



## Tuberculose multirresistente e extensivamente resistente em Portugal, 2008-2013

Rita Macedo, Anabela Santos Silva, Maria João Simões

m.joao.simo@insa.min-saude.pt

Laboratório Nacional de Referência de Micobactérias, Departamento de Doenças Infecciosas. INSA.

### Introdução

A resistência aos antibióticos compromete o controlo e dificulta as estratégias de eliminação da Tuberculose (TB) a nível mundial (1). Doentes infetados por estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, em particular à isoniazida e rifampicina que, por isso, são designadas por multirresistentes, necessitam de tratamentos mais prolongados, com a toma de um maior número de fármacos e, frequentemente, com inúmeros efeitos adversos.

Na União Europeia (UE/EEE) em 2013, e para os casos novos de TB pulmonar com cultura positiva para *M. tuberculosis*, os resultados de tratamentos com sucesso de uma TB com qualquer tipo de resistência aos antibióticos ficaram abaixo da meta de 85%, estabelecida pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (1,2). Para os casos de TB multirresistente (TB-MR) a taxa de sucesso terapêutico foi de 34% na UE/EEE, substancialmente abaixo da meta imposta de 70% (1,2). Quase dois terços dos doentes, diagnosticados com TB-MR em 2009 na UE/EEE, morreram ou abandonaram o tratamento (2). É sabido que a TB-MR pode resultar de tratamentos incompletos ou inadequados ou de atrasos no diagnóstico da multirresistência. A incapacidade de garantir um tratamento adequado aos casos de TB-MR, não só coloca a vida dos doentes em risco, como também potencia o aparecimento de estirpes extensivamente resistentes (TB-XDR). No período entre 2007 e 2010, 3,4% dos casos novos de TB registados em todo o mundo foram multirresistentes, dos quais apenas 2,6% tiveram confirmação laboratorial por isolamento em cultura. Em relação aos casos de retratamento, 19,8% foram de TB-MR (3).

Em 2013, e de acordo com os dados do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT) da Direção-Geral da Saúde (DGS), foram notificados 2292 casos de TB em Portugal, dos quais mais de 80% tinham diagnóstico laboratorial confirmado, por cultura e teste de suscetibilidade a antibióticos (TSA) de primeira linha, cumprindo, assim, os objetivos das metas impostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo ECDC (4,5). Em Portugal, e de acordo com os dados do relatório do PNT da DGS, o número de casos novos de TB-MR está a diminuir e, em 2013, foram notificados 20 (0,87%) casos de TB-MR, dos quais 20% (4 casos) apresentavam critérios de TB-XDR (5). A proporção de TB-MR observada em Portugal é inferior à da média na União Europeia (14%) e encontra-se circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa (cerca de 65% dos doentes com TB-MR são residentes na área de Lisboa e Vale do Tejo) (6).

De facto, e conforme consta do relatório de 2013 do PNT, o número de casos confirmados de TB com perfil de suscetibilidade aos antibióticos conhecido tem vindo a diminuir, sendo cada vez mais frequente os doentes iniciarem tratamento com base em critérios clínicos e radiológicos (4). Esta constatação reflete, por si só, a necessidade de se identificarem as causas de cada vez menos doentes terem o isolamento de *M. tuberculosis* em cultura, e consequentemente, não terem resultados da suscetibilidade aos antibióticos, bem como a importância de se avaliar e reativar a rede laboratorial de Vigilância da TB em Portugal (VigLab-Tuberculose). O mesmo relatório aponta também para um decréscimo contínuo do número de casos de TB-MR.

### Objectivo

Tendo como finalidade reforçar a importância da vigilância epidemiológica da TB em Portugal, pretende-se com este estudo apresentar os resultados laboratoriais de resistência aos antibióticos, em particular, dos casos multi e extensivamente resistentes entre 2008 e 2013.

### Material e Métodos

Para responder ao objetivo proposto, procedeu-se à análise dos resultados laboratoriais das culturas e TSA de primeira e segunda linhas de todos os casos recebidos no Laboratório de Referência de Mico-

artigos breves\_ n. 3

bactérias do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), entre 2008-2013, com particular atenção para os casos de tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. Neste sentido, constituíram fonte de dados do presente estudo, o Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG TB) da DGS e o Laboratório Nacional de Referência de Tuberculose do INSA. Para a análise descritiva dos dados recorreu-se ao cálculo de frequências absolutas e relativas.

**Resultados**

**Tuberculose multirresistente**

Entre 2008 e 2013 foram recebidas nos Laboratórios de Micobactérias do INSA (Lisboa e Porto) 80 025 amostras biológicas para confirmação de caso clínico suspeito de tuberculose, para monitorização de terapêutica antibacilar ou para testes de identificação e susceptibilidade. Durante o período em estudo, foram realizados 7142 TSA de 1ª linha, em estirpes isoladas de 4169 doentes (Gráfico 1).

Dos 4169 doentes com TB, 306 (7,3%) correspondiam a casos de TB-MR (Tabela 1, Gráfico 2).

Do total das 306 estirpes TB-MR, 145 (47,4%) foram isoladas no INSA e as restantes 161 (52,6%) foram isoladas em laboratórios hospitalares. Os TSA de 1ª linha foram realizados nos laboratórios que fizeram o respectivo isolamento e todos os TSA de 2ª linha foram realizados no INSA (Tabela 2).

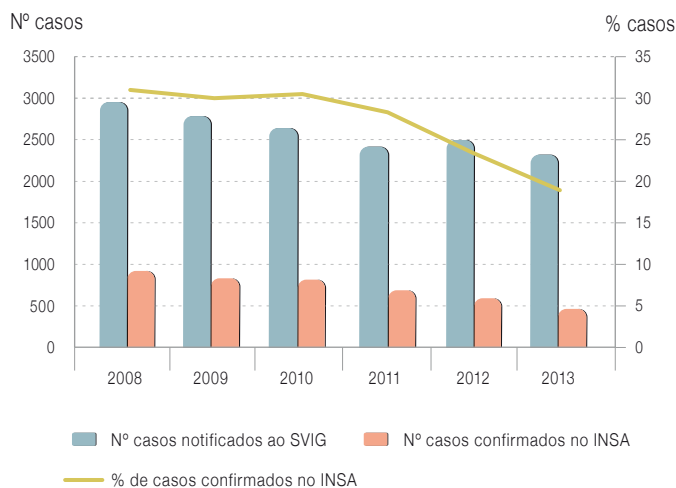
**Tabela 1:** Número de casos TB-MR notificados ao SVIG-TB e número de casos de TB-MR com TSA de 2ª linha realizados no INSA, 2008-2013.

Ano de isolamento	Nº de casos TB-MR notificados ao SVIG-TB	Nº de casos TB-MR com TSA de 2ª linha realizados no INSA
2008	77	69
2009	63	46
2010	53	49
2011	-	54
2012	38	64
2013	20	24
Total	251	306

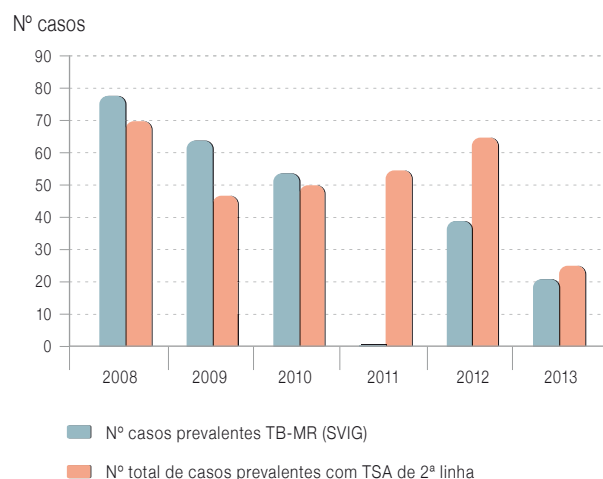
**Tabela 2:** Número de casos de TB-MR com indicação do local de realização dos TSA de 1ª e 2ª linhas, 2008-2013.

Ano de isolamento	Nº de casos com TSA de 1ª linha realizado no INSA	Nº de casos com TSA de 1ª linha realizado em laboratório hospitalar	Nº de casos de TB-MR com TSA de 2ª linha realizado no INSA
2008	40	29	69
2009	18	28	46
2010	21	28	49
2011	27	27	54
2012	29	35	64
2013	10	14	24
Total	145	161	306

**Gráfico 1:** Distribuição dos casos de TB notificados ao SVIG-TB e dos casos de TB com confirmação laboratorial realizada no INSA e respetiva proporção, 2008-2013.



**Gráfico 2:** Número de casos de TB-MR notificados ao SVIG-TB e número de casos de TB-MR e com TSA de 2ª linha realizados no INSA, 2008-2013.



artigos breves\_ n. 3

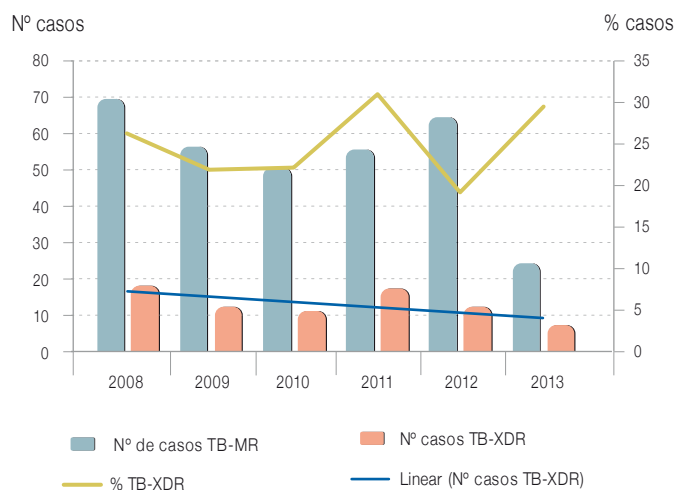
**Tuberculose extensivamente resistente**

A tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), definida como TB-MR com resistência acrescida aos aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, é a forma mais grave de TB. Para o seu tratamento é necessário recorrer a antibióticos com maior risco de toxicidade e, frequentemente, a classes de antibióticos com efetividade ainda não totalmente comprovada. Sendo o INSA o único laboratório a nível nacional a realizar TSA de 2ª linha, pode verificar-se que o número de casos de TB-XDR não tem vindo a decrescer desde 2008, tendo representado 29,2% do total de casos de TB-MR registados em 2013 (Tabela 3; Gráfico 3).

**Tabela 3:** Número e frequência de casos de TB-XDR com TSA de 2ª linha realizado no INSA, 2008-2013.

Ano	Nº de casos de TB-MR com TSA 2ª linha realizado no INSA	Nº e frequência de casos de TB-XDR (%)
2008	69	18 (26,1%)
2009	46	12 (26,1%)
2010	49	11 (22,4%)
2011	54	17 (31,5%)
2012	64	12 (18,8%)
2013	24	7 (29,2%)
Total	306	77 (25,2%)

**Gráfico 3:** Número e frequência de casos de TB-MR e número de casos de casos TB-XDR, 2008-2013.



**\_Discussão e conclusões**

Neste estudo, verificou-se que a proporção de casos de TB confirmados no INSA tem vindo a decrescer desde 2008, quando comparado com o número de casos notificados ao SVIG-TB (Gráfico 1). Mantendo-se constante a proporção de casos com confirmação laboratorial (cerca 80%) (4, 5), presume-se que os laboratórios hospitalares têm vindo a aumentar a realização do diagnóstico laboratorial da TB. No entanto, sendo crescente o número de doentes que iniciam tratamento com base apenas em critérios clínicos e radiológicos (4), é necessário compreender as causas da falta de resultados sobre o perfil de suscetibilidade aos antibióticos. Entre outras explicações, como sejam atrasos ou mesmo sub-notificação inerentes ao sistema de vigilância da DGS, pode-se também equacionar a possibilidade dos métodos moleculares de deteção de *M. tuberculosis* e de identificação de mutações associadas à resistência aos antibióticos estarem a ser utilizados como único método de diagnóstico.

Apesar do número decrescente de casos de TB confirmados no INSA (Figura 1), o número de casos de TB-MR identificados tem vindo tendencialmente a aumentar desde 2009 (Figura 2). Contudo, em 2013, observou-se um decréscimo acentuado do número total de casos de TB-MR em Portugal enviados ao INSA para realização de TSA de 2ª linha (Gráfico 2). O número de casos de TB-XDR tem vindo tendencialmente a diminuir, mantendo-se constante a sua proporção relativamente ao total de TB-MR (Gráfico 3).

A falta de cruzamento e validação de alguns dos dados recolhidos das duas fontes em apreciação, nomeadamente o número mais elevado de casos de TB-MR com confirmação laboratorial do que o notificado ao SVIG-TB, e a diminuição do número de casos de TB confirmados no INSA com aumento do número de casos de TB-MR (Tabelas 1 e 2), justificam que a vigilância laboratorial da TB e da resistência aos antibióticos se mantenha uma prioridade. Os métodos moleculares de deteção e caracterização de multirresistência, utilizados por alguns laboratórios como métodos únicos de diagnóstico laboratorial, implicam a existência de redes de laboratórios, que permitam a realização dos testes subsequentes à deteção de ácidos nucleicos, nomeadamente os testes fenotípicos de resistência de 1ª e 2ª linha.

artigos breves\_ n. 3

O encerramento de alguns Centros de Diagnóstico Pneumológico e o consequente acompanhamento dos doentes nos hospitais, incluindo o diagnóstico laboratorial, exige uma maior aproximação do laboratório de referência aos laboratórios hospitalares, tendo em vista a uniformização e validação das metodologias laboratoriais adotadas, bem como o reforço da componente laboratorial da vigilância epidemiológica da TB em Portugal.

\_Agradecimentos

À Doutora Cristina Furtado pela revisão científica do artigo.

**Referências bibliográficas:**

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control. Progressing towards TB elimination: a follow-up to the Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union. Stockholm: ECDC; 2010. [LINK](#)
- (2) European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2014. Stockholm: ECDC, 2014. [LINK](#)
- (3) Zignol M, van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bull World Health Organ. 2012;90(2):111-9D. [LINK](#)
- (4) Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose – ponto da situação epidemiológica e de desempenho (dados provisórios), Dia Mundial da Tuberculose 2013. Lisboa: DGS, 2013. [LINK](#)
- (5) Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose – ponto da situação epidemiológica e de desempenho, Dia Mundial da Tuberculose 2014. Lisboa: DGS, 2014.
- (6) European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: ECDC, 2012. [LINK](#)