[	♂	13	5	4	0	7	6	0	35
	♀	12	4	1	0	6	4	0	27
	Desc.	1	1	0	0	0	0	0	2
[15-20[	♂	60	12	5	2	6	7	0	92
	♀	64	8	2	1	5	6	0	86
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[20-25[	♂	152	39	8	7	9	25	0	240
	♀	113	12	6	5	7	13	0	156
	Desc.	1	0	0	0	0	0	0	1
[25-30[	♂	232	28	7	14	13	18	0	312
	♀	139	21	4	7	10	17	0	198
	Desc.	5	0	0	0	0	0	0	5
[30-35[	♂	266	66	10	14	15	33	0	404
	♀	199	33	10	1	5	40	0	288
	Desc.	2	0	0	0	0	1	0	3
[35-40[	♂	222	100	12	12	19	46	0	411
	♀	174	51	7	7	18	25	0	282
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[40-45[	♂	307	79	13	21	22	49	0	491
	♀	229	49	6	5	13	34	0	336
	Desc.	1	0	0	0	0	0	0	1
[45-50[	♂	401	112	16	18	37	54	0	638
	♀	251	58	8	8	17	45	0	387
	Desc.	2	0	0	0	0	0	0	2
[50-55[	♂	412	91	20	14	27	78	0	642
	♀	272	53	12	7	13	39	0	396
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[55-60[	♂	464	123	17	14	28	57	0	703
	♀	340	73	7	6	29	52	2	509
	Desc.	2	0	0	0	0	0	0	2
[60-65[	♂	403	111	19	12	51	74	1	671
	♀	308	65	13	9	18	49	1	463
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[65-70[	♂	402	96	23	18	37	44	0	620
	♀	283	56	16	8	30	28	0	421
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[70-75[	♂	415	97	17	11	30	41	0	611
	♀	293	53	23	4	25	28	0	426
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[75-80[	♂	363	61	27	8	32	29	0	520
	♀	232	49	14	5	15	27	1	343
	Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0
[80-85[	♂	257	49	14	5	24	23	0	372
	♀	171	48	15	1	7	17	0	259
	Desc.	1	0	0	0	0	0	0	1
[85-100]	♂	158	36	11	10	6	11	0	232
	♀	125	21	17	3	2	15	0	183
	Desc.	0	0	0	0	1	0	0	1
Desc.	♂	112	25	37	2	15	70	0	261
	♀	60	7	19	0	15	47	0	148
	Desc.	7	2	0	0	4	1	0	14
Total de utentes por região		7991	1821	454	260	649	1167	5	

♂ – Masculino; ♀ – Feminino; Desc. – Desconhecido; LVT – Lisboa e Vale do Tejo; RA – Região Autónoma

## 2.2. Resultados laboratoriais

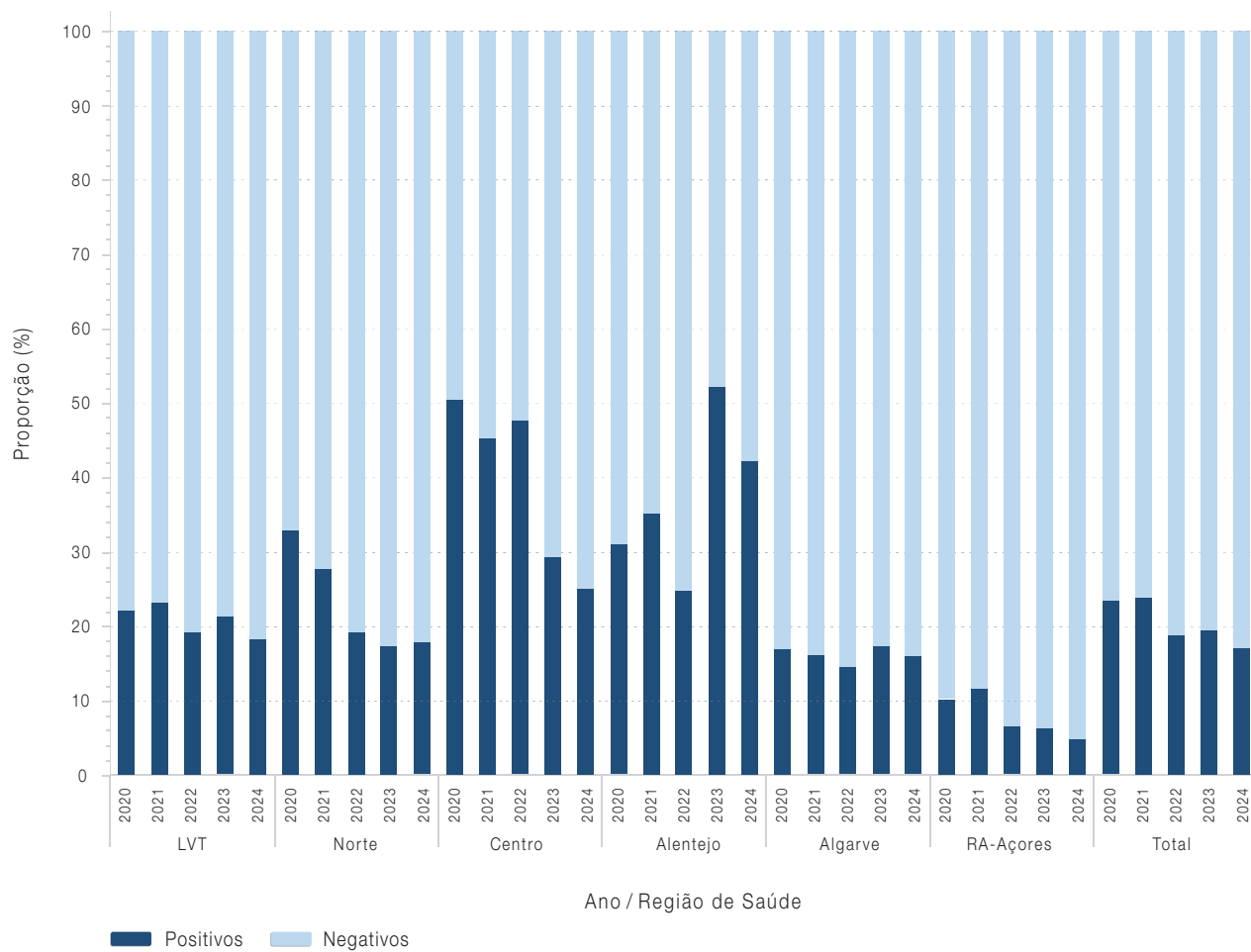
Durante o ano de 2024, e mesmo após a criação dos CRC em maio, continuámos a registar um aumento no pedido de análises que se traduziu num aumento de 3% comparativamente a 2023 (Tabela 3). Na Figura 3, apresenta-se a proporção de resultados positivos e negativos por utente, ano de diagnóstico e região de saúde para as principais metodologias analíticas efetuadas por rotina para diagnóstico de TB.

Analisando os dados globais nacionais, a taxa de positividade de qualquer análise laboratorial reduziu em 2024, ao contrário do que vinha a acontecer nos últimos anos em que se tinha mantido relativamente constante. Em 2024, 7,5% das pesquisas de BAAR retornaram resultados positivos, 4,7% dos PCR foram positivos para MTC, e em 6,4% de culturas em meio líquido e 7,2% de culturas em meio sólido foi isolado MTC (Figura 3 e Tabela 3).

Tabela 3 – Número testes efetuados no LNR-TB por ano, no período de 2020-2024.

Ano	Pesquisa de BAAR	PCR	Cultura em meio líquido	Cultura em meio sólido	ID complexo <i>M. tuberculosis</i>	TSA	Total de positivos / Total de utentes
	(N.º pos / N.º testes)					(N.º testes)	
2020	397/3650	182/1523	225/2066	267/3639	379/610	366	519/2185
	(10,88%)	(11,95%)	(10,89%)	(7,34%)	(62,13%)		(7,34%)
2021	424/4239	219/2037	343/2922	399/4239	365/613	325	520/2162
	(10,00%)	(10,75%)	(11,74%)	(9,41%)	(59,54%)		(9,41%)
2022	459/4527	184/1809	324/2935	463/4521	365/609	330	457/2413
	(10,14%)	(10,17%)	(11,04%)	(10,24%)	(59,93%)		(10,24%)
2023	430/5082	183/1920	371/3199	454/5078	377/730	346	531/2714
	(8,46%)	(9,53%)	(11,60%)	(8,94%)	(51,64%)		(8,94%)
2024	379/5074	99/2088	221/3448	367/5075	394/829	371	495/2882
	(7,47%)	(4,741%)	(6,41%)	(7,23%)	(47,53%)		(7,23%)

Valores anteriores a 2024, atualizados a dezembro de 2024. Os valores entre parenteses correspondem à percentagem de testes positivos. BAAR – bacilos álcool-ácido resistentes; PCR – teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN); ID – identificação; TSA – teste de suscetibilidade aos antibióticos.

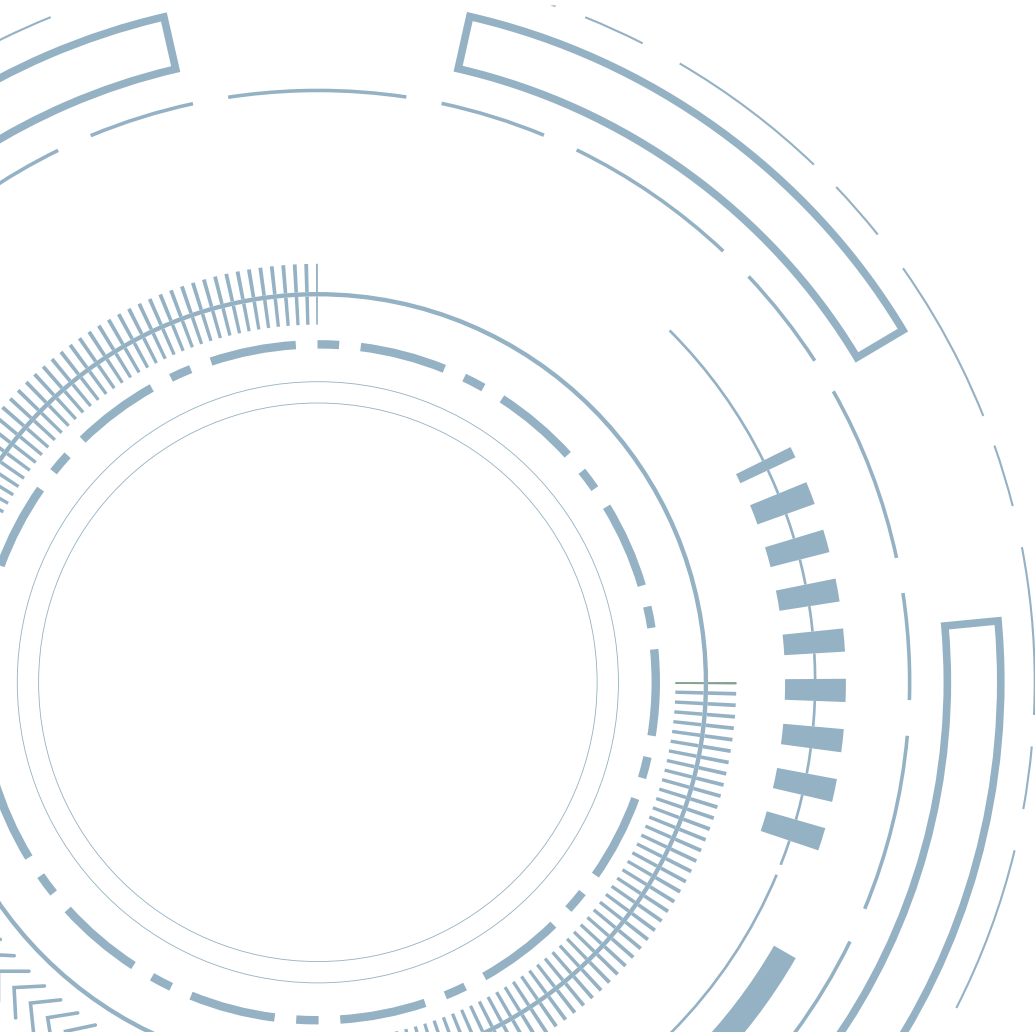


**Figura 3** – Proporção de casos laboratoriais positivos/negativos por utente, ano e região de saúde.

Valores anteriores a 2024, atualizados a dezembro de 2024. Um caso foi considerado positivo se teve, pelo menos, um resultado laboratorial positivo (BAAR, identificação de MTC ou PCR) e contabilizado apenas uma vez por utente. A região da Madeira não se encontra representada no gráfico por apresentar apenas quatro pedidos de análise para identificação de micobactérias não tuberculosas.



# Genotipagem



### 3. Genotipagem

#### 3.1. Análise global dos casos de *Mycobacterium tuberculosis* sujeitos a *Whole genome sequencing*

Na [Tabela 4](#) apresenta-se uma descrição das características demográficas dos doentes e respectivos perfis de resistência das estirpes (n=1171) analisadas por sequenciação genómica (WGS – *Whole genome sequencing*). Inclui todas as estirpes de TB-MR de 2013 a 2024, estirpes analisadas em contextos de projetos de investigação, estirpes enviadas para investigação de potenciais surtos ou casos de transmissão e todas as estirpes com isolamento de MTC entre 2020 a 2024 enviadas ao LNR-TB para o diagnóstico de confirmação do caso de TB.

Na sua maioria, as estirpes são provenientes de doentes do sexo masculino (69,6%), nas faixas etárias dos 40 aos 55 anos (29,9%) e residentes na região de Lisboa e Vale do Tejo (53,7%, inclui doentes da Região de Lisboa e Península de Setúbal). Relativamente aos perfis de resistência/suscetibilidade aos antibacilares, 17,1% das estirpes analisadas são multirresistentes ou resistentes à rifampicina, 8,1% das estirpes apresentam resistência à isoniazida (resistência isolada ou em combinação com outros antibacilares, exceto a rifampicina) e 31,7% das estirpes apresentam pelo menos uma resistência a qualquer antibacilar.

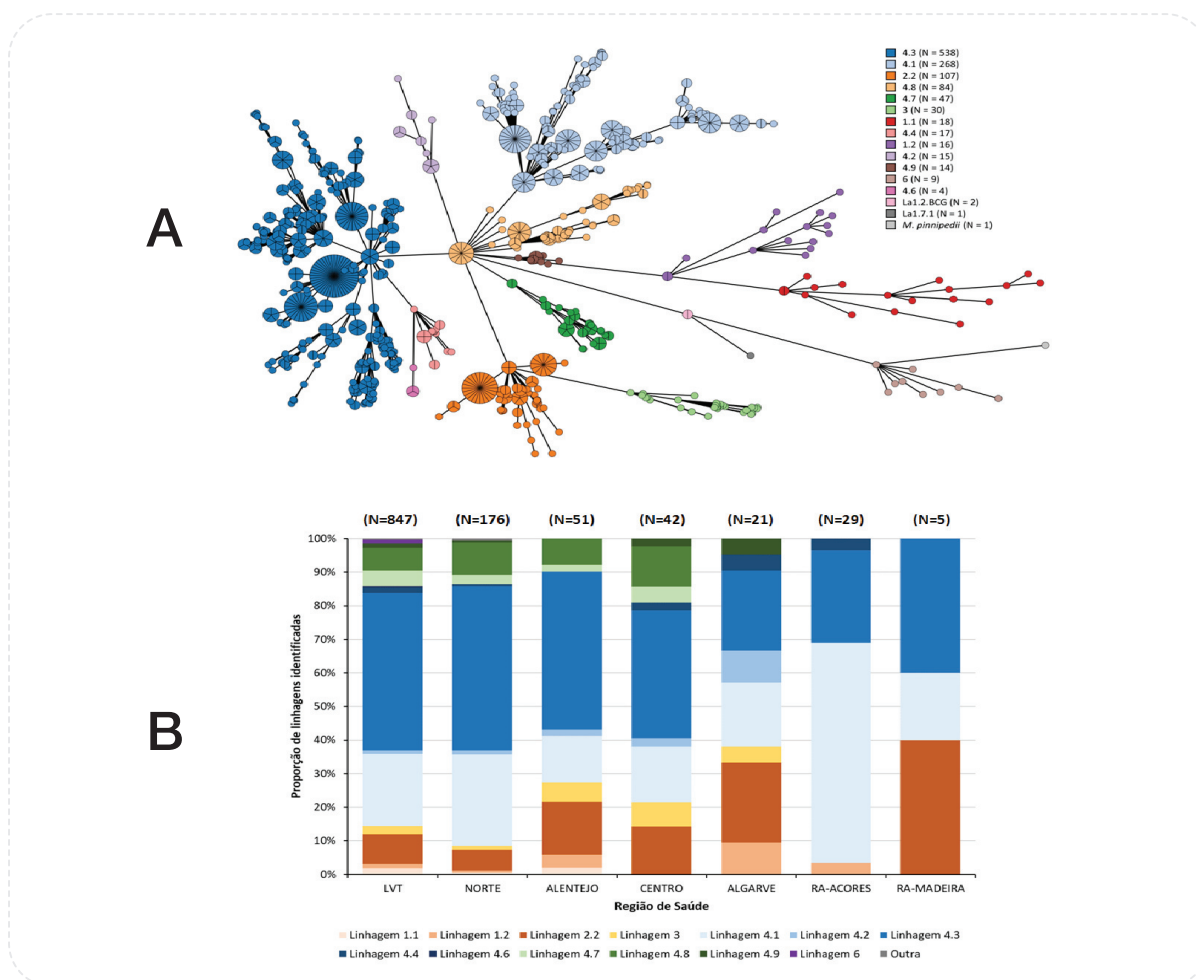
Tabela 4 – Descrição da amostragem analisada por WGS à data de publicação do presente relatório.

	Ano de diagnóstico													Total
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
<b>Sexo</b>														
♂	3	9	74	22	22	22	26	37	15	111	128	160	186	815
♀	1	4	35	3	7	10	15	12	10	46	65	69	71	348
Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	3	8
<b>Grupo etário</b>														
[0-5[	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1	5
[5-10[	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
[10-15[	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2	6
[15-20[	0	1	1	0	1	0	1	3	0	1	2	5	9	24
[20-25[	0	2	6	1	4	1	2	1	2	9	8	11	22	69
[25-30[	1	1	4	2	1	1	1	4	1	18	12	21	28	95
[30-35[	0	2	6	1	0	3	2	4	1	10	17	16	22	84
[35-40[	0	1	12	3	2	2	3	3	1	11	10	18	27	93
[40-45[	0	3	20	5	7	1	6	5	6	10	17	21	18	119
[45-50[	1	1	19	0	3	1	1	6	2	20	27	28	19	128
[50-55[	0	2	12	4	5	4	2	4	2	18	18	19	13	103
[55-60[	0	0	7	4	1	6	4	3	5	12	19	14	18	93
[60-65[	1	0	5	2	3	2	4	0	0	10	21	24	16	88
[65-70[	0	0	7	0	1	0	2	2	0	6	11	14	13	56
[70-75[	0	0	0	0	1	1	2	1	2	8	11	11	13	50
[75-80[	0	0	3	1	0	0	0	3	0	7	5	7	7	33
[80-85[	0	0	4	0	0	0	2	1	0	5	5	6	7	30
[85-100]	0	0	1	0	0	2	2	1	0	6	5	5	10	32
Desc.	1	0	2	2	0	6	4	7	3	9	5	8	14	61
<b>Região de residência</b>														
Alentejo	0	0	0	0	0	0	1	0	1	10	9	20	16	57
Algarve	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	2	3	5	14
Península de Setúbal	0	0	3	0	2	2	2	5	2	35	46	51	68	216
RA-Açores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	6	10	5	28
RA-Madeira	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	4
Região de Lisboa	0	8	12	12	8	6	9	9	10	61	84	78	116	413
Região do Centro	0	1	3	1	4	0	3	9	0	17	23	32	31	124
Região do Norte	3	4	7	6	10	11	22	20	7	11	8	6	16	131
Desc.	1	0	84	4	5	12	4	6	3	17	15	31	2	184
<b>Perfil de resistência</b>														
XDR-TB	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Pré-XDR-TB	0	5	4	2	3	2	11	1	5	4	1	2	6	46
MDR-TB	0	8	18	16	14	8	8	6	11	8	7	16	18	138
RR-TB	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	2	4	3	14
HR-TB	0	0	8	0	1	6	0	4	5	10	20	14	27	95
Outros	0	0	9	0	1	0	0	3	0	13	15	13	22	76
Sensível	4	0	70	6	10	15	22	31	4	124	148	182	184	800

♂ – Masculino; ♀ – Feminino; Desc. – Desconhecido; RA – Região Autónoma; MDR-TB – Tuberculose multirresistente; XDR-TB – Tuberculose extensivamente resistente; Pré-XDR-TB – Tuberculose pré-extensivamente resistente; RR-TB – Tuberculose resistente à rifampicina; HR-TB – Tuberculose resistente à isoniazida; Outros – estirpe de MTC com qualquer resistência além das descritas.

Na **Figura 4A** apresenta-se a filogenia global desta amostragem por linhagem. Tal como esperado, a linhagem mais prevalente é a linhagem 4 (84,3%), em particular as sub-linhagens 4.3.4.2 (18,7%), 4.3.4.1 (15,3%) e 4.1.2.1 (11,3%), seguido pela linhagem 2 e suas sub-linhagens (9,1%). Em 2022 e 2024 foram detetados dois casos de TB por *M. bovis* BCG. A análise filogenética revelou a existência de 172 *clusters* moleculares em circulação desde 2012, constituídos por duas a 45 estirpes de MTC, sendo que um *cluster*

molecular foi definido como duas ou mais estirpes que diferem até 24 posições variáveis (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Na **Figura 4B** destaca-se a distribuição das linhagens por região de saúde. Enquanto que estirpes das linhagens 4.1 e 4.3 circulam em todas as regiões do país, as linhagens 1.1, 3, 4.2, 4.7, 4.8 e 4.9 apenas são detetadas em Portugal continental. De notar que as linhagens 4.6 e 6 (*M. tuberculosis* spp *africanum*) foram apenas detetadas na região de Lisboa e Vale do Tejo.



**Figura 4** – Filogenia das estirpes do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (**A**) com base na sequenciação do genoma total (n=1171) e sua distribuição por região de saúde (**B**).

A árvore filogenética (MST, *minimum spanning tree*) foi gerada a partir dos sítios variáveis (SNPs) partilhados por 95% das estirpes em relação ao genoma de referência de *M. tuberculosis* H37Rv (n=44574 posições). Cada nó da árvore corresponde a uma ou a um conjunto de estirpes, estando destacado por cores as diferentes linhagens. Para efeitos de visualização, todas as estirpes que apresentam uma distância até 24 SNPs foram colapsadas, de forma a destacar *clusters* moleculares. LVT – Lisboa e Vale do Tejo; RA – Região Autónoma.

### 3.2. Análise dos casos de Tuberculose resistentes à rifampicina ou multirresistentes sujeitos a *Whole genome sequencing*

De forma a efetuar uma análise mais detalhada e com maior resolução genética dos casos de TB RR/MR em circulação em Portugal (n=200), a árvore filogenética foi reconstruída (apenas com estes casos) onde todas as estirpes com até 12 SNP de diferença são sinalizadas como *clusters* genéticos com possíveis relações epidemiológicas. **Figura 5** apresentam-se as relações moleculares encontradas evidenciando o perfil de resistência (**Figura 5A**), as linhagens associadas (**Figura 5B**), o ano de diagnóstico (**Figura 5C**) e a região de residência do doente (**Figura 5D**).

Atualmente, destaca-se a existência de dois grandes *clusters* genéticos (constituídos por 18 e 21 estirpes) que incluem doentes com características demográficas variadas e estirpes com diferentes perfis de resistência (**Figura 5A**). É importante reforçar a necessidade de relacionar os dados moleculares com *links* epidemiológicos entre os doentes, de forma a excluir possíveis eventos de transmissão (que estariam, em alguns casos, a acontecer desde 2013) ou confirmar de que se tratam efetivamente de estirpes de MTC multirresistentes persistentes. Maioritariamente, as estirpes pertencem à linhagem 4 (78,0%), em particular às sub-linhagens 4.3.4.2. (31,0%) e 4.3.4.1 (14,0%), seguido da linhagem 2 (18,5%) (**Figura 5B**), mantendo-se a tendência verificada nos anos anteriores<sup>1,2</sup>.

De acordo com a nova definição<sup>7</sup> e com o novo catálogo de mutações associadas a resistências da OMS<sup>8</sup> foram detetados dois casos agora

considerados como TB-XDR (**Tabela 4**). Para além disso, continuamos com casos resistentes à maioria dos grupos de antibióticos usados no tratamento de 2ª linha (**Figura 5A**), nomeadamente às fluoroquinolonas e aos injetáveis de 2ª linha em simultâneo (23,0%), que classificariam os casos como XDR de acordo com a definição antiga e que são agora consideradas pré-XDR.

Embora os dados do último relatório publicado da DGS relatem uma tendência decrescente dos casos de TB-MR até 2022<sup>5</sup>, em 2023 dados do LNR-TB do INSA mostraram que o número de casos de TB-RR/MR duplicou face ao ano anterior (n=22)<sup>2</sup>. Em 2024, observou-se de novo um aumento destes casos (22,0% face a 2023; n=27), demonstrando fragilidades na implementação das medidas de controlo da TB no nosso país. Mais de metade dos casos de TB-RR/MR diagnosticados em 2024 são provenientes da região de LVT (51,9%; n=14), e os restantes distribuem-se por três regiões do país, com sete casos na região Norte (25,9%), três casos no Algarve (11,1%) e três casos no Centro (11,1%) (**Tabela 4**). Continuamos sem suporte epidemiológico que justifique este aumento, que consideramos imperativo esclarecer.

No total dos casos de TB-RR/MR diagnosticados entre 2013 e 2024, a maioria continua a ocorrer na região de LVT (62,0%), seguido da região Norte (24,5%), e Algarve (7,0%). Desde 2022 que se observa uma tendência crescente no número de casos nas regiões de LVT, Norte e Algarve (**Figura 6**), e destaca-se o ressurgimento na região Centro que não registava casos desde 2017.

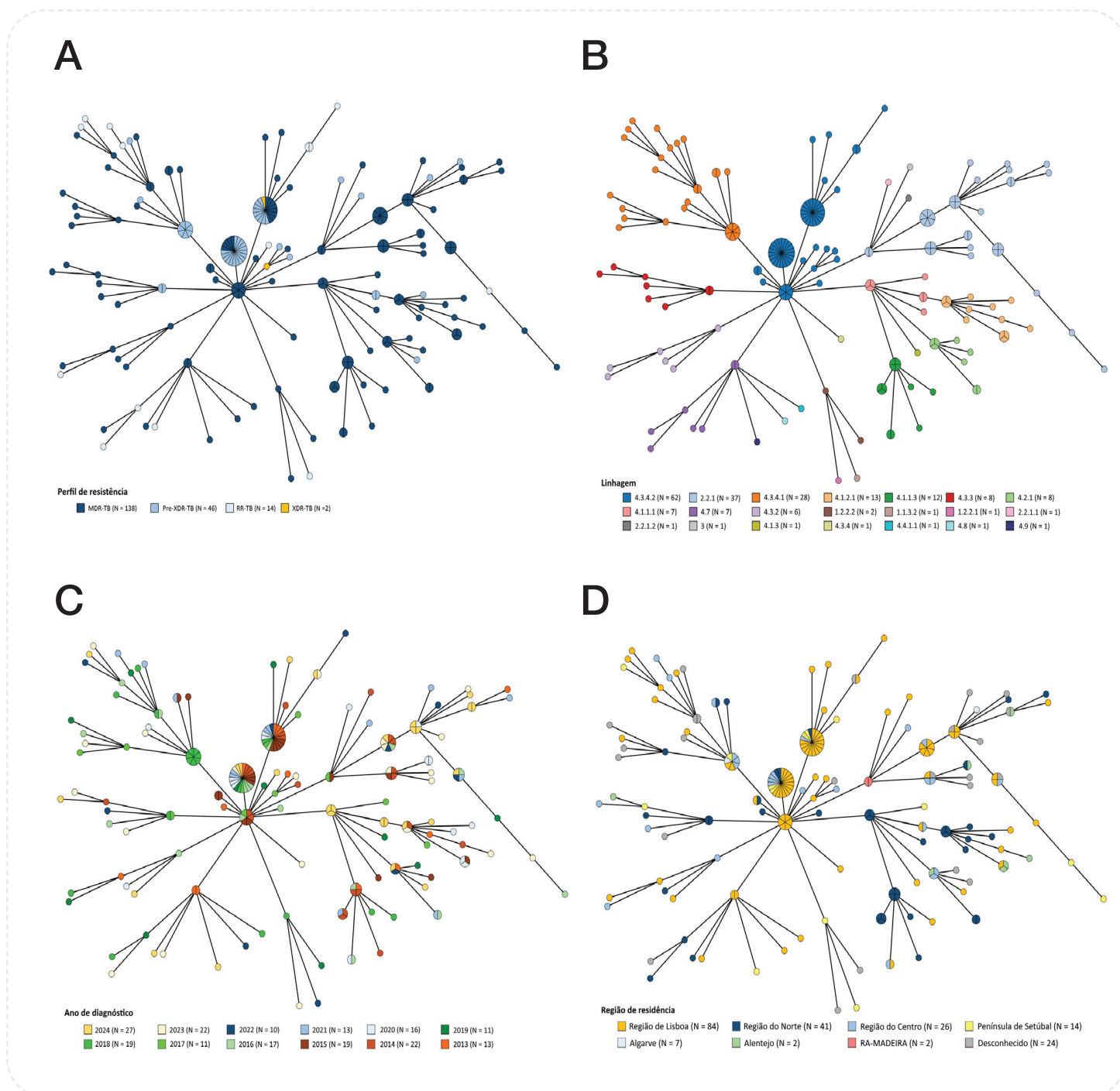
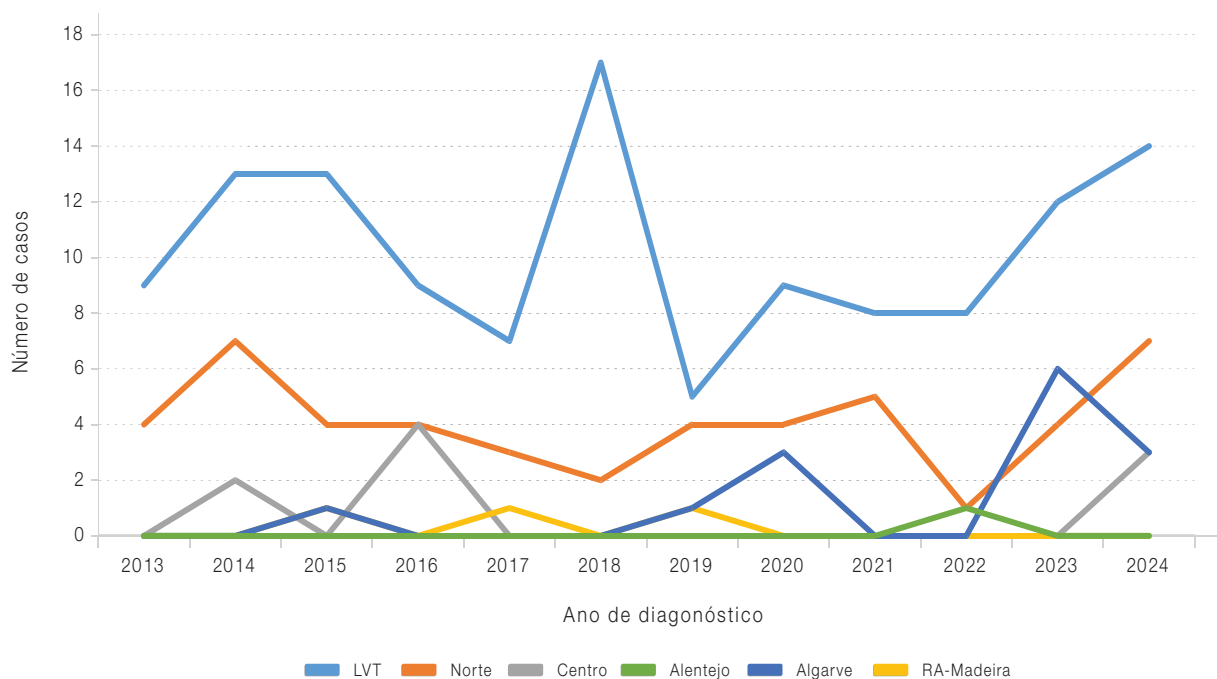


Figura 5 – Filogenia global de todas as estirpes associadas a tuberculose multirresistente sujeitas à sequenciação do genoma total no LNR-TB (n=200).

A árvore filogenética (MST, *minimum spanning tree*) foi gerada a partir dos sítios variáveis (SNPs) partilhados por todas as estirpes em relação ao genoma de referência de *M. tuberculosis* H37Rv (n=11092 posições). Cada nó da árvore corresponde a uma ou a um conjunto de estirpes, estando destacado por cores (A) o perfil de resistência observado, (B) as diferentes linhagens, (C) o ano de diagnóstico e (D) a região de residência de cada um dos doentes. Para efeitos de visualização, todas as estirpes que apresentam uma distância até 12 SNPs foram colapsadas num mesmo nó da árvore, de forma a destacar *clusters* genéticos com possíveis relações epidemiológicas. RA – Região Autónoma; XDR-TB – Tuberculose extensivamente resistente; MDR-TB – Tuberculose multirresistente; Pré-XDR-TB – Tuberculose pré-extensivamente resistente; RR-TB – Tuberculose resistente à rifampicina.



**Figura 6** – Tendência do número de casos de TB-RR/MR ao longo dos anos por região de saúde (2013-2024).  
LVT – Lisboa e Vale do Tejo; RA – Região Autónoma.

### 3.3. Análise de *clusters* ativos em 2024

Com o objetivo de efetuar a vigilância molecular de todos os casos de TB (sensíveis e resistentes) que circulam em Portugal, procedemos a uma análise de possíveis relações filogenéticas de todas as estirpes de MTC isoladas no LNR-TB desde 2020, num contexto de confirmação diagnóstica inicial do caso de TB, enquadrando-as nas análises moleculares das estirpes que já se encontravam em vigilância desde 2013 (isto é, casos de TB-RR/MR ou suspeitas de surtos).

Foram identificados 60 *clusters* moleculares com casos de 2024 e cujas principais características se encontram descritas na [Figura 7](#). Embora alguns destes *clusters*, com menor número de casos (*clusters* 3, 6, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 48, 51, 53 e 56), sejam muito recentes (2023 ou 2024), existem *clusters* que remontam a 2013 (como é o caso de *cluster* 41) ou a 2014 (por exemplo os *cluster* 1 e 7, que são os que incluem o maior número de casos) verificando-se, por isso, uma grande diversidade de possíveis contextos epidemiológicos ao longo dos anos (intervalo de tempo desde o primeiro e o último caso entre 0 dias – *cluster* 34 – e 4188 dias – *cluster* 41, [Figura 7](#)) que seria importante esclarecer.

Verificamos que todos os casos de TB pré-XDR estão agrupados em dois *clusters*: i) o *cluster* 49 é composto por estirpes de TB-MR/XDR, em circulação desde 2014, isoladas de 12 doentes (2/3 do sexo masculino) na sua maioria

residentes na região de LVT (66,7%); ii) O *cluster* 13 é composto por duas estirpes isoladas de doentes jovens (15 a 20 anos) em 2024, mas de regiões de saúde diferentes. Foram detetados múltiplos *clusters* compostos por estirpes cujos perfis de resistência eram idênticos: i) seis *clusters* de estirpes TB-MR (16, 32, 40, 41, 51 e 52); ii) um *cluster* composto por dois casos de TB-RR de doentes de LVT diagnosticados com um intervalo de 613 dias; iii) sete *clusters* de estirpes TB-HR (9, 17, 18, 27, 30, 53, 54), maioritariamente de LVT e de doentes do sexo masculino; iv) 39 *clusters* compostos exclusivamente por estirpes de MTC sensíveis.

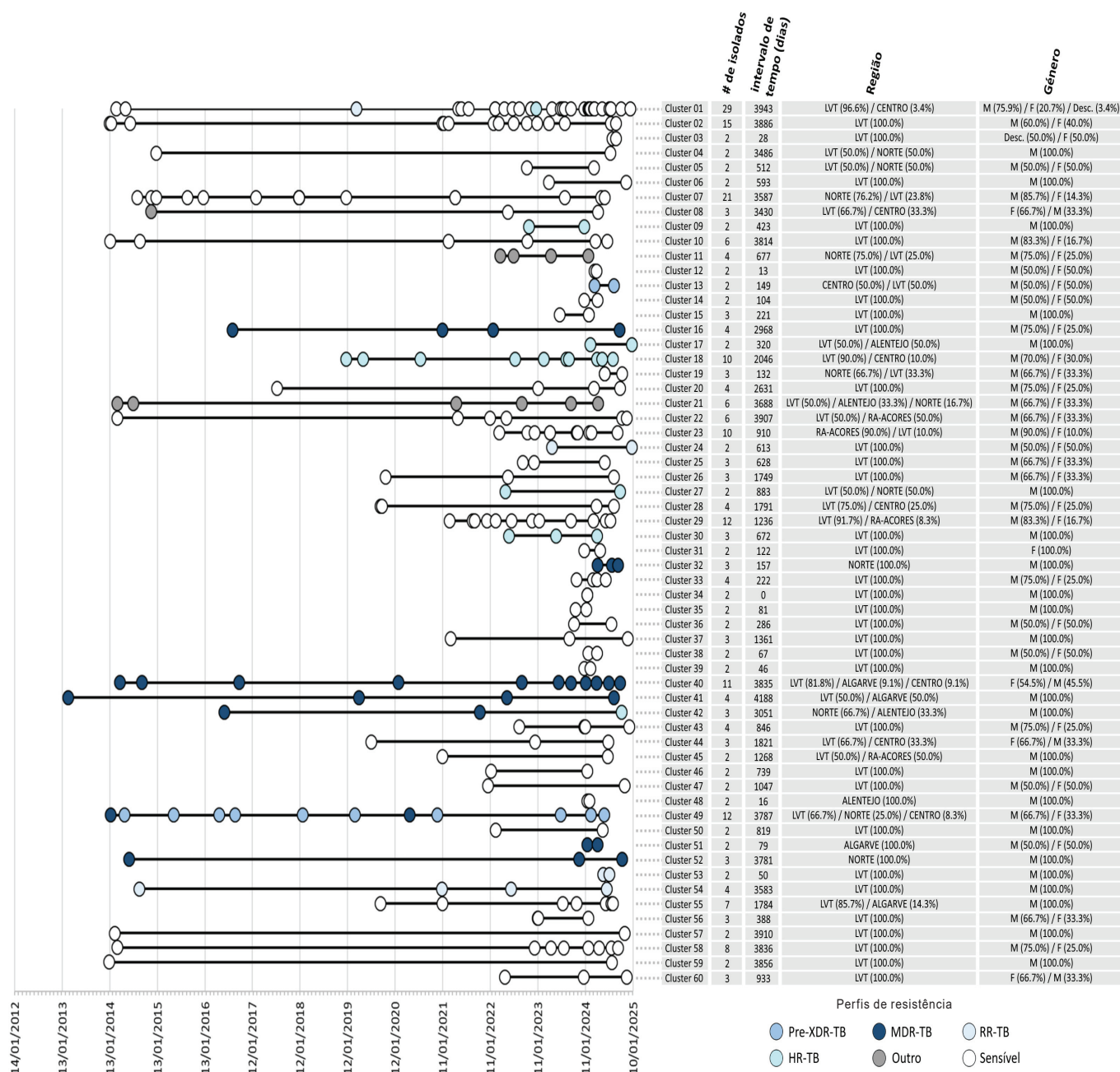
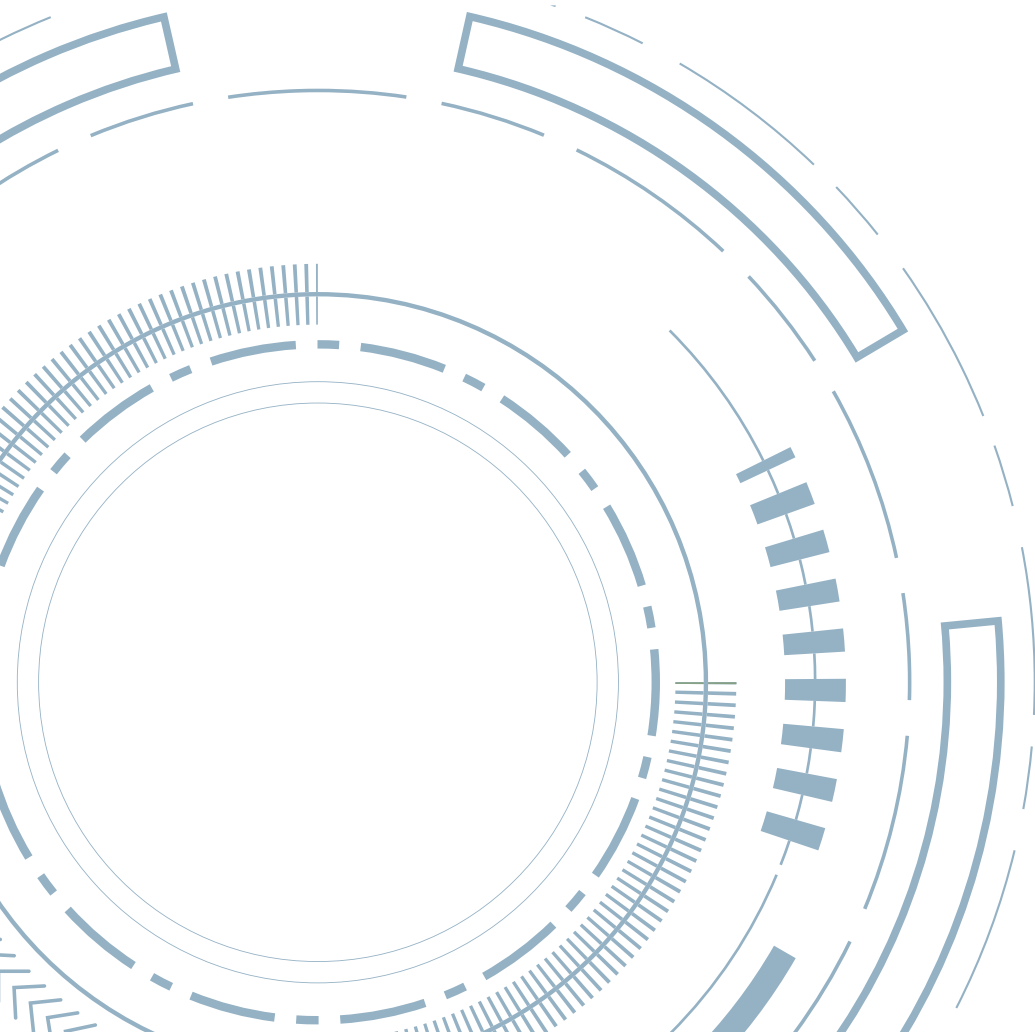


Figura 7 – Distribuição temporal dos clusters com potencial relação epidemiológica, envolvendo estirpes de 2024, com destaque para os perfis de resistência, região de diagnóstico e sexo do doente.

M – Masculino; F – Feminino; LVT – Lisboa e Vale do Tejo; RA-Açores – Região Autónoma dos Açores; RA-Madeira – Região Autónoma da Madeira; MDR-TB – Tuberculose multirresistente; Pré-XDR-TB – Tuberculose pré-extensivamente resistente; RR-TB – Tuberculose resistente à rifampicina; HR-TB – Tuberculose resistente à isoniazida; Outro – Tuberculose com qualquer resistência além das descritas.



# Diagnóstico de *Mycobacterium leprae*



#### 4. Diagnóstico de *Mycobacterium leprae*

A lepra, causada por *M. leprae*, é uma doença crónica que, apesar dos avanços no seu controlo, tem registado um aumento no número de casos a nível mundial, particularmente em regiões com infraestruturas de saúde vulneráveis<sup>9</sup>. De acordo com as diretrizes atuais da OMS, não se recomenda a profilaxia sistemática nem o isolamento do doente, mas sim o diagnóstico precoce e o tratamento adequado com poliquimioterapia, de forma a prevenir complicações e transmissão da doença<sup>9</sup>. Tradicionalmente, o diagnóstico da lepra era realizado por baciloscopia, um método com sensibilidade limitada, que frequentemente apenas permite detetar os casos em estadios mais avançados da doença, quando já são potencialmente infecciosos. Os avanços recentes, permitiram o desenvolvi-

mento de um método de diagnóstico molecular, permitindo a deteção precoce de casos, essencial para o controlo da propagação da lepra e para a melhoria dos resultados clínicos. Desde 2023, o LNR-TB do INSA tem disponível este método diagnóstico.

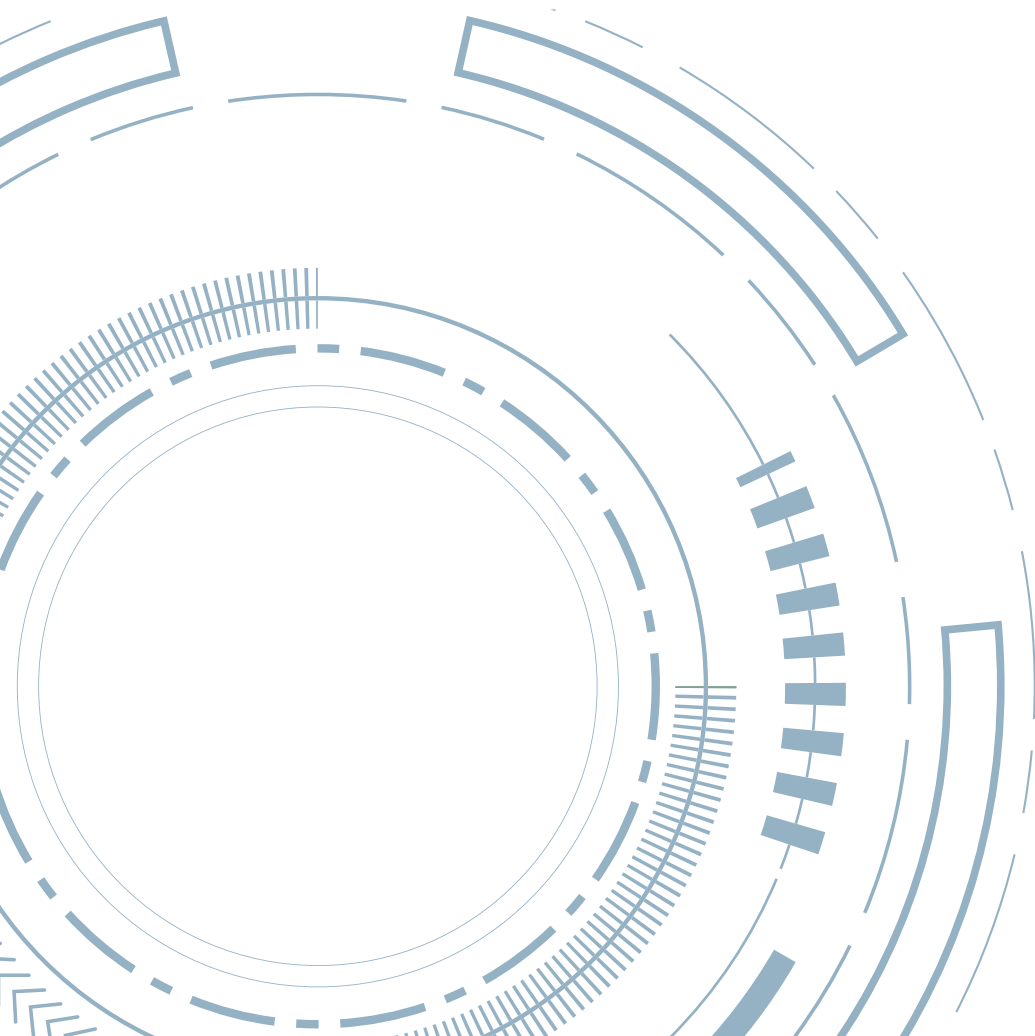
Na [Tabela 5](#) apresenta-se a casuística dos pedidos de confirmação laboratorial de lepra desde 2020. Como se pode verificar, o número de pedidos tem vindo a aumentar, sendo que o diagnóstico molecular por PCR permitiu a confirmação laboratorial da doença de oito doentes (quatro em 2023 e quatro em 2024). Todos estes doentes tinham contexto epidemiológico compatível, nomeadamente, histórico de viagem, proveniência de regiões endémicas do Brasil e da Ásia ou co-habitantes de doentes previamente diagnosticados com lepra.

**Tabela 5** – Casos de *M. leprae* diagnosticados no LNR-TB entre 2020 e 2024.

Ano	PCR	Exame directo	N.º Pos / Utentes
	(N.º pos/N.º testes)		
2020	-	0 / 2	0 / 1
2021	-	0 / 2	0 / 2
2022	-	0 / 4	0 / 1
2023	4 / 7	0 / 7	4 / 12
2024	4 / 12	0 / 6	4 / 14



# Considerações finais



## 5. Considerações finais

Apesar de ser uma doença de notificação obrigatória, de base clínica, a confirmação bacteriológica da TB é essencial para a monitorização da doença e para o conhecimento do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, pelo que devem ser sempre solicitadas análises laboratoriais auxiliares e que permitam a confirmação diagnóstica.

A transição metodológica da genotipagem de estirpes de MTC para tecnologias de sequenciação de nova geração permitiu aumentar a sensibilidade das metodologias de análise molecular e assim fazer uma vigilância laboratorial mais robusta e integrada dos casos de TB-MR.

Tendo em conta que, para além de permitir a deteção atempada de possíveis casos de transmissão que estejam a acontecer na comunidade, esta abordagem também permite conhecer um perfil de suscetibilidade completo aos antibióticos de 1ª linha e o perfil de resistência aos antibióticos de 2ª linha, acreditamos ser viável a transição metodológica dos métodos convencionais para os métodos de análise genómica. Desta forma, será possível, em tempo real, notificar o clínico e as autoridades de saúde com informação completa de perfis de suscetibilidade e potenciais focos de transmissão. Para além disto, esta abordagem, se corretamente utilizada, possibilitará uma redução significativa de custos, a otimização dos recursos técnicos e infraestruturas do laboratório e a garantia de qualidade da informação gerada.

## Referências bibliográficas

1. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal: relatório 2020-2022. Lisboa: INSA, 2023. <http://hdl.handle.net/10400.18/8608>
2. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Vigilância Laboratorial da Tuberculose em Portugal: relatório 2023. Lisboa: INSA, 2024. <http://hdl.handle.net/10400.18/9171>
3. World Health Organization. World Tuberculosis Day 2024 [online]. <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/2024>
4. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024 – 2022 data. Copenhagen: WHO Europe, Stockholm: ECDC, 2024. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB\\_Surveillance\\_Report\\_2024.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TB_Surveillance_Report_2024.pdf)
5. Direcção-Geral da Saúde. Relatório da Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal: dados definitivos de 2022. Lisboa: DGS, 2021. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/relatorio-de-vigilancia-e-monitorizacao-da-tuberculose-em-portugal-dados-definitivos-2020-pdf.as>
6. Direção Executiva do Serviço Nacional de Saúde. Lisboa I.P., Porto: DE-SNS, 2024. [https://www.sns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2024/05/Relatorio\\_Direcao-Executiva-do-Servico-Nacional-de-Saude-IP.pdf](https://www.sns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2024/05/Relatorio_Direcao-Executiva-do-Servico-Nacional-de-Saude-IP.pdf)
7. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: WHO, 2021. <https://iris.who.int/handle/10665/338776>
8. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. 2nd ed. Geneva: WHO, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>
9. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act! Geneva: WHO, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9937-501-521>





#### Departamento de Doenças Infeciosas

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal  
Tel.: (+351) 217 519 200  
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) 223 401 100  
E-mail: [inforporto@insa.min-saude.pt](mailto:inforporto@insa.min-saude.pt)

Centro de Estudos de Vetores de Doenças Infeciosas  
Doutor Francisco Cambournac  
Av. da Liberdade, n.5, 2965-575 Águas de Moura, Portugal  
Tel.: (+351) 265 938 295  
E-mail: [cevdi@insa.min-saude.pt](mailto:cevdi@insa.min-saude.pt)