

## ÍNDICE

---

<i>Resumo</i>	1
<i>Abstract</i>	2
<i>Introdução</i>	3
<i>História de Doença</i>	5
<i>Resistência aos Antibacilares</i>	11
<i>Diagnóstico</i>	16
<i>Tratamento</i>	26
<i>Adesão ao Tratamento</i>	35
<i>TBXDR</i>	42
<i>Prevenção</i>	46
<i>Conclusões</i>	50
<i>Referências</i>	53

**RESUMO**

---

Portugal continua a ser o país da Europa Ocidental com a mais elevada incidência de tuberculose e de infecção por VIH. Concomitantemente, tem-se observado, nos últimos anos, um aumento gradual do número de casos de tuberculose resistente e multirresistente, o que constitui um problema de saúde pública de extrema importância.

A tuberculose multirresistente está associada a vários factores de risco, como a toxicodependência, a não adesão à terapêutica, imigração e baixo nível socioeconómico. As medidas tradicionais de controlo da tuberculose parecem não ser suficientes em situações nas quais a prevalência de tuberculose e de infecção por VIH são elevadas.

A tuberculose multirresistente é definida pela resistência pelo menos à isoniazida e à rifampicina e o seu tratamento representa um desafio, devido à sua complexidade, com recurso a fármacos de segunda linha (mais dispendiosos e menos acessíveis) e frequentemente com menos sucesso que o tratamento de estirpes sensíveis.

De forma a prevenir o aumento do número de casos de tuberculose multirresistente, além de testes de diagnóstico e de sensibilidade aos tuberculostáticos mais rápidos, é essencial o apoio à investigação que decorre de momento para o desenvolvimento de novos antibacilares e novas vacinas, bem como criar condições de isolamento adequadas para todos os casos suspeitos de tuberculose. Para tal, é necessário um compromisso político que garanta um correcto funcionamento do Plano Nacional de Luta Contra a Tuberculose, dotando as estruturas de saúde com recursos humanos, laboratoriais e financeiros.

**Palavras-chave:** Tuberculose, Tuberculose multirresistente, co-infecção VIH, diagnóstico, tratamento, prevenção.

**ABSTRACT**

---

Portugal is still nowadays the Western Europe's country with the highest incidence of tuberculosis and HIV infection. Simultaneously, there has been an increase of new cases of drug-resistant and multidrug-resistant tuberculosis, which constitutes a public health problem of extreme importance.

Multidrug-resistant tuberculosis is associated with a variety of risk factors, such as drug addition, non-adhesion to treatment, immigration and low socioeconomic standards. The traditional tuberculosis control measures do not seem to be sufficient in both tuberculosis and HIV co-infection high prevalence settings.

Multidrug-resistant tuberculosis is defined as being resistant to, at least, isoniazide and rifampicine, and its treatment represents a challenge, due to its complexity, request to second line drugs (more expensive and less available) and often less successful than the treatment of sensitive strains.

In order to prevent an increase of new cases of multidrug-resistant tuberculosis, it is essential to support not only faster and more sensitive diagnostic tests but also the research at the moment to develop new anti-tuberculosis drugs and new vaccines, as well as to create adequate isolation conditions for all the confirmed cases. Thus the political commitment is necessary so that the National Tuberculosis Control Program can function correctly providing the health institutions with the human, laboratorial and financial resources they need.

**Key-words:** Tuberculosis, Multidrug-resistant tuberculosis, HIV co-infection, diagnosis, treatment, prevention.

## INTRODUÇÃO

---

A Tuberculose (TB), doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*), é uma das mais antigas doenças que afectam os seres humanos e que constitui ainda importante causa de morte no mundo inteiro. Os pulmões são os principais atingidos, mas afecta outros órgãos em cerca de 33% dos casos, sendo curável na sua maioria, desde que as estirpes sejam sensíveis aos antibacilares (Raviglione & O'Brien 2008).

No final da década de 1980 e início da década de 1990, após ter sido considerada sob controlo, os números de casos notificados de TB aumentaram nos países desenvolvidos. Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a TB como sendo um problema de saúde de emergência mundial e assinalou as principais razões para o aumento de incidência da doença. Esses aumentos estiveram relacionados, em grande parte, com a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), mas não só: os problemas sociais, como o aumento da pobreza urbana e a toxicodependência, a imigração de países com alta prevalência de TB, para além do desmantelamento dos serviços de assistência à TB e a transmissão dentro de instituições como hospitais, prisões e outros centros também foram citados (Raviglione *et al.* 1995).

Em Portugal, ao contrário do que sucede na maioria dos restantes países da Europa Ocidental, a TB continua a ser um importante problema de saúde pública. De facto, nas últimas décadas, Portugal tem registado valores de incidência de TB superiores aos dos seus países vizinhos (Antunes *et al.* 2000). Entre as possíveis causas para esta realidade, destacam-se o desenvolvimento socioeconómico mais lento e o aumento da pobreza, a imigração das antigas colónias Africanas e Este da Europa (regiões com índices de TB muito elevados), a desactivação parcial de medidas de luta anti-tuberculosa, programas de controlo da TB

deficientes e a incidência mais elevada da Europa de indivíduos infectados por VIH e de toxicodependência (Constant *et al.* 2004).

Cerca de um terço da população mundial encontra-se infectada pelo *Mt.* Desse total, a grande maioria vive nos países em desenvolvimento e a maior parte dos indivíduos tem entre 15 e 59 anos, representando uma grande percentagem da população economicamente activa dos seus países. A expectativa é de que 2 milhões de pessoas morrerão a cada ano, devido à TB (WHO 2008).

A intersecção destas duas doenças (TB e VIH) é uma sinergia assustadora: ambas as doenças estão concentradas em áreas de pobreza onde os recursos para diagnóstico, tratamento e controle de infecção são mínimos; ambas as doenças são representativas de grandes falhas na saúde pública, apesar das conquistas que têm sido feitas no tratamento; e as doenças estão ligadas biologicamente: dependendo da área geográfica, cerca de 40 milhões de pessoas infectadas por VIH têm cerca de 6 a 50 vezes mais probabilidade de desenvolver TB activa que as pessoas não infectadas. Estas co-epidemias são uma combinação temível, visto que cada uma acelera a outra (Bartlett 2007).

A Tuberculose Multirresistente (TBMR) define-se pela resistência tanto à rifampicina (principal fármaco esterilizante) como à isoniazida (principal fármaco bactericida), enquanto a recentemente classificada Tuberculose Extensivamente Resistente (TBXDR) consiste na resistência, para além dos fármacos supracitados, às fluoroquinolonas e a pelo menos um dos três antibacilares injectáveis: canamicina, amicacina ou capreomicina (Padayatchi & Friedland 2007). A TBXDR, apesar de ainda relativamente rara, foi classificada pela OMS como uma ameaça séria ao controlo da tuberculose, com consequências à escala mundial, assumindo os contornos de uma autêntica pandemia em algumas regiões do mundo (Vilariça *et al.* 2008).

## HISTÓRIA DE DOENÇA

---

O agente etiológico da TB humana pertence à ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*. O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é constituído por cinco espécies de micobactérias intimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* e *M. canetti* (Ducati *et al.* 2005).

O *Mt* é um bacilo delgado ligeiramente encurvado de 1 a 4µm de comprimento e 0,3 a 0,6µm de diâmetro, aeróbio estrito, intracelular facultativo, não produtor de toxinas. Apresenta crescimento lento, demorando cerca de 4 a 8 semanas para formar colónias visíveis mesmo em meios de cultura especiais (Ducati *et al.* 2005; Kritski *et al.* 2000).

A parede celular do bacilo da TB apresenta uma estrutura extremamente particular composta por: peptidoglicano (ácido N-glicolilmurâmico), ácidos micólicos (ácidos gordos de cadeia longa), arabinogalactano (polissacarídeo) e proteínas e lípidos livres que não estão ligados covalentemente a este esqueleto basal (complexo arabinogalactano-peptidoglicano). Os lípidos livres representam epítomos passíveis de serem reconhecidos pelo hospedeiro (Smith 2003). O alto teor de lípidos presente na parede celular das micobactérias, cerca de 60%, confere a estes microrganismos características como a formação de película em meios líquidos, resistência à descoloração por álcool-ácido, bem como a diversos agentes químicos e antibióticos (Manzano *et al.* 2005).

A transmissão do *Mt* ocorre de uma pessoa com tuberculose pulmonar infecciosa para outras pessoas por núcleos de gotículas, que são aerossolizados pela tosse, espirro ou fala. As gotículas secam rapidamente, mas as menores (5 a 10µm de diâmetro) podem permanecer suspensas no ar durante várias horas e alcançar as vias respiratórias inferiores quando inaladas. A intimidade e a duração do contacto, o grau de infecciosidade do caso e o ambiente compartilhado constituem importantes determinantes da probabilidade de transmissão. Os

pacientes com tuberculose cuja expectoração contém *Mt* visíveis à microscopia têm maior tendência a transmitir a infecção. Os pacientes mais infecciosos apresentam doença pulmonar cavitária ou, menos frequentemente, TB laríngea. Os doentes que apresentam TB com exame directo negativo/cultura positiva são menos infecciosos, e os com doença pulmonar com cultura negativa e TB extrapulmonar são praticamente não infecciosos. Como os indivíduos com infecção VIH e TB têm menos tendência a apresentar cavitações, podem ser menos infecciosos que os sem co-infecção VIH (Raviglione & O'Brien 2008).

No entanto, Perkins & Cunningham (2007) apontam que apesar de ser conhecido que os indivíduos com exame directo de expectoração negativo não contribuem significativamente para a transmissão, não se sabe se isso se afigura verdadeiro nas populações em que a imunodepressão associada ao VIH é comum. O que é claro é que a falha na detecção precoce de TB nestes doentes é fatal. A verdadeira magnitude do problema da TB com exame directo negativo em indivíduos severamente imunodeprimidos pode estar subestimada, visto que muitos doentes podem falecer antes que a TB seja diagnosticada.

O padrão de resposta do hospedeiro depende de uma primeira exposição (TB primária) ou de uma reacção secundária num hospedeiro já sensibilizado (TB secundária ou pós-primária). Na TB primária, em 90 a 95% dos casos, as lesões pulmonares iniciais (complexo de Gohn) evoluem para fibrose do granuloma e/ou a calcificação do caseoma, controlando a infecção. Uma das formas mais graves da TB primária é a forma miliar, caracterizada pela difusão de lesões granulomatosas muito pequenas que atingem os pulmões e muitos outros órgãos. A TB secundária ou pós-primária é a forma de TB que ocorre em geral tardiamente, anos após o estabelecimento da lesão primária. O indivíduo desenvolve uma lesão mais circunscrita, de evolução mais lenta que as formas primárias, com maior reacção inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. A origem pode ser tanto endógena, por reactivação de um foco quiescente (bacilos que se encontravam em estado de

dormência ou latência), quanto exógena, a partir de uma nova contaminação por estirpes mais virulentas que resistem à forte resposta imunológica desencadeada pelo hospedeiro (Ducati *et al.* 2005).

Após a inalação, os bacilos são fagocitados pelos macrófagos alveolares. Embora a fagocitose aconteça e parte dos bacilos sejam destruídos, um maior número permanece vivo dentro do fagossoma do macrófago. A sobrevivência do bacilo dentro da célula é mediada principalmente pela sua habilidade de interferir na maturação do fagossoma, impedindo a acidificação do microambiente que é fundamental para a fusão fago-lisossoma, permitindo assim a sua multiplicação nos estágios iniciais da infecção. O crescimento intracelular da micobactéria pode ser inibido pela acção de macrófagos activados por citocinas produzidas por células T (Melo & Afiune 1993).

A presença de antígenos micobacterianos no fagossoma do macrófago permite que estes sejam processados e apresentados às células T CD4<sup>+</sup> via MHC (complexo de histocompatibilidade principal) de classe II. Estudos têm demonstrado que na infecção pelo bacilo da TB há uma intensa resposta de células T CD4<sup>+</sup> Th1 (T helper 1). Estas células apresentam um importante papel na resposta imune do hospedeiro, pois as citocinas que produzem (interferão gama (IFN- $\gamma$ ), factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), leucotrieno a3 (LT-a3), interleucina 2 (IL-2)) estão envolvidas na activação de células fagocíticas e outras células inflamatórias capazes de inibir o crescimento da micobactéria, ou seja, estão envolvidas no controle da infecção (resistência adquirida) (Boom *et al.* 2003).

As células T são activadas e dirigem-se para o foco da infecção promovendo uma resposta intensa que envolve a activação de macrófagos, recrutamento de outras células como células B, células dendríticas, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, células gigantes multinucleadas e ainda a produção de citocinas. Esta intensa resposta resulta na formação da



lesão granulomatosa também chamada de granuloma ou tubérculo, coincidindo com o aparecimento da hipersensibilidade do tipo tardia (que confere reactividade ao teste tuberculínico). No centro do granuloma pode ocorrer necrose granular caseosa, decorrente da libertação de substâncias citotóxicas por células T (Boom *et al.* 2003). A formação do granuloma tem como finalidade a contenção dos bacilos, impedindo o desenvolvimento da doença (Raviglione & O'Brien 2008).

Entre os infectados VIH não se observa habitualmente a presença de granulomas, visto que a imunodepressão mediada pelo vírus impede a sua formação, resultando tanto numa ineficaz contenção dos bacilos de *Mt* como numa diminuída formação de cavitações. Assim, estes efeitos manifestam-se, clinicamente, com a frequente doença extrapulmonar, achados atípicos na radiografia de tórax, maior envolvimento do lobo inferior do pulmão e menores concentrações de bactérias na expectoração (Perkins & Cunningham 2007).

Aparentemente, a infecção por VIH, por si só, é insuficiente para explicar o novo aumento na incidência de TB, uma vez que este fenómeno teve início antes do grande impacto da disseminação do vírus no mundo. No entanto, a influência de qualquer uma das duas doenças na patogénese da outra leva a que, epidemiologicamente, se observe uma relação próxima entre ambas. Por um lado, a TB contribui para o agravamento do estado de imunossupressão, ao provocar uma inactivação dos linfócitos T CD4+ pela produção de citocinas pelo macrófago e, conseqüentemente, um aumento da expressão viral. Por outro lado, o VIH, ao infectar os linfócitos T CD4+, vai interferir nos mecanismos da imunidade celular, a qual é crucial no controlo da infecção por *Mt* (Pina 1998).

O risco de desenvolver doença após ter sido infectado depende, em grande parte, de factores endógenos, como as defesas imunológicas e não imunológicas inatas do indivíduo, bem como o nível de função da imunidade mediada por células. A re-infecção de um

indivíduo previamente infectado, comum em áreas com altas taxas de transmissão de TB, também pode favorecer o desenvolvimento da doença. O factor de risco mais potente para a TB entre indivíduos infectados é claramente a infecção VIH, que suprime a imunidade celular, pois o risco da infecção latente pelo *Mt* evoluir para doença activa está directamente relacionado com o grau de imunodepressão do paciente (Raviglione & O'Brien 2008).

Assim, o VIH não só aumenta a probabilidade de um indivíduo contrair TB, como também diminui o intervalo de tempo livre entre infecção e doença. A importância da imunidade celular no controlo da infecção latente por *Mt* é bem patente na análise dos riscos de reactivação da infecção. Enquanto um imunocompetente infectado por *Mt* tem um risco de reactivar a infecção latente de cerca de 10% durante toda a sua vida, um indivíduo co-infectado por VIH tem um risco de 7 a 10% por ano (Glynn 1998).

Depois de penetrar no organismo através de via respiratória, o *Mt* pode disseminar-se e instalar-se em qualquer órgão. Os sítios de implantação são aqueles com maior aporte sanguíneo e, portanto, de oxigénio, como por exemplo, o córtex renal e cerebral, as extremidades de crescimento dos ossos longos, vértebras, e glândulas supra-renais (Melo & Afiune 1993).

Nos indivíduos imunodeprimidos, a TB surge com expressão clínica diferente do quadro clássico de febre prolongada, dispneia, tosse e expectoração. A sintomatologia é inespecífica e é composta por manifestações que ocorrem no decurso da própria infecção por VIH, e próprias das infecções oportunistas que surgem no contexto de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Esta inespecificidade dificulta o diagnóstico e atrasa a instituição da terapêutica. Daqui resultam consequências epidemiológicas graves, uma vez que se verifica um aumento significativo da possibilidade de contágio dos conviventes (Constant *et al* 2004).

Antes do advento da infecção VIH, cerca de 80% dos novos casos de TB limitavam-se aos pulmões. Em consequência da disseminação hematogena em indivíduos infectados VIH, a TB extrapulmonar observa-se mais hoje que no passado. É comum e frequentemente com sintomatologia inespecífica, podendo resultar nas manifestações mais graves de infecção por *Mt* (tuberculose miliar, meningite tuberculosa). Por ordem de frequência, os locais extrapulmonares mais afectados são: gânglios linfáticos (40%; principalmente supraclaviculares e cervicais posteriores), pleura (20%), o tracto genitourinário (15%), ossos e articulações (10%; principalmente coluna vertebral – “mal de Pott”/espondilite tuberculosa), meninges (5%), aparelho digestivo (3,5%), peritoneu e o pericárdio (Raviglione & O’Brien 2008).

## RESISTÊNCIA AOS ANTIBACILARES

A resistência aos antibacilares é conhecida desde a introdução de quimioterapia eficaz, em 1947, e nada mais é do que a amplificação (induzida pelo Homem) do fenómeno natural das mutações espontâneas a nível dos genes do *Mt* (Pina 1998). O mecanismo de acção dos antibacilares está associado a uma pressão selectiva sobre uma população de *Mt* que contém bacilos portadores de mutações adquiridas espontaneamente, que lhes conferem protecção à actividade antimicobacteriana dos antibacilares (Costeira & Pina 2007).

Os erros clínicos que habitualmente conduzem a esta situação esta relacionados com:

- a) deficiente implementação de um dispositivo que garanta a adesão ao tratamento;
- b) incapacidade em detectar a não adesão ao tratamento ou de tomar medidas correctivas;
- c) não conhecimento da resistência pré-existente;
- d) prescrição de esquemas terapêuticos inadequados;
- e) junção de um único fármaco a um regime terapêutico ineficaz;
- f) má percepção de situações clínicas que podem conduzir a uma redução dos níveis séricos dos antibacilares (malabsorção, interacções medicamentosas, infecção VIH e outras comorbilidades);
- g) prolongamento injustificado do tratamento (DGS 2007).

A OMS divide as causas de tratamento inadequado a três níveis: a) falhas médicas (normas inapropriadas, não cumprimento ou ausência de normas, pouca experiência, tratamento não monitorizado e programas de controlo da TB mal organizados ou consolidados); b) falhas associadas aos fármacos (má qualidade, indisponibilidade de certos fármacos por ausência de *stock* ou ruptura na distribuição, deficientes condições de armazenamento ou dose/combinacão incorrecta); e ainda c) as falhas relacionadas com os próprios doentes (fraca adesão ou deficiente estratégia DOTS – *Directly Observed Therapy – short course*, falta de informação, falta de dinheiro ou de tratamento gratuito disponível, falta de transporte, efeitos adversos, barreiras sociais, malabsorção e toxicodependência) (WHO 2006).

Segundo a classificação da Direcção Geral de Saúde, em Maio de 2000, distingue-se monorresistência (resistência a um único antibacilar) de multirresistência (resistência simultânea à isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outros fármacos) e ainda de polirresistência (resistência a mais que um antibacilar, que não a isoniazida ou rifampicina). Quanto à história clínica, diferenciam-se os casos de resistência inicial (presença de bacilos resistentes em doentes nunca tratados anteriormente por tempo igual ou superior a trinta dias) e adquirida (resistência que surge num doente que tenha efectuado tratamento para a TB por um período superior a trinta dias) (DGS, Circular Normativa nº9/DT de 29/05/00).

Os casos com tratamento anterior podem ser subdivididos em: recidivas (define os casos considerados curados após tratamento anterior) e retratados (compreende os abandonos – casos de doentes que interromperam o tratamento após um mês de terapêutica antibacilar; e a falência terapêutica – casos que permaneceram ou se tornaram positivos aos 5 ou mais meses após regime de retratamento sob supervisão) (Gomes 2000).

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

O *Mt* adquire resistência aos antibacilares através de mutações que ocorrem no seu cromossoma. O aumento do conhecimento acerca da genética molecular por detrás da resistência aos antibacilares permitiu que se desenvolvessem testes rápidos (2-3 dias) diagnósticos dessas resistências. A Tabela I apresenta um resumo dos principais genes e das suas mutações associadas ou alterações identificadas (Yew & Leung 2007).

**Tabela I**

Genes e mecanismos envolvidos na resistência aos antibacilares.

<b>Fármaco</b>	<b>Gene (s) envolvido (s) na resistência</b>	<b>Alvo (s) envolvido (s)</b>	<b>Mecanismo (s) de acção</b>
<b>Isoniazida</b>	katG	Catalase-peroxidase	Inibição da biossíntese do ácido micólico e outros efeitos no metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e NAD.
	inhA	Enoil ACP redutase	
	ndh	NADH desidrogenase II	
	ahpC	Alquil hidroperoxidase	
<b>Rifampicina</b>	rpoB	RNA polimerase	Inibição da transcrição.
<b>Pirazinamida</b>	pncA	Nicotinamidase/ pirazinamidase	Acidificação do citoplasma.
<b>Etambutol</b>	embA	Arabinosil transferase	Inibição da síntese de arabinogalactato.
	embB		
	embC		
<b>Estreptomicina</b>	rpsL	Proteína ribossomal S12	Inibição da síntese de proteínas.
	rrs	rRNA 16s	
<b>Amicacina</b>	rrs		Inibição da síntese de proteínas.
<b>Capreomicina</b>	tlyA		Inibição da síntese de proteínas.
<b>Fluorquinolonas</b>	gyrA	DNA girase subunidade A	Inibição do ADN girase.
	gyrB	DNA girase subunidade B	
<b>Etionamida</b>	etaA	Flavina mono-oxigenase	Inibição da biossíntese do ácido micólico.
	etaB		
	inhA		

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

As mutações atrás referidas ocorrem espontânea e naturalmente, mesmo sem exposição aos antibacilares, de modo relativamente constante e com uma taxa bastante baixa, directamente proporcional ao número de bacilos e que difere para cada um dos antibacilares (Domingos & Barbado 2003).

A emergência da resistência acontece por selecção de mutantes resistentes preexistentes na população bacteriana original, por “pressão anti-microbiana”. Por exemplo: se a isoniazida é prescrita isoladamente (ou se é o único fármaco a que o paciente adere num esquema de múltiplos fármacos) serão eliminados os organismos sensíveis à isoniazida e aqueles que aleatoriamente são resistentes aos outros fármacos; mas sobreviverão os resistentes à isoniazida. A probabilidade disso acontecer é influenciada pela duração da monoterapia. Se a rifampicina for adicionada ao tratamento, então pelo mesmo mecanismo surgirá uma estirpe multirresistente (Barroso *et al.* 2003).

Esta teoria da resistência aos fármacos na TB explica a sequência de eventos no paciente em monoterapia para se tornar resistente mas não explica como é que a resistência surge da irregularidade da ingestão dos fármacos sem monoterapia. Têm sido propostos outros mecanismos para explicar a resistência nestas circunstâncias. Estes mecanismos dependem de vários ciclos de morte (quando os fármacos são tomados) e de crescimento bacteriano (quando os fármacos são suspensos). Em cada ciclo existe uma selecção que favorece os mutantes resistentes em detrimento dos sensíveis. A resistência ocorre primeiro a um fármaco do esquema, seguindo-se o desenvolvimento de resistência a outro, produzindo a TBMR. Esse estado reflecte a acumulação de etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, e não a aquisição em bloco de resistência a múltiplos fármacos (Gomes 2008). Uma terapêutica de curta duração em pacientes infectados com estirpes resistentes pode criar ainda mais resistências aos fármacos em utilização. É o denominado efeito amplificador da terapêutica de curta duração (WHO 2006).

Por fim, sabemos que as infecções pulmonares com mais de um patógeno, incluindo o *Mt*, não são incomuns nos indivíduos infectados VIH. Além do seu uso no tratamento da TBMR, fármacos como as fluorquinolonas e aminoglicosídeos são usados vastamente em outras infecções bacterianas, tais como pneumonias adquiridas na comunidade, infecções

sexualmente transmissíveis, meningite, infecções intestinais, e bacteriemia. Face a uma TB não diagnosticada ou irreconhecível, particularmente entre indivíduos com infecção VIH mais avançada, o uso destas drogas pode contribuir para o aparecimento de resistências a antibacilares de 2ª linha entre os doentes com TB, incluindo aqueles com TBMR (Wells *et al.* 2007).



## DIAGNÓSTICO

---

A suspeita inicial de TB pulmonar surge frequentemente em achados anormais na radiografia de tórax num doente com sintomas respiratórios. Mas embora o quadro clássico seja de doença do lobo superior com infiltrados e cavitações, há que ter em atenção que se pode observar praticamente qualquer padrão radiológico – desde um exame normal ou um nódulo pulmonar solitário até infiltrados alveolares difusos. Na era do VIH, nenhum padrão radiográfico pode ser considerado patognomónico (Raviglione & O'Brien 2008).

O diagnóstico presuntivo de TB baseia-se na observação de bacilos ácido-álcool resistentes no exame directo de expectoração ou de tecido (ex. biopsia de gânglio linfático). O método mais tradicional – microscopia óptica de amostras coradas por corantes básicos de fuscina de Kinyoun ou Ziehl-Neelsen – é satisfatório, embora mais demorado. Nos doentes com suspeita de TB pulmonar, três amostras de expectoração colhidas de preferência ao início da manhã deverão ser enviadas para o laboratório para exame directo e cultura micobacteriológica (Raviglione & O'Brien 2008).

A microscopia, apesar de rápida e de baixo custo, tem duas grandes limitações: a sensibilidade relativamente baixa (<60% em imunocompetentes e talvez mais baixa em infectados VIH), e a dificuldade logística de assegurar microscopia de qualidade em regiões de recursos limitados (a baixa sensibilidade é exacerbada pelas condições precárias em que é realizada) (Perkins & Cunningham 2007).

A maioria dos laboratórios modernos que processam grande número de amostras diagnósticas utiliza a coloração de auramina-rodamina e a microscopia de fluorescência (Raviglione & O'Brien 2008). A microscopia de fluorescência, desenvolvida há três quartos de século atrás para a detecção de TB através da exploração da afinidade dos fluorocromos (auramina e/ou rodamina) pelos ácidos micólicos da parede celular micobacteriana, tem sido

largamente usada nos países desenvolvidos para melhorar a rapidez e sensibilidade da microscopia para os bacilos ácido-álcool resistentes. Uma revisão sistemática de 45 estudos de comparação entre os dois métodos (microscopia óptica e de fluorescência) indicou que a última se revela 10% mais sensível, sem perda de especificidade. No entanto, os custos do equipamento limitam a sua utilização (Perkins & Cunningham 2007).

A maioria das análises microscópicas de TB pulmonar faz-se em esfregaço corado directamente da amostra de expectoração, sendo que os métodos existentes para processamento das amostras, de modo a melhorar a sua qualidade, já têm décadas de vida. A fraca performance da microscopia para TB em indivíduos com co-infecção VIH tem pedido urgência nesta área de trabalho. Tem sido usada uma variedade de métodos químicos e físicos para concentrar os bacilos por meio de forças gravitacionais ou de filtração, ou para melhorar a sua dispersão no esfregaço (Perkins & Cunningham 2007).

De salientar que, em resposta à crescente mortalidade precoce devido à TB em infectados VIH e à fraca performance da microscopia, alguns profissionais de saúde têm sido levados a implementar o tratamento empírico como forma de diagnóstico. Esta abordagem inespecífica conduz ao desperdício de recursos terapêuticos e ao mau tratamento de muitos doentes com outras doenças que não TB, com consequentes altas taxas de mortalidade (Perkins & Cunningham 2007).

O diagnóstico definitivo de TB depende do isolamento do *Mt* numa amostra clínica ou da identificação de sequências específicas de ADN num teste de amplificação de ácido nucleico. As amostras podem ser inoculadas em meio à base de ovo ou ágar (ex. Löenstein-Jensen) e incubadas a 37°C. Como a maioria das espécies de micobactérias, incluindo o *Mt*, cresce lentamente, a detecção do crescimento dos milhões de organismos necessários à geração de colónias visíveis pode demorar 4 a 8 semanas (dependendo da concentração

inoculada). Este processo pode ser acelerado pela observação microscópica de colónias imaturas, detecção de produtos da replicação bacteriana, ou usando bacteriófagos ou marcadores da viabilidade micobacteriana. Embora o *Mt* possa ser identificado de modo presuntivo com base no tempo de crescimento, bem como pigmentação e morfologia das colónias, diversos testes bioquímicos têm sido tradicionalmente utilizados para determinar a espécie de isolados de micobactérias (Perkins & Cunningham 2007; Raviglione & O'Brien 2008).

Nos laboratórios actuais e bem equipados, o uso de cultura à base de caldo para o isolamento e a identificação da espécie por métodos moleculares ou cromatografia líquida de alta pressão dos ácidos micólicos substituíram o isolamento em meios sólidos e a identificação por testes bioquímicos. Estes novos métodos reduziram o tempo necessário para confirmação bacteriológica para 2 a 3 semanas (Raviglione & O'Brien 2008).

Os sistemas de cultura líquida detectam a produção bacteriana de CO<sub>3</sub> ou o consumo de O<sub>2</sub> através de sensores radiométricos, fluorescentes, colorimétricos ou de pressão que permitem monitorização contínua, tornando dispensável a formação de colónias maduras e diminuindo o tempo de detecção para metade, comparando com os meios sólidos. Para além do custo, que limita o seu uso em países com TB endémica, as potenciais desvantagens dos meios líquidos incluem o alto risco de contaminação (especialmente quando usados por laboratórios sem experiência na cultura líquida de *Mt*) e a falta da observação da morfologia das colónias como protecção contra o inesperado crescimento de micobactérias não *Mt* (Perkins & Cunningham 2007).

Um novo sistema de meio sólido denominado “TK” usa uma formulação que possibilita a detecção colorimétrica de crescimento bacteriano antes do aparecimento de colónias visíveis. Além disso, a contaminação por espécies não-micobacterianas provoca uma

mudança na coloração diferente, para verde em vez de vermelho, o que permite a discriminação simples entre amostras com bacilos ácido-álcool resistentes e amostras contaminadas. Estudos preliminares revelaram que o sistema “TK”, que é relativamente acessível economicamente, detectou TB cerca de 10 dias mais rápido que os meios convencionais de Löenstein-Jensen, num número limitado de culturas (Perkins & Cunningham 2007).

A grande necessidade é a de testes diagnósticos que abreviem o período compreendido entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento, sendo mais sensíveis, mais rápidos, e mais simples de usar. Um teste diagnóstico ideal combinaria estas características num “formato de ponto-único” que substituísse a microscopia e a cultura e permitisse um diagnóstico confirmado na primeira visita ao médico. Tal teste teria, claramente, um importante impacto, tanto em populações infectadas por VIH como em não infectadas (Perkins & Cunningham 2007).

O passo seguinte é o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). Em geral, o isolado inicial de *Mt* deve ser testado quanto à sua sensibilidade à isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Adicionalmente, o TSA ampliado é obrigatório quando se verifica resistência a um ou mais destes fármacos, ou quando o doente não responde ao tratamento inicial ou sofre recidiva após o término do tratamento. Pode optar-se por realizar o teste directamente (com a amostra clínica) ou indirectamente (com culturas micobacterianas), em meios sólidos ou líquidos, com as implicações em termos de rapidez que já foram referidas (Raviglione & O’Brien 2008).

A detecção de resistências aos antibacilares usando os métodos fenotípicos clássicos (ex. método das proporções), fiáveis e amplamente testados, tem a desvantagem de necessitar de um longo período de espera para obter os resultados. Neste sentido, a exigência de maior

rapidez no conhecimento dos resultados levou à utilização de métodos radiométricos (ex. BACTEC TB-460 e BACTEC MGIT-960) para a detecção de resistências, essencialmente aos bacilares de primeira linha, e mais recentemente a aplicação de métodos genotípicos (Costeira & Pina 2007).

Os métodos genotípicos são baseados na avaliação das determinantes genéticas das resistências e envolvem dois passos básicos: a amplificação do ácido nucleico através da reacção em cadeia da polimerase (PCR) para amplificar os sectores do genoma do *Mt* que se sabem estarem alterados nas estirpes resistentes e, em seguida, confrontar esse material genético com genes-alvo de referência responsáveis pelas resistências em análise, utilizando hibridação com sondas específicas. Estes métodos têm a vantagem de serem muito mais rápidos do que os métodos fenotípicos, poderem ser aplicados directamente na amostra clínica e proceder simultaneamente à identificação do *Mycobacterium tuberculosis complex*. Têm como limitação o facto de ainda não se conhecer completamente o mecanismo molecular de todo o tipo de resistências. Contudo, tendo em conta que são conhecidas as localizações genéticas que conferem a maioria das resistências (*vide* Tabela I), principalmente à isoniazida (gene *katG* em 50 a 95% dos casos) e à rifampicina (gene *rpoB* em 95% dos casos), o método genético pode ser uma ferramenta importante no controlo da TBMR (Costeira & Pina 2007).

Dispõem-se de vários sistemas de testes baseados na amplificação dos ácidos nucleicos das micobactérias, permitindo o diagnóstico de TB em apenas algumas horas, com alta especificidade e sensibilidade que se aproximam às da cultura (Raviglione & O'Brien 2008). Num estudo efectuado no Hospital Pulido Valente, foi avaliada a eficácia do teste genotípico de amplificação de ácidos nucleicos pela técnica INNO-LIPA Rif.TB para identificação directa, na amostra respiratória, do complexo *Mt* e detecção das determinantes genéticas para a resistência à rifampicina. Os resultados do teste mostraram uma alta especificidade e sensibilidade, bem como elevados valores preditivos, e a demora média para

obter os resultados foi de 7,6 dias para o teste genotípico, *versus* 23,4 dias para o teste fenotípico (BACTEC MGIT 960). Actualmente, o teste INNO-LIPA Rif.TB é aplicado em todos os doentes internados nesse hospital com TB bacilífera sem perfil de resistências previamente conhecidas, revelando bons resultados (Costeira & Pina 2007).

A Direcção Geral de Saúde editou em 2008 as *15 Recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente*, onde afirma que é crucial um apoio laboratorial, célere e fidedigno, no diagnóstico e monitorização da terapêutica da TBMR, quer a nível local quer através da articulação com um laboratório de referência nacional. De modo geral, o objectivo deverá ser o isolamento do *Mt* até 10-14 dias após a colheita das amostras, a que se seguirá a disponibilização dos resultados do TSA num período de 15 a 30 dias. Em contextos clínico-epidemiológicos altamente sugestivos de TBMR, as amostras deverão ser canalizadas para um laboratório de referência, que procederá à realização de testes genotípicos rápidos para a identificação da estirpe e diagnóstico precoce da multirresistência, pelo que o tempo transcorrido entre a colheita das amostras iniciais e o conhecimento dos testes de resistência não deveria exceder um prazo de 17-21 dias (DGS 2008).

A suspeita clínica de TBMR incide, preferencialmente, nos indivíduos sintomáticos respiratórios que se enquadram nas seguintes situações: falência bacteriológica comprovada ao esquema vigente para TB; indicação de retratamento (regresso por recidiva ou após o abandono); contacto com portador de TBMR (intra ou extra-domiciliar); portadores de VIH; internados em hospitais gerais em contacto com pacientes com TB; profissionais de saúde; situações de confinamento (prisões, lares, hospitais psiquiátricos e outras instituições) (Rocha *et al.* 2008).

Outros exames complementares de diagnóstico podem ser úteis, como a tomografia axial computadorizada na interpretação de imagens questionáveis na radiografia simples do

tórax, bem como na avaliação de algumas formas de TB extrapulmonar; e a ressonância magnética é proveitosa no diagnóstico de TB intracraniana. Os procedimentos invasivos estão indicados nos doentes com suspeita de TB extrapulmonar. Além das amostras dos locais afectados (ex. LCR para a meningite tuberculosa, líquido pleural, etc.), a biopsia e a cultura de medula óssea e tecido hepático apresentam um bom resultado diagnóstico na TB disseminada (miliar), particularmente em doentes infectados por VIH, que também apresentam com frequência hemoculturas positivas. Vários métodos destinados a detectar antígenos micobacterianos em amostras diagnósticas estão a ser investigados, embora sejam, de momento, limitados devido à sua baixa sensibilidade. A determinação dos níveis de adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural também pode revelar utilidade no diagnóstico de TB pleural (Raviglione & O'Brien 2008).

O controlo da TB em populações de incidência baixa ou intermédia (como em Portugal) implica o diagnóstico e tratamento da TB latente de forma a evitar a sua evolução para a TB activa. Na medida em que não existe nenhum teste que determine com fiabilidade se um indivíduo está realmente infectado com o *Mt*, é muito difícil calcular a sensibilidade e a especificidade de qualquer novo método para a detecção da TB latente. A prova tuberculínica tem sido o único teste para diagnosticar a infecção latente causada pelo *Mt*. No entanto, apresenta uma série de problemas de técnica, de logística e de validade, sendo o mais grave a taxa de falsos positivos devidos à reacção cruzada causada pelo bacilo de *Calmette e Guérin* (BCG) ou por micobactérias não tuberculosas (DGS 2007).

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os IGRA – *interferon gamma release assays*, considerados muito úteis para o diagnóstico da TB latente. Em alguns casos de TB activa (TB extrapulmonar ou perante forte suspeita de doença sem que se consiga confirmação bacteriológica) poderá ajudar a fortalecer a suspeita de doença, permitindo uma melhor orientação do caso. Ambos os testes comercializados baseiam-se na secreção, pelo *Mt*,

de duas proteínas antigénicas (ESAT-6 e o CFP10) que não se encontram no BCG nem na maioria das micobactérias não tuberculosas. As células T de memória produzem INF- $\gamma$  em resposta aos referidos antigénios, o qual é medido por ELISA ou *T Spot*. É, agora, consensual o valor destes testes para o diagnóstico da TB latente, tendo em consideração que apesar de não existir um *gold standard* para a TB latente, um teste IGRA positivo, no contexto de um rastreio de contactos, reflecte o grau de exposição a casos infecciosos com maior fiabilidade do que a prova tuberculínica, pois os testes IGRA são mais específicos. Em Portugal, os testes IGRA não estão, por enquanto, disponíveis na rede de laboratórios. No entanto, a muito curto prazo, será possível requisitar estes testes aos Laboratórios de Tuberculose de Lisboa e Porto. (DGS, Circular Informativa nº6/DT de 23/02/07).

O diagnóstico de TB em doentes infectados por VIH pode ser difícil não apenas pela variedade de infecções pulmonares associadas ao VIH que simulam a TB, mas também pela maior frequência de resultados negativos do exame directo de expectoração (até 40% em casos pulmonares comprovados por cultura), frequentes imagens radiológicas atípicas (ex. infiltrados nas regiões inferiores sem formação de cavitações), ausência de formação clássica de granuloma nos estágios avançados e resultado negativo do teste da tuberculina (Raviglione & O'Brien 2008). No âmbito do *Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose*, a Direcção Geral de Saúde determina que o rastreio de infecção por VIH deve ser efectuado em todos os doentes com diagnóstico de TB (DGS, Circular Normativa nº19 de 17/10/07).

Em resumo, para todos os casos suspeitos deve-se solicitar, além de microscopia da expectoração, cultura de micobactérias em duas amostras, identificação da espécie e teste de sensibilidade aos antibióticos. Estes exames devem seguir protocolos definidos e validados pelos órgãos competentes, realizados em laboratórios habilitados, com estrutura física e equipamentos adequados, recursos capacitados, normas de biossegurança implantadas e controle da qualidade rigoroso (Rocha *et al.* 2008).



A tabela II apresenta os meios actualmente existentes, e em desenvolvimento, para o diagnóstico da TB.

**Tabela II**

Estágio de desenvolvimento dos testes de diagnóstico da tuberculose.

Teste / Tecnologia	Estágio de desenvolvimento	Utilidade na detecção de resistências
<b>Detecção de casos</b>		
<b>Detecção com base no crescimento</b>		
<b>Meio sólido convencional</b>	comercializado (reagentes e meio preparado)	✓
<b>Sistemas de cultura líquida</b>	comercializado; em estudo quanto à utilização em regiões de recursos limitados	✓
<b>Meio colorimétrico “TK”</b>	em avaliação	✓
<b>Ensaio MODS (<i>microscopic-observation drug susceptibility assay</i>), cultura de camada fina, outros</b>	avaliações académicas publicadas	✓
<b>Detecção <i>phage-based</i></b>	comercializado; teste aperfeiçoado em avaliação	✓
<b>Visualização Directa</b>		
<b>Microscopia óptica com coloração ácido-álcool</b>	uso de rotina	-
<b>Microscopia de fluorescência com coloração de parede celular não específica</b>	uso de rotina	-
<b>Microscopia de fluorescência com fonte de luz LED (<i>light-emitting diode</i>)</b>	em desenvolvimento	-
<b>Microscopia de fluorescência com FISH (<i>fluorescence in situ hybridization</i>)</b>	em desenvolvimento	-
<b>Microscopia automatizada</b>	em desenvolvimento	-
<b>Detecção de Antígenos</b>		
<b>Detecção de antígenos TB em urina ou outro material clínico</b>	em desenvolvimento	-
<b>Detecção de antígenos TB em vapor de ar expirado</b>	em desenvolvimento	-
<b>Detecção de Anticorpos</b>		
<b>Detecção de respostas diagnósticas por anticorpos anti-TB</b>	muitos comercializados; testes aperfeiçoados em desenvolvimento	-

<b>Detecção Molecular</b>		
<b>Teste de amplificação de ácidos nucleicos automatizado não-integrado</b>	comercializado	-
<b>Teste de amplificação de ácidos nucleicos automatizado integrado</b>	em desenvolvimento	-
<b>Teste de amplificação de ácidos nucleicos simplificado manual (LAMP – <i>loop mediated isothermal amplification</i>)</b>	em desenvolvimento	-
<b>Identificação de espécies (além da amplificação de ácidos nucleicos)</b>		
<b>Luminescência em isolado de cultura</b>	comercializado	-
<b>Fluorescência em esfregaço de espectoração</b>	em desenvolvimento	-
<b>Sonda de hibridização reversa em isolados de cultura</b>	comercializado	-
<b>Detecção <i>dipstick</i> de antígenos TB em cultura</b>	em demonstração	-
<b>Amplificação ou sequenciação espécie-específica</b>	uso em pesquisas	-
<b>Detecção de tuberculose latente</b>		
<b>Teste tuberculínico cutâneo com PPD (derivado de proteína purificada)</b>	comercializado	-
<b><i>Patch</i> cutâneo MPT-64</b>	em avaliação	-
<b>Ensaio de libertação INF<math>\gamma</math> (<i>whole-blood</i>)</b>	comercializado; em avaliação nos países endémicos	-
<b>Ensaio de libertação INF<math>\gamma</math> (ELISPOT)</b>	comercializado; em avaliação nos países endémicos	-
<b>Teste cutâneo com antígenos TB-específicos</b>	em início de avaliação	-

Traduzido e adaptado de Perkins & Cunningham (2007).

## TRATAMENTO

---

A ausência de estudos aleatorizados e controlados destinados a avaliar a eficácia dos diferentes esquemas terapêuticos da TBMR tem condicionado a elaboração das recomendações actuais do tratamento. Efectivamente, estas directivas baseiam-se, no essencial, em extrapolações a partir de alguns projectos-piloto e estudos observacionais, em princípios gerais microbiológicos e terapêuticos e na opinião de peritos. Por outro lado, a implementação prática dessas recomendações também está condicionada à afectação de recursos para os Programas de Tuberculose, por parte dos diferentes países e governos, o que levou as organizações a propor duas alternativas estratégicas para o tratamento da TBMR: regimes standardizados e regimes individualizados (DGS 2008).

A prescrição do regime adequado a um doente portador de provável TBMR deve ter em consideração uma anamnese cuidada, uma vez que é crucial o conhecimento não só dos esquemas terapêuticos anteriores, sua duração e respectivo grau de adesão, mas também os resultados dos exames bacteriológicos, em termos de resultados culturais e do antibiograma (Gomes 2000).

A opção por uma destas estratégias deve basear-se na disponibilidade de TSA para antibacilares de 1ª e 2ª linha, na disponibilidade de informação de natureza clínico-epidemiológica relativa a padrões locais de resistência, no historial de emprego de antibacilares de 2ª linha em cada caso bem como na garantia de acesso aos antibacilares de 2ª linha. Em Portugal, dado estarem reunidas as condições acima enumeradas, preconiza-se a implementação de regimes terapêuticos tendencialmente individualizados, uma vez que a tecnologia instalada permite a máxima eficácia aliada a um baixo risco de amplificação das resistências. Em termos práticos, e até ao conhecimento dos resultados do TSA, o tratamento standardizado pressupõe um esquema empírico inicial baseado na informação de tratamentos

realizados e resultados de TSA anteriores, historial de contactos e padrões de resistência prevalentes na comunidade (DGS 2008).

Na Tabela III estão discriminados os antibacilares actualmente em uso, bem como as respectivas abreviaturas.

**Tabela III**  
Grupos de Antibacilares.

<b>Antibacilares</b>	<b>Designação</b>	<b>Abreviatura</b>
<b>Orais de 1ª linha</b>	Rifampicina	R
	Isoniazida	H
	Pirazinamida	Z
	Etambutol	E
<b>Injectáveis</b>	Estreptomina	S
	Canamicina	Km
	Amicacina	Am
	Capreomicina	Cm
<b>Fluorquinolonas (Q)</b>	Ofloxacina	Ofx
	Ciprofloxacina	Cx
	Levofloxacina	Lfx
	Moxifloxacina	Mfx
	Gatifloxacina	Gfx
<b>Orais de 2ª linha</b>	Etionamida	Eto
	Protionamida	Pto
	Ácido Para-amino-salicílico	PAS
	Cicloserina	Cs
	Tiocetazona	Th
	Terizidona	Trd
<b>Sem eficácia clara (não recomendados pela OMS)</b>	Clofazima	Cfz
	Amoxicilina/Ác. Clavulânico	Amx/Clv
	Claritromicina	Clr
	Linezolida	Lzd

Adaptado de WHO (2006).

Os antibacilares de 1ª linha orais são os mais potentes e melhor tolerados, devendo ser usados apenas quando há evidência laboratorial ou história clínica sugestiva da sua eficácia (tendo em conta a resistência cruzada, as novas rifamicinas devem ser consideradas ineficazes se o resultado do TSA demonstrar resistência à rifampicina). Os antibacilares injectáveis devem ser administrados a todos os pacientes com susceptibilidade documentada ou suspeita, de acordo com a hierarquia baseada na eficácia, efeitos adversos e custo (habitualmente: 1º estreptomicina, se a estirpe for sensível; 2º canamicina ou amicacina, pelo baixo custo e experiência no uso; 3º capreomicina, se resistência demonstrada aos anteriores – de salientar que estes agentes partilham resistência cruzada). As fluorquinolonas devem ser usadas se a estirpe for sensível (por ordem crescente de potência: ciprofloxacina = ofloxacina < levofloxacina < gatifloxacina < moxifloxacina), contudo a segurança a longo prazo das fluorquinolonas de nova geração ainda não foi completamente avaliada. Os antibacilares orais de 2ª linha são adicionados com base na susceptibilidade estimada, na história prévia de uso de antibacilares, na eficácia, efeitos adversos e custos (a etionamida tem comprovada eficácia e baixo custo, o PAS é mais dispendioso mas as suas formulações gastrorresistentes são melhor toleradas, e a cicloserina é geralmente usada em conjunto com os anteriores). A tiocetazona tem resistência cruzada com as tionamidas (etionamida e protionamida) e é considerado um fraco agente anti-tuberculoso (WHO 2006).

Também é de sublinhar a relevância clínica do fenómeno da resistência cruzada nos retratamentos, a qual foi documentada em duas grandes categorias: antibacilares sintéticos (isoniazida, pirazinamida, etionamida e tiocetazona) e aminoglicosídeos (estreptomicina, canamicina, e amicacina). No entanto, a capreomicina não apresenta resistência cruzada com os aminoglicosídeos, podendo ser preferível o seu emprego em doentes com idade superior a 60 anos em virtude da sua menor nefro e ototoxicidade. De igual modo, as quinolonas

(ofloxacina, ciprofloxacina e levofloxacina) apresentam uma resistência cruzada completa, embora esta não se verifique com antibacilares de outros grupos (Gomes 2000).

De modo inverso, não se demonstrou resistência cruzada para a cicloserina e PAS, pelo que o emprego destes bacteriostáticos na terapêutica da TBMR é crucial para prevenir a eclosão de resistências a outros agentes bactericidas, sendo o seu uso apenas limitado pelo elevado grau de toxicidade. Por outro lado, e para além do risco de resistência cruzada com a etionamida, a tiocetazona está contra-indicada nos portadores da infecção VIH pelo risco acrescido de reacções adversas graves (Gomes 2000).

Os princípios básicos que devem nortear a concepção de qualquer esquema são os seguintes: a) emprego inicial de 4 a 6 antibacilares; b) incluir um número suficiente de fármacos orais para garantir a continuação de um esquema adequado, assim que o agente injectável for suspenso; c) administração sobre Toma Observada Directamente (TOD); d) administração de um agente injectável (aminoglicosídeo ou capreomicina) até 6 meses após a conversão cultural; e) continuação de um regime terapêutico, sem injectável, por mais 12 a 18 meses após a conversão cultural (DGS 2008).

Existem duas fases de tratamento. Na fase inicial devem escolher-se 4 drogas nunca usadas (1 injectável = Am, Km, Cm; 1 fluorquinolona = Ofx, Cx) em TOD. A pirazinamida e o etambutol podem ser incluídos durante todo o tratamento porque a probabilidade de resistência é menor. Se já usadas, é duvidoso. A duração deve ser de 6 meses (pelo menos 4 meses após a negativação da cultura). Na fase de continuação devem usar-se pelo menos 3 das drogas mais activas e melhor toleradas, com duração mínima de 18 meses (DGS 2008).

De modo esquemático, a construção de um esquema estandardizado inicial concretiza-se em 3 componentes: um primeiro em que se seleccionam 2 antibacilares de 1ª linha (que não a isoniazida e a rifampicina) e 1 fármaco representante de cada um dos grupos das

fluoroquinolonas e dos agentes injectáveis; um 2º componente implica a selecção dos antibacilares de 2ª linha. Por fim, se a totalidade dos antibacilares constantes do esquema não atingir o montante de 6, serão de incluir as “drogas de 3ª linha” (DGS 2008).

Em 2007, o Centro de Referência para a Tuberculose Multirresistente (CRTMR), baseado em textos recentes, compôs uma *Sinopse para a selecção dos regimes terapêuticos* para a TBMR, com o intuito de apoiar os clínicos nas suas decisões terapêuticas. Nos casos de TB sem um tratamento anterior, ou que realizou um esquema anterior correcto (fármacos e tempo), dever-se-á utilizar o esquema proposto pela OMS: HRZES enquanto aguarda pelo TSA e, depois, acertar o esquema de acordo. Nos casos de tuberculose com um tratamento anterior incorrecto ou com mais do que um tratamento anterior, suspeitos de multirresistência de início, dever-se-á propor um esquema estandardizado para a TBMR e quando o TSA estiver disponível, prescrever um regime de acordo com o seu resultado (*vide* Tabela IV) (DGS 2008).

**Tabela IV**

Regimes estandardizados e individualizados para tratamento da TBMR.

	<b>Fase inicial (6 meses)</b>	<b>Fase de continuação (12 a 18 meses)</b>
<b>TSA não disponível (regime estandardizado)</b>	Km (ou Cm) + Eto + Q + Z +/- E	Eto + Q + Z +/- E
<b>TSA disponível (regime individualizado)</b>		
<b>Resistente HR</b>	S (Km, Am, Cm) + Eto + Q + Z +/- E	Eto + Q + Z +/- E
<b>Resistente a todos de 1ª linha</b>	inj.+ Q + 2 destes 3: PAS, Eto, Cs	as mesmas excepto inj.
<b>Resistente aos de 2ª linha</b>	de acordo com TSA	de acordo com TSA

Adaptado de DGS (2008).

Este tratamento deve ficar a cargo de médicos especializados e decorrer no seio de instituições funcional e estruturalmente adaptadas, procedendo ao doseamento sérico de antibacilares (de modo a otimizar a dose máxima tolerada, diminuir a incidência de interações medicamentosas e de efeitos adversos) e a implementação de terapêuticas adjuvantes adequadas, nomeadamente a cirurgia de ressecção pulmonar (DGS 2008).

A evidência objectiva mais importante de melhoria é a conversão do exame directo e da cultura da expectoração para negativo. Considera-se que a conversão compreende dois exames directos ou culturais consecutivos negativos num intervalo de 30 dias. Contudo, a conversão da cultura não deve ser considerada equivalente a cura, pois um determinado número de doentes apresenta inicialmente uma conversão da cultura e mais tarde reverte para cultura positiva da expectoração – reconversão (WHO 2006).

Na monitorização de casos individuais o critério de falência terapêutica é essencialmente bacteriológico, embora um resultado laboratorial indicando “resistência à H e R” não deva ser aceite sem uma avaliação crítica, sobretudo se estiver em desacordo com a evolução dos exames directos e com os aspectos clínico-radiológicos. Por outro lado, e embora a evolução clínico-radiológica possa ser utilizada como indicador confirmatório dos resultados bacteriológicos, será útil sublinhar que uma deterioração do quadro clínico-radiológico não deve implicar uma alteração imediata da terapêutica, por suspeita de TBMR, sem se excluïrem outras patologias pulmonares/infecções oportunistas ou síndrome de reconstituição imunitária (Gomes 2000).

Segundo a OMS, os sinais que indicam falência do tratamento são: exames directos ou culturas positivas depois de 8 a 10 meses de tratamento, radiografia de tórax com doença pulmonar bilateral e progressiva extensa sem opção cirúrgica, resistência de alto grau sem opção de adicionar mais dois fármacos e deterioração clínica (nomeadamente perda de peso e



insuficiência respiratória). Portanto, recomenda que se confirme se o paciente aderiu ao tratamento; que o regime de tratamento seja revisto em relação à história médica, contactos e relatório de TSA; que os dados bacteriológicos também sejam revistos (uma única cultura positiva na presença de boa resposta clínica pode ser causada por contaminação laboratorial ou erro, e os exames directos positivos com culturas negativas podem ser causados pela presença de bacilos mortos e podem não indicar falência terapêutica); que sejam excluídas outras doenças que causam diminuição da absorção de fármacos (ex. diarreia crónica) ou imunossupressão (ex. infecção VIH); e que se considere a ressecção cirúrgica, caso seja viável (WHO 2006).

A OMS recomenda que os doentes sejam avaliados, no sentido de detectar sinais de falência terapêutica. A história clínica e o exame físico são a forma mais importante de avaliar a resposta ao tratamento. A evidência de melhoria laboratorial ocorre, muitas vezes, depois da melhoria clínica, pelo que deverá ser feita uma avaliação clínica inicial e, pelo menos, mensalmente, até à conversão. Os exames directos e culturais da expectoração devem ser realizados mensalmente até à conversão, sendo depois efectuados mensalmente e trimestralmente, respectivamente. O TSA deve ser efectuado inicialmente na estratégia de tratamento individualizada ou na estratégia estandardizada necessitando de confirmação da TBMR (para os doentes que continuam a apresentar cultura positiva deve ser efectuado trimestralmente até à conversão dos exames culturais). A radiografia do tórax inicial deve ser repetida semestralmente, quando se considerar uma intervenção cirúrgica ou se houver deterioração clínica do doente (WHO 2006; Gomes 2008).

O papel da cirurgia no tratamento da TBMR ainda não está formalmente definido, pois são necessários estudos multicêntricos e bem controlados para avaliar o seu verdadeiro valor, respondendo a questões como: risco-benefício da ressecção parcial *versus* total e o melhor momento para a intervenção. Alguns critérios são levados em conta para a indicação da

cirurgia: critério clínico (falência terapêutica ou lesões residuais sintomáticas); tomográfico (cavidades unilaterais); funcional, por meio da espirometria e cintigrafia pulmonar de ventilação-perfusão; além da avaliação nutricional. Admite-se que a cirurgia deva ser adjuvante ao tratamento medicamentoso e nunca realizada isoladamente (Rocha *et al.* 2007).

As indicações *major* para tratamento cirúrgico da TBMR são: doença localizada, cavitações persistentes, destruição lobar ou pulmonar, falência de conversão e recaídas anteriores, se não existirem contra-indicações (Gomes 2008).

A finalidade da cirurgia é eliminar toda a doença macroscópica. A ressecção pulmonar indicada na maioria dos casos é a lobectomia, mas, para erradicar a doença, pode ser necessário recorrer à pneumectomia. A cirurgia de ressecção está contra-indicada nas lesões múltiplas, muito extensas ou bilaterais, na coexistência de TB activa, ou perante uma má função cardio-respiratória (Godinho 2003).

A cirurgia na TB requer elevada experiência dos cirurgiões, cuidados pré e pós-operatórios adequados e pessoal de saúde treinado. São necessárias ainda medidas de controlo da infecção rigorosas, visto que são geradas grandes quantidades de aerossóis e materiais infecciosos durante a cirurgia, na ventilação mecânica e nas manipulações pulmonares pós-operatórias (WHO 2006).

Para além da cirurgia, podem ser usadas outras terapias para diminuir os efeitos adversos e a morbidade, bem como melhorar os resultados do tratamento da TBMR. Visto que, para além de causar má-nutrição, a TBMR pode ser exacerbada pelo mau estado nutricional, baixo índice de massa corporal e anemia severa, e tendo em conta que os fármacos de 2ª linha também podem diminuir o apetite fazendo da nutrição adequada um grande desafio, deverão tomar-se algumas medidas. A administração de vitamina B6 (piridoxina) a todos os doentes a efectuar tratamento com isoniazida, cicloserina ou terizidona

pode prevenir os efeitos neurológicos adversos. Os suplementos vitamínicos (especialmente vitamina A) e minerais podem ser administrados em locais onde existe elevada taxa de doentes com esses défices. No entanto, os minerais (zinco, cálcio) não deverão ser administrados em simultâneo com as fluorquinolonas, pois podem interferir com a sua absorção (WHO 2006).

O uso de corticóides pode ser benéfico em doentes com insuficiência respiratória severa ou com envolvimento do sistema nervoso central, sendo a prednisolona o mais usado (WHO 2006).

Estudos não controlados sugerem que a imunoterapia com interferão gama, interleucina-2, etanercept, talidomina ou arginina poderá ser útil no tratamento da TBMR; no entanto, e embora haja relatos de pequenos benefícios sintomáticos com estes agentes, a sua eficácia não está comprovada (Gomes 2008).

## ADESÃO AO TRATAMENTO

---

No tratamento da TBMR o Programa de Tuberculose deve garantir que, para além da prescrição de um esquema terapêutico adequado, sejam avaliadas e asseguradas as condições necessárias para a adesão do doente ao tratamento. A adesão ao tratamento é um fenómeno pluridimensional cuja resultante é determinada pela conjugação de cinco ordens de factores: relacionados com o doente; socioeconómicos; relacionados com a doença; relacionados com o tratamento; e sistema de prestação de cuidados. Em conformidade, os recursos humanos e materiais disponíveis devem rentabilizar-se ao máximo com vista à adopção de medidas de supervisão e suporte que privilegiem uma abordagem centrada nas necessidades e características do doente, garantindo a equidade no acesso aos serviços clínicos, independentemente da forma clínica e dos factores psicossociais (DGS 2008).

Deste modo, pretende-se potenciar os factores que têm reconhecido impacto positivo sobre a adesão: bom relacionamento entre o doente e a equipa de saúde; informação e educação sobre a doença e o tratamento; flexibilidade e disponibilidade dos serviços; motivação e crença na eficácia do tratamento. As medidas a adoptar para promover a adesão à terapêutica e prevenir a interrupção do tratamento devem não só adaptar-se às características do doente, como também serem mutuamente aceitáveis, quer para o doente, quer para os profissionais de saúde encarregues da vigilância desse mesmo tratamento. Entre estas medidas deve figurar obrigatoriamente a toma sob observação directa de medicação (TOD) para todos os doentes com TBMR, cuja implementação prática deve ser flexível mas administrada por um profissional de saúde. No caso de falência destas medidas e interrupção/abandono por dois ou mais meses, o caso deve ser reclassificado como retratamento e instituído novo regime terapêutico de acordo com a reclassificação (DGS 2008).

A integração dos serviços de TB e VIH nas mesmas instalações (em vez de centros de tratamento da infecção VIH e de tratamento de TB em instituições diferentes) é, em termos

logísticos, mais fácil para o doente, fortalecendo também o *follow-up*, ajudando na detecção de novos casos e aumentando as taxas de tratamento de TB devidamente concluído (Laserson & Wells 2007).

Os governos deveriam também considerar o uso geral das combinações de dose fixa (FDCs – *fixed dose combinations*) no tratamento dos doentes com TB, tal como recomendado pela OMS e *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Os FDCs de comprovada qualidade e biodisponibilidade simplificam o tratamento e a gestão dos fármacos, e alguns estudos sugerem que os FDCs também limitam o risco de TB resistente como resultado de inapropriada selecção de fármacos e da monoterapia (Wells *et al.* 2007).

O conceito de tratamento supervisionado foi desenvolvido por Wallace Fox em 1950 e é actualmente conhecido como DOT - *Directly Observed Therapy* (ou seja, terapia observada de modo directo). Essa estratégia foi adoptada na década de 60 em países como Índia e China e hoje em dia é amplamente recomendada para controlo da TB (Bass *et al.* 1994).

A OMS vem tornando prioritário, desde 1993, a estratégia *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS), que envolve cinco componentes: 1) comprometimento político com a implementação e sustentabilidade do programa; 2) detecção de casos pela microscopia de esfregaço de expectoração entre os sintomáticos respiratórios; 3) tratamento de curta duração e directamente observado; 4) regularidade na manutenção de medicamentos; e 5) sistema de informações que permita avaliar a detecção de casos, os resultados do tratamento de casos individuais e o desempenho do programa (WHO 1999).

A estratégia DOTS tem como objectivo atingir taxas de cura da tuberculose acima dos 95% e deve ser usada em todos os casos de TB, especialmente nos casos em que é esperada uma fraca adesão à terapêutica antibacilar (Constant *et al.* 2004).

Mediante a estratégia DOTS são fornecidos aos doentes com TB medicamentos gratuitos, permanecendo estes sob observação clínica durante os primeiros meses de tratamento (Cardoso 2004).

Nesta estratégia contemplam-se diferentes formas de se administrar o tratamento, quer seja na unidade de saúde, quer noutra local como na residência do doente ou no seu local de trabalho, de forma que seja de curta duração e com administração diária, por intermédio da observação directa dos profissionais de saúde. Entende-se que o tratamento supervisionado é recomendável como estratégia para aumentar a aderência do doente ao tratamento, bem como diminuir o abandono, elevar as taxas de cura, diminuir o risco de desenvolvimento de resistência aos fármacos, e também, reduzir a transmissão aos contactos, sobretudo os intra-domiciliares (WHO 1999).

Actualmente apenas 30% dos doentes com TB activa recebem o tratamento de acordo com a estratégia DOTS. O seu acesso limitado é atribuído à falta de vontade política, escassez de recursos, deficientes infra-estruturas assistenciais, instabilidade do fornecimento de medicamentos e a má gestão, assim como ao isolamento de algumas populações e à estigmatização social dos doentes (Cardoso 2004).

A expansão global da TBMR e a necessidade de se aplicar antibacilares de 2ª linha, em alguns países com elevada prevalência da multirresistência, conduziram, em 1999, ao desenvolvimento da estratégia DOTS-Plus, cujo objectivo principal é prevenir o desenvolvimento e posterior propagação da TBMR. Contudo, esta estratégia não é uma opção universal, devendo aplicar-se apenas em regiões onde é necessário combater a epidemia emergente de TBMR (Gomes 2008).

A temática da detenção involuntária gera controvérsia. As circunstâncias da TBXDR têm levado alguns a alegar ser necessária a detenção de todos os doentes com esta forma de doença, alegando questões de saúde pública. No entanto, apesar de por vezes necessária, a

maioria dos doentes aceita o isolamento em instalações especializadas, de modo a melhorar as suas próprias probabilidades de cura e sobrevivência, para reduzir o risco para os outros, para minimizar a toxicidade da terapêutica, e para combater as baixas taxas de sucesso e reduzida esperança de vida. Ao mesmo tempo que se reconhecem os direitos do doente, deverá ter-se em conta a limitação da propagação da doença (Padayatchi & Friedland 2007).

Basu e os seus colegas mostraram que o uso da detenção involuntária de doentes com TBXDR confirmada que recusam terapia, sem que hajam instalações de isolamento para esses casos, apenas agrava a epidemia, por expor, desnecessariamente, outros doentes à infecção. Além disso, o controlo da infecção depende muito dos doentes sintomáticos com TB activa que se apresentam para o tratamento, o que poderia ser ameaçado pela perda de confiança da população que tal detenção em larga escala pudesse causar. Quando as instalações de isolamento são apropriadas, a detenção poderá ser tomada em conta apenas como último recurso, para protecção da população, e quando todas as outras medidas para assegurar compromisso com a terapêutica tiverem falhado (Porco & Getz 2007).

O estigma associado à co-infecção VIH e TBMR pode ser poderoso e levar os doentes com estas doenças a esconderem-se e a viverem em segredo. Assim, deverá adoptar-se uma abordagem de cuidado competente e compassiva, em vez de uma abordagem punitiva (Padayatchi & Friedland 2007).

Dada a frequente limitação das opções terapêuticas da TBMR, importa despistar e gerir precocemente os efeitos adversos dos antibacilares (*vide* Tabela V), de modo a evitar a irregularidade do tratamento ou a suspensão do mesmo. Efectivamente, a exclusão de um único fármaco pode comprometer seriamente o prognóstico, pelo que o aparecimento de um efeito adverso não deve ser encarado como contra-indicação imediata para o emprego desse fármaco, mas sim como razão para uma abordagem agressiva, caso a caso. Neste sentido, será útil a implementação de protocolos destinados a contribuir para o diagnóstico precoce, a

estabilização em fase aguda e o tratamento a longo prazo dos efeitos adversos que são frequentes e importantes (DGS 2008).

Para o seu diagnóstico precoce, preconiza-se a vigilância inicial e regular das funções renal, hepática e tiroideia, dependendo a periodicidade do tipo de antibacilares administrado, gravidade da situação inicial, co-morbilidades e grupo etário. Como regra geral, a avaliação da função renal e hepática deverá ser inicial, às duas semanas e, depois, de dois em dois meses. No que diz respeito à função tiroideia, justifica-se a sua avaliação nos doentes que estejam sob administração de etionamida e/ou PAS. Globalmente, e para além do diagnóstico, a abordagem deverá também pesquisar etiologias e factores contributivos alternativos, propiciar alívio sintomático, providenciar a correcção das alterações biológicas subjacentes e promover a comunicação franca e aberta com o doente e familiares (DGS 2008).

**Tabela V**

Efeitos adversos e monitorização dos antibacilares de 2ª linha.

Fármaco	Via	Efeitos Adversos	Monitorização	Comentários
<b>Capreomicina</b>	IM/IV	Toxicidade: auditiva, vestibular, renal	Função vestibular e auditiva Função renal	Após conversão bacteriológica a dose deve ser reduzida para 2-3 vezes/semana. Segurança e eficácia não avaliadas em crianças.
<b>Canamicina</b>	IM/IV	Toxicidade: auditiva, vestibular, renal	Função vestibular e auditiva Função renal	Após conversão bacteriológica a dose deve ser reduzida para 2-3 vezes/semana.
<b>Amicacina</b>	IM/IV	Toxicidade: auditiva, vestibular, renal Desequilíbrio electrolítico Tonturas	Função vestibular e auditiva Função renal Níveis séricos do fármaco	Após conversão bacteriológica a dose deve ser reduzida para 2-3 vezes/semana.
<b>Etionamida</b>	PO	Gastrointestinais Hepatotoxicidade Hipersensibilidade Sabor metálico	Função hepática	Iniciar com dose baixa e aumentar conforme tolerado. Pode causar hipotiroidismo se associado ao PAS.



		Sialorreia		
<b>PAS</b>	PO	Gastrointestinais Hepatotoxicidade Hipersensibilidade Sobrecarga de sódio	Função hepática Hipervolemia	Iniciar com dose baixa e aumentar conforme tolerado. Precaução em doentes com cardiopatia. Pode causar hipotiroidismo se associado à Etionamida.
<b>Cicloserina</b>	PO	Gastrointestinais Tonturas Psicose Convulsões Depressão Cefaleias Erupção cutânea Interações medicam.	Estado mental Níveis séricos do fármaco	Iniciar com dose baixa e aumentar conforme tolerado. Toxicidade aumentada a nível do SNC com o uso concomitante de quinolonas. Piridoxina pode minorar os efeitos a nível do SNC.
<b>Ciprofloxacina</b> <b>Ofloxacina</b> <b>Levofloxacina</b>	PO	Gastrointestinais Tonturas Hipersensibilidade Interações medicam. Cefaleias	Interações medicamentosas	Não empregar em crianças Evitar co-administração no espaço de 2 horas de: antiácidos, ferro, zinco e sucralfato.
<b>Clofazimina</b>	PO	Gastrointestinais Descoloração/ hiperpigmentação da pele Fotosensibilidade Dor abdominal Deposição de cristais	Interações medicamentosas	Eficácia não comprovada. Evitar exposição solar. Administrar ao deitar, em caso de intolerância.

Adaptado de Gomes (2000) e Yew & Leung (2007).

O tratamento da TBMR em doentes infectados por VIH pode ser muito dificultado uma vez que a maior parte dos antibacilares, nomeadamente os de 2ª linha, não foram estudados no que diz respeito às interações com os anti-retrovirais (Colebunders & Lambert 2002).

As toxicidades sobrepostas incluem neuropatia periférica (estavudina, didanosina e etambutol), hepatotoxicidade (nevirapina, efavirenz e pirazinamida), *rash* cutâneo (abacavir,

amprenavir, nevirapina, efacirenz, fosamprenavir, e pirazinamida) e alterações oculares (didanosina e etambutol), entre outros (Wells *et al.* 2007).

Para além da conhecida interacção da rifampicina com os inibidores da protease e inibidores não nucleótidos da transcriptase reversa, também foi comprovada uma elevação dos níveis séricos da etionamida (primariamente metabolizada pelo sistema enzimático do citocromo hepático P-450) se administrada concomitantemente com inibidores da protease ou delavirdina; pelo contrário, o efavirenze e a nevirapina podem fazer decrescer os níveis da etionamida (Kambili & Munsiff 2002).

Adicionalmente, o efeito tampão da didanosina com as quinolonas, impedindo a sua absorção intestinal, tem causado preocupação quanto ao tratamento dos infectados VIH com TBMR (Wells *et al.* 2007).

Sendo assim, torna-se muito difícil co-administrar um tratamento eficaz para ambas as infecções: TB e VIH (Spigelman 2007).

## TBXDR

---

Em 2006, foram publicados os primeiros trabalhos divulgando a chamada “XDR-TB” (*extensively drug-resistant tuberculosis*), ou tuberculose extremamente resistente, a partir de uma epidemia ocorrida na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul, onde a mortalidade verificada foi de 98% dos doentes infectados, com sobrevida de menos de um mês após o diagnóstico. As estirpes predominantes, denominadas KZN e Beijing, mostraram resistência à rifampicina, à isoniazida, à pirazinamida, ao etambutol, aos aminoglicosídeos (estreptomicina, canamicina e amicacina) e a todas as quinolonas testadas (Rocha *et al.* 2008).

Hoje sabe-se, pelo inquérito desenvolvido pela OMS, que foram identificadas formas de TBXDR em 35 países, incluindo Estados Unidos e Canadá. Estima-se que em muitas regiões do mundo esta frequência seja maior que a registada, dado os recursos insuficientes para o diagnóstico, principalmente o teste de sensibilidade para os medicamentos de 2ª linha (Rocha *et al.* 2008).

Frente a este novo desafio, a OMS e a *Stop TB Partnership* elaboraram um plano global com os seguintes objectivos: a) fortalecer, com qualidade, as acções básicas de controlo dos programas de TB e VIH/SIDA, garantindo o fornecimento regular de medicamentos; b) programar o manuseamento da TBMR e TBXDR, para alcançar os objectivos gerais deste plano; c) fortalecer a rede laboratorial, para um diagnóstico adequado de TBMR e XDR-TB; d) expandir os levantamentos sobre TBMR e TBXDR e os inquéritos epidemiológicos de resistência, para melhor compreensão da magnitude do problema, além da associação com VIH; e) desenvolver e implementar o controlo da infecção, evitando a transmissão para os contactos, profissionais de saúde, indivíduos em situação de enclausuramento, comunidades em geral, especialmente em áreas com alta prevalência do VIH; f) fortalecer a comunicação e a mobilização social; g) promover uma mobilização de

recursos para todos os níveis (global, regional e nacional); h) promover pesquisas e desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas (Raviglione 2006).

Nenhum novo antibacilar foi desenvolvido nos passados 30 anos, e a presença da TBXDR enaltece a grande necessidade de novos agentes terapêuticos. O tratamento existente para a TBXDR consiste num esquema com PAS, capreomicina, terizidona, etionamida, pirazinamida e etambutol. Estes fármacos são dispendiosos e pouco tolerados, particularmente o PAS e a capreomicina. A etionamida tem uma estrutura similar à isoniazida, a terizidona é um pobre bacteriostático e os testes de susceptibilidade para a pirazinamida e etambutol são difíceis. Caso os bacilos se tornem resistentes a estes agentes também, não haverá fármacos disponíveis para o tratamento dos doentes com TBXDR (Padayatchi & Friedland 2007).

Apesar de tudo, os antibacilares de 2ª linha viram o seu preço reduzido em cerca de 95%, devido ao *Green Light Committee*, que promove o acesso e o uso racional destes fármacos em doentes com TBMR (Laserson & Wells 2007).

As maiores prioridades na necessidade de novos fármacos parecem ser: 1) fármacos que poderão substituir a rifampicina, devido ao grande número de drogas que interage com a rifampicina, especialmente anti-retrovirais; 2) fármacos que simplifiquem a complexidade e diminuam a duração do tratamento; e 3) fármacos eficazes nas estirpes multirresistentes (Bartlett 2007; Spigelman 2007).

Como, provavelmente, não estarão disponíveis nos próximos anos novos regimes terapêuticos, é importante preservar a eficácia dos fármacos actuais, assegurando que os fármacos de 2ª linha não sejam usados sem supervisão apropriada (Raviglione & Smith 2007).

Agora, pela primeira vez em décadas, há uma diversidade de novos compostos ou classes de compostos químicos que estão a ser especificamente testados quanto à potencial eficácia no tratamento da TB. Apesar de alguns destes compostos, como a rifapentina,

pertencerem a classes que já foram aprovadas para o tratamento da TB, a maioria dos novos compostos não o foram. Nesta categoria há classes químicas que já foram aprovadas no tratamento de outras infecções bacterianas: fluorquinolonas, macrólidos, oxazolidinonas e nitroimidazóis; e também novas classes químicas que nunca foram aprovadas para o uso em humanos: pyrroles, pleuromutilinas, e diarilquinolinas (Spigelman 2007). A Tabela VI apresenta os promissores novos antibacilares em desenvolvimento.

**Tabela VI**

Novos fármacos antibacilares em desenvolvimento.

Compostos químicos		Estágio de Desenvolvimento
<b>Diarilquinolina</b>	TMC207 (R207910)	Excelente actividade <i>in vitro</i> . Boa actividade <i>in vivo</i> em ratos e cobaias. Actividade bactericida <i>in vivo</i> em TB latente. TMC207 em Ensaio fase 2A.
	Nitroimidazooxazóis (OPC67683)	Excelente actividade <i>in vitro</i> em TBMR. Boa actividade <i>in vivo</i> em ratos. Ensaio fase 2.
<b>Nitroimidazóis</b>	Nitroimidazopirano (PA824 e PA1343)	Excelente actividade <i>in vitro</i> . Boa actividade <i>in vivo</i> em ratos. PA824 em Ensaio fase 1. PA1343 tem biodisponibilidade oral.
	Linezolid	Boa actividade <i>in vitro</i> .
<b>Oxazolidinonas</b>	DA-7157	Boa actividade <i>in vivo</i> em ratos (RBx8700).
	RBx8700	Linezolid em Ensaio fase 2.
<b>Derivados do Pyrrole</b>	BM212	Boa actividade <i>in vitro</i> .
	LL3858	LL3838 em Ensaio fase 1.
<b>Etileno-Diamina</b>	SQ109	Boa actividade <i>in vitro</i> . SQ109 em Ensaio fase 1.
<b>Fenazinas</b>	Riminofenazinas	Boa actividade <i>in vitro</i> .
	Fenazinas tetrametilpiperidina-substituídas (B4128, B4169)	Maior eficácia e menor pigmentação cutânea que a clofazimina. Activa na TBMR.
<b>Derivados da Isoniazida 2'-monosubstituídas</b>		Excelente actividade <i>in vitro</i> contra estirpes resistentes à rifampicina.

Traduzido e adaptado de Tomioka *et al.* (2008).

De modo a atingir o objectivo de combater a TBMR e TBXDR, é necessário acelerar as investigações para identificar novos tipos de antibacilares, sem resistência cruzada com os existentes, e que actuem em novos alvos. Tem lógica querer criar compostos capazes de interferir com alvos bacterianos específicos, envolvidos na biossíntese ou em mecanismos celulares de permeabilidade de membrana e transporte, intimamente relacionados com a manifestação da virulência micobacteriana no hospedeiro. Em conjunto com o avanço do conhecimento acerca dos variados genes micobacterianos virulentos, tem havido uma progressão nos esforços para identificar também os genes que codificam para os novos alvos farmacológicos (Tomioka *et al.* 2008).

Alguns agentes promissores, como os compostos nitroimidazóis (PA824 e OPC67683) e o derivado da diarilquinolina TMC207 estão actualmente em estudo clínico. Dentro dos próximos 5 anos, os dois nitroimidazóis serão certamente aprovados para uso clínico, apesar de algumas dificuldades que deverão ser resolvidas anteriormente (actividade mutagénica do PA824, problemas de biodisponibilidade do OPC67683 e interacção com os antibacilares de 1ª linha – rifampicina e pirazinamida). O TMC207 é o agente mais promissor, visto que o seu alvo no *Mt* é bastante específico e tem um novo mecanismo de acção. No entanto, interage com a rifampicina, diminuindo os seus níveis sanguíneos para 50%. Assim, é necessária mais pesquisa na farmacocinética do composto de modo a desenvolver um perfil de segurança em mulheres, crianças e indivíduos co-infectados por VIH ou HCV e TB. No entanto, este fármaco deverá ser lançado como antibacilar único nos próximos 5 anos (Tomioka *et al.* 2008).

## PREVENÇÃO

---

Reconhecendo as dificuldades tanto no diagnóstico como no tratamento da TBMR, além das oportunidades que se apresentam para transmissão nosocomial, é necessário fortalecer a área negligenciada do controlo da infecção. Medidas simples e de baixo custo podem ser aplicadas para reduzir o risco de transmissão em situações de recursos limitados (Padayatchi & Friedland 2007).

A OMS refere três componentes para o controlo da TBMR: a) medidas administrativas, como separação física dos pacientes conhecidos ou suspeitos de terem TB dos outros, especialmente os imunodeprimidos, e a redução ao mínimo do tempo que o doente permanece no hospital (o risco de transmissão diminui quando o tratamento é efectuado em ambulatório e quando a permanência no hospital é reduzida); b) medidas ambientais, como ventilação natural e mecânica, a irradiação germicida ultravioleta e a filtração de ar altamente eficiente; e c) de protecção pessoal, incluindo máscaras desenhadas para proteger o utente de gotículas infecciosas de 1 a 5µm (WHO 2006).

A coordenação entre a equipa que trata a TBMR e o programa de controlo do VIH é essencial. No relatório de controlo global da TB da OMS (2006), cerca de 32 dos 41 países com alta prevalência de co-infecção VIH-TB relataram as suas medidas de cooperação VIH-TB dos últimos 3 anos, entre as quais, a detecção de novos casos de infecção VIH no seu programa nacional de controlo de TB, sistemas de referenciação de doentes VIH positivos para serviços de TB, políticas de intensa procura de casos de TB entre os indivíduos VIH positivos, realização de teste VIH e aconselhamento a doentes com TB e o fornecimento de terapêutica preventiva com co-trimoxazol e de anti-retrovirais aos doentes com co-infecção VIH-TB (WHO 2006).

Constant *et al.* (2004) consideram que a medida mais importante para a prevenção TBMR, é a rápida identificação e tratamento dos casos de TB. O prognóstico da TBMR correlaciona-se, fundamentalmente, com a rapidez com que o tratamento correcto é instituído, o que está dependente da existência de uma suspeita clínica e da prontidão com que os testes de sensibilidade aos antibacilares são fornecidos.

Por outro lado, Laserson & Wells (2007) apontam como uma das mais importantes medidas de intervenção para o controlo da co-infecção VIH-TB o fornecimento de acesso universal a tratamento anti-retroviral para todos os indivíduos infectados com VIH. O tratamento anti-retroviral previne ou atrasa a progressão de infecção por *Mt* para doença, para além de promover melhor prognóstico de tratamento nos doentes com TB.

Apesar da terapêutica preventiva com isoniazida (IPT – *isoniazide preventive therapy*) ter demonstrado uma redução no risco de TB entre os indivíduos infectados por VIH, apenas um país (Botswana) aprovou esta importante medida à escala nacional. Muitos programas nacionais estão relutantes a implementar esta medida devido ao seu custo, receio de não eliminar a doença activa e devido a dificuldades logísticas (Laserson & Wells 2007). Um modelo matemático recente sugere que a implementação da IPT tanto pode acelerar o aparecimento da TBMR, como reduzir a incidência de TB. Além disso, deve-se excluir a presença de doença activa entre os indivíduos infectados VIH antes do início da IPT ou, de outra maneira, os doentes com TB não diagnosticada correm o risco de iniciar monoterapia com isoniazida (Wells *et al.* 2007).

A vacina actual da TB, o bacilo Calmette-Guérin (BCG) é uma vacina viva que confere protecção contra formas de doença severas da infância, incluindo TB miliar e extrapulmonar, bem como a frequentemente fatal meningite tuberculosa e a lepra. A OMS recomenda a vacinação em áreas de alta prevalência e incidência da TB (Martín 2005).



No entanto, segundo alguns autores, o uso da vacina BCG para a prevenção da TBMR não está bem estabelecida e deverá ser utilizada como medida de último recurso, pois a capacidade de fazer rastreio com a prova tuberculínica será perdida após a administração da vacina. Esta vacina não é recomendada, por exemplo, pelas autoridades de saúde pública dos EUA (Gomes 2008).

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

**Tabela VII**

Novas vacinas da TB em desenvolvimento.

<b>Tipo de vacina</b>	<b>Definição</b>	<b>Estágio de Desenvolvimento</b>
<b>Vacina Sub-unitária</b>		
<b>72f</b>	Antigénios seleccionados de resposta humana	Ensaio fase I
<b>85B-ESAT6</b>	Antigénios recombinantes major	A iniciar ensaios fase I Estratégia BCG <i>boosting</i>
<b>Vacinas DNA</b>		
<b>85B</b>	Plasmídeo DNA (Ag85B)	Testes pré-clínicos
<b>Vector viral</b>		
<b>MVA-85A</b>	Vacina viral recombinante modificada (Ag85B)	Ensaio fase I Estratégia BCG <i>boosting</i>
<b>Vacinas vivas (BCG recombinante)</b>		
<b>rBCG30</b>	Hiperexpressão Ag85B	Ensaio fase I
<b>BCG:RD1</b>	Introdução RD1 <i>Mt</i>	Testes pré-clínicos
<b>rBCG-hly</b>	Introdução listeriolisina de <i>Listeria monocytogenes</i>	Testes pré-clínicos
<b><i>Mt</i> mutante <i>phoP</i></b>	<i>Mt</i> atenuado por deleção <i>phoP</i>	Testes pré-clínicos
<b><i>Mt</i> mutante autotrófico</b>	<i>Mt</i> atenuado por deleção <i>lysA</i> e <i>panCG</i>	Testes pré-clínicos

Traduzido e adaptado de Martín (2005).

Para além das medidas de controlo de infecção, a investigação dos contactos próximos tem-se provado útil na identificação de outros doentes com TB activa, de modo a iniciarem tratamento precocemente e interromper a cadeia de transmissão. No entanto, muitos países não empreenderam esta medida ou fazem-no de modo muito limitado, apesar de recomendado pelos programas, e de ser um componente crítico dos esforços de controlo da doença (Wells *et al.* 2007).

## CONCLUSÕES

---

O bacilo da TB pode ser considerado um exemplo de como uma espécie se pode adaptar aos meios adversos e se perpetuar como causador da doença infecciosa mais importante da história da humanidade, sendo o patogénio que maior número de mortes vem produzindo (Rocha *et al.* 2008).

Em vez de ter sido erradicado, o *Mt* ressurgiu como uma ameaça ao controlo global da TB, tendo-se desenvolvido estirpes resistentes aos antibacilares que têm sido documentadas em vários países estudados (Gomes 2008).

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

Para atingir o objectivo de despiste atempado de casos de multirresistência, considera-se fundamental conhecer as situações clínicas que constituem factores de risco associados à TBMR: existência de tratamentos antibacilares anteriores; falência da conversão cultural após 5 meses de tratamento ou a persistência de positividade bacteriológica após 2 ou mais tratamentos (caso crónico); ser contacto de caso índice de TBMR (em especial se for infectado por VIH ou criança); ser residente em área de alta prevalência de TBMR; ser imigrante de região com elevada prevalência de TBMR; e viver em contexto epidemiológico restrito sugestivo de transmissão facilitada (prisões, abrigos, hospitais e outras instituições) (DGS 2008).

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

factores que podem contribuir para um aumento do risco de TBMR em pacientes infectados VIH (Gomes 2008).

Face ao impacto significativo da infecção VIH sobre a dinâmica da epidemia da TB, afigura-se indispensável que a abordagem de combate a ambas as doenças evolua para uma estratégia combinada de controlo da TB em populações com elevada prevalência de infecção VIH (Colebunders & Lambert 2002).

Assim, os programas que lutam contra a TB deverão também combater a infecção VIH, encarando-a como a força mais importante que alimenta a epidemia tuberculosa; simetricamente, as medidas que contrariam a disseminação da infecção VIH devem incluir estratégias de controlo da tuberculose que é, indubitavelmente, uma das causas *major* de mortalidade nos doentes co-infectados por VIH. Efectivamente, a OMS recomenda a aplicação simultânea de medidas específicas contra o VIH e contra a TB (desenvolvimento de vacinas mais eficazes, aperfeiçoamento dos testes diagnósticos, melhoria da eficácia das taxas de detecção e tratamento), tendentes à diminuição da morbilidade e mortalidade causada por estas e outras infecções comuns (Gomes 2000).

A infecção por VIH surge ainda associada a outros dois problemas, que devem ser contornados. Um deles é associação com o incumprimento da terapêutica, causa importante de aquisição de resistência. É, pois, necessário tomar medidas no sentido de garantir que estes indivíduos cumpram os esquemas terapêuticos. O outro problema relaciona-se com a transmissão nosocomial de TBMR. Para evitá-lo, será necessário melhorar as condições de internamento nos hospitais, bem como criar condições de isolamento, que reduzam drasticamente a formação e propagação de partículas infectantes, para todos os doentes internados por TB ou com suspeita de TB. Como já anteriormente referido, a evolução de

infecção para tuberculose-doença é mais rápida nesta população e o prognóstico da infecção por VIH é gravemente afectado pela existência de TB (Constant *et al.* 2004).

Os esforços globais para desenvolver novos fármacos antibacilares deverão ser acelerados. Além disto, deverão ser empreendidas investigações para implementar novas tecnologias para o diagnóstico rápido da TB e da resistência aos antibacilares.

Um controlo eficaz da TB previne, em primeiro lugar, o surgimento da resistência aos antibacilares e um tratamento adequado da TBMR previne o surgimento da TBXDR (Gomes 2008).

Há mais um aspecto que é importante realçar: os peritos em TB e os peritos em infecção VIH vivem em diferentes mundos, obtêm financiamento de diferentes fontes, escrevem para diferentes revistas, e vão a diferentes encontros. Esta grande divisão aplica-se ao cuidado clínico, pesquisa e treino, e é diminuída pela ligação entre as duas doenças, mas não tanto quanto devia (Bartlett 2007).

**REFERÊNCIAS**

1. Agerton TB et al. (1999) Drug-susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:85-99.
2. Antunes ML et al. (2000) Anti-tuberculosis drug-resistance in Portugal. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 4(2):223-31.
3. Barroso E *et al.* (2003) Factores associados aos tratamentos inadequados em grupos de portadores de tuberculose multirresistente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 29(6):350-357.
4. Bartlett JG (2007) Tuberculosis and HIV infection: partners in human tragedy. *The Journal of Infectious Diseases* 196:S124-5.
5. Bass JB *et al.* (1994) Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 149:1355-1374.
6. Basu S *et al.* (2007) The impact of preventing nosocomial transmission of extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis in rural South African district hospitals. *The Lancet* 370:1500-07.
7. Bock N et al. (2007) Tuberculosis infection control in resource-limited settings in the era of expanding HIV care and treatment. *The Journal of Infectious Diseases* 196:S108-13.
8. Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M (2003) Human immunity to *M.tuberculosis*: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis*. 83:98-106.
9. Cardoso EM (2004) La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. *Revista Panamericana de Salud Pública/ Pan American Journal Public Health*, vol. 16, n.º1:68-73.

10. Colebunders R, Lambert ML (2002) Management of co-infection with HIV and TB. *British Medical Journal* 324: 802-803.
11. Constant C *et al.* (2004) Tuberculose Multirresistente (Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, Lisboa). *Acta Médica Portuguesa* 17:157-166.
12. Costeira J, Pina J (2007) A tuberculose multirresistente e a rainha vermelha – A rapidez do diagnóstico é decisiva. *Revista Portuguesa de Pneumologia* Vol. XIII N.º6: 869-876.
13. Coyne KM *et al.* (2009) Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS* 2009; 23:437-446.
14. De Cock KM, Chaisson RE (1999) Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with rates of HIV infection. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 3:457-465.
15. DGS – Direcção Geral de Saúde (2000) Resistência aos antibióticos em tuberculose. Circular Normativa nº9/DT (29/05/2000). Lisboa, 2000.
16. DGS – Direcção Geral de Saúde (2007) Rastreio da infecção VIH nos doentes com tuberculose. Circular Normativa nº 19/DSCS/PNT (17/10/07). Lisboa, 2007.
17. DGS – Direcção Geral de Saúde (2007) Tuberculose Multirresistente. Sinopse para a selecção dos regimes terapêuticos. DGS/PNT/CRTMR/2007.001.
18. DGS – Direcção Geral de Saúde (2007) Utilização dos Testes de Interferão-Gama para o diagnóstico da tuberculose latente e activa, na prática clínica. Circular Informativa nº6/DT (23/02/2007) Lisboa, 2007.
19. DGS – Direcção Geral de Saúde (2008) As 15 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente/ Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. DGS/PNT/CRTMR/2008.01.

20. Domingos A, Barbado A (2003) Tratamento da Tuberculose Multirresistente in Tratado de Pneumologia, 1ª edição, Permanyer Portugal, Lisboa.
21. Ducati RG, Basso LA, Santos DS (2005) Micobactérias. In: Trabulsi IR, Alterthum F. Microbiologia. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
22. Escombe AR *et al.* (2007) Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. PLoS Medicine 4(2): e68.
23. Escombe AR *et al.* (2008) The infectiousness of tuberculosis patients co-infected with HIV. PLoS Medicine 5(9): e188.
24. Fattorini L *et al.* (2007) Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new threat. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità vol.43 no.4:317-319.
25. Friedland G *et al.* (2007) Implementation issues in tuberculosis/HIV program collaboration and integration: 3 case studies. The Journal of Infectious Diseases 196:S114-23.
26. Friedland G *et al.* (2007) Tuberculosis and HIV co-infection: current state of knowledge and research priorities. The Journal of Infectious Diseases 196:S1-3.
27. Gandhi NR *et al.* (2006) Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. The Lancet 368: 1575–80.
28. Glynn JR (1998) Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. British Medical Bulletin 54:579-93
29. Godinho MTM (2003) Tratamento cirúrgico da Tuberculose Multirresistente in Tratado de Pneumologia, 1ª edição, Permanyer Portugal, Lisboa.
30. Gomes C (2000) O problema da multirresistência *in* A tuberculose na viragem do milénio, 1ª edição, Lidel, Lisboa.



31. Gomes R (2008) Tuberculose Multirresistente – Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Anterior.
32. Hamilton CD *et al.* (2007) Extensively drug-resistant tuberculosis: are we learning from history or repeating it? *Clinical Infectious Diseases* 45:338-42.
33. Horsburgh Jr. C (2008) Primary transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons: what does the future hold in store? *The Journal of Infectious Diseases* 198:1577-8.
34. Iseman MD (2007) Extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Charles Darwin would understand. *Clinical Infectious Diseases* 45:1415-6.
35. Kambili C, Munsiff SS (2002) Antiretroviral Drugs and the Treatment of Tuberculosis. New York City Department of Health, Tuberculosis Control Program, 2002.
36. Kim H *et al.* (2007) Impact of extensive drug-resistance on treatment outcomes in non-HIV infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 45:1290-5.
37. Kritski AL, Conde MB, Souza, GRM (2000) Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
38. Laserson KF, Wells CD (2007) Reaching the targets for tuberculosis control: the impact of HIV. *Bulletin of the World Health Organization* 85(5):377-381.
39. Li X *et al.* (2007) Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai, China. *The Journal of Infectious Diseases* 195:864-9.
40. Manzano JR, Manterola JM, Ausina V, Sauret J (2005) Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. *Archivos de Bronconeumologia*. 34 : 154-157.
41. Martín C (2005) The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *European Respiratory Journal* 2005; 26:162-167.

42. Melo FA, Afiune JB (1993) Transmissão e Imunopatogenia da Tuberculose. *Jornal de Pneumologia*, v. 19, n.º 1:19-24.
43. OMS – Organização Mundial de Saúde (2002) STOP/TB e HIV/SIDA. Quadro geral estratégico para reduzir o peso da TB/HIV. Geneva, 2002.
44. Padayatchi N, Friedland G (2007) Managing multiple and extensively drug-resistant tuberculosis and HIV. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 8 (8):1035-1037.
45. Perkins M, Cunningham J (2007) Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *The Journal of Infectious Diseases* 196:S15-27.
46. Pillay M, Sturm A (2007) Evolution of extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu-Natal, South-Africa. *Clinical Infectious Diseases* 45:1409-14.
47. Pina J (1998) Tuberculose e SIDA Curso Interactivo de Pneumologia Vol 5. Sociedade Portuguesa de Pneumologia 1998.
48. Porco TC, Getz WM (2007) Controlling extensively drug-resistant tuberculosis. *The Lancet* 370:1464-65.
49. Raviglione MC (2006) XDR-TB: entering the post-antibiotic era? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10 (11):1185-7.
50. Raviglione MC, O'Brien RJ (2008) Doenças Micobacterianas in *Harrison Medicina Interna*, 17ª edição, Vol. I, McGraw-Hill, Rio de Janeiro. pp. 1006-1020.
51. Raviglione MC, Smith IM (2007) XDR Tuberculosis – Implications for global public health. *New England Journal Medicine* 356:656.
52. Raviglione MC, Snider J, Kochi A (1995) Epidemiologia global da tuberculose: morbidade e mortalidade de uma epidemia mundial. *Journal of the American Medical Association*, v.5, n.º6 : 2445-2456.

53. Reid A *et al.* (2006) Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: The role of tuberculosis/HIV collaboration. *The Lancet Infectious Diseases* 6:483.
54. Rocha JL *et al.* (2008) Tuberculose Multirresistente. *Revista Pulmão RJ* 17(1):27-32.
55. Shah NS, Wright A, Bai GH, *et al.* (2007) Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emergent Infectious Diseases* 13: 380–87.
56. Smith J (2003) *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinical Microbiology Reviews* 16:463-96.
57. Spigelman MK (2007) New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *The Journal of Infectious Diseases* 196:S28-34.
58. Suárez-García I *et al.* (2008) Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. doi 10.1007/s10096-008-0627-y.
59. Tomioka H *et al.* (2008) Recent advances in antituberculous drug development and novel drug targets. *Expert Reviews Respiratory Medicine* 2008; 2(4):455-471.
60. Vilariça AS *et al.* (2008) Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente – epidemiologia e factores preditivos. *Revista Portuguesa de Pneumologia* vol. XIV, no.6:829-842.
61. Wells C, *et al.* (2007) HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *The Journal of Infectious Diseases* 196:S86-107.
62. WHO – World Health Organization (1995) Dots stops TB at source: WHO report on tuberculosis epidemic. <http://www.stpotb.org/conference/decla.access.html>
63. WHO – World Health Organization (1999) What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended Tb control strategy known as DOTS. WHO/cds/cpc/tb/99.270.

64. WHO – World Health Organization (2002) Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV. WHO/CDS/TB/2002.296; WHO/HIV\_AIDS/2002.2.
65. WHO – World Health Organization (2004) Tuberculosis control surveillance, planning, financing. WHO Report 2004. Communicable diseases. Geneva, 2004.
66. WHO – World Health Organization (2004) TB/HIV A Clinical Manual. Second Edition. WHO/HTM/TB/2004.329.
67. WHO – World Health Organization (2005) TB/HIV research priorities in resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2005.355; WHO/HIV/2005.03.
68. WHO – World Health Organization (2006) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, 2006. WHO/HTM/TB/2006.362.
69. WHO – World Health Organization (2006) Guidelines for HIV surveillance among tuberculosis patients. Second Edition. WHO/HTM/TB/2004.339; WHO/HIV/2006.04.
70. WHO – World Health Organization (2006) The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related millennium development goals. WHO/HTM/TB/2006.368.
71. WHO – World Health Organization (2007) Anti-tuberculosis drug-resistance in the world. Fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
72. WHO – World Health Organization (2007) Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra pulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV prevalent and resource-constrained settings. WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.01.
73. WHO – World Health Organization (2008) Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users – an integrated approach. WHO/HTM/TB/2008.404; WHO/HIV/2008.750.

74. WHO – World Health Organization (2008) The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 2002-2007. WHO/HTM/TB/2008.394
75. Yew WW, Leung CC (2008) Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. *Respirology* 13: 21-46.
76. Zager EM, McNerney R (2008) Multidrug-resistant tuberculosis. *BioMed Central Infectious Diseases* 8:10.