

João Luís de Macedo Alves

A Epidemiologia da Tuberculose em Portugal

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Luís de Macedo Alves

A Epidemiologia da Tuberculose em Portugal

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora da Monografia,

(Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral)

O Aluno,

João Luís de Macedo Alves

Eu, João Luís de Macedo Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011118063, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, ____ de junho de 2015.

Assinatura: _____

(João Luís de Macedo Alves)

AGRADECIMENTOS

Para a elaboração da presente monografia, encontraram-se envolvidas, direta ou indiretamente, variadas pessoas. A todas elas quero expressar o meu franco reconhecimento e imensa gratidão pelos contributos dados a este meu processo de construção de conhecimento e, conseqüente, valorização pessoal e também profissional.

Há, porém, algumas a quem gostaria de aqui demonstrar uma particular referência:

À Professora Doutora Ana Telmo Cabral, pelas sugestões fornecidas, pela prontidão na revisão do estudo e pela simpatia que sempre demonstrou.

Aos colegas de curso, pela aprendizagem partilhada e pelo saudável convívio académico que lhes é característico.

À minha Mãe, pelo carinho e por todo o apoio.

A todos, o meu mais profundo agradecimento.

Índice

Lista de abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Introdução.....	8
1. Tuberculose: um problema de saúde pública.....	10
1.1 Causas.....	11
1.2 Transmissão.....	12
1.3 Tratamento.....	13
1.4 Resistência a fármacos – estirpes resistentes.....	15
1.5 Novos fármacos.....	17
1.6 Comorbidade – fatores de risco.....	17
1.7 Prevenção.....	18
2. Emergência Mundial.....	20
3. Situação em Portugal.....	21
3.1 Taxa de notificação, Taxa de incidência.....	21
3.2 Distribuição geográfica.....	22
3.3 Distribuição por sexo e por faixa etária.....	22
3.4 Distribuição por país de origem.....	23
3.5 Fatores de risco e comorbidade.....	24
3.6 Manifestação clínica da doença.....	24
3.7 Tuberculose resistente.....	25
Conclusão.....	26
Bibliografia.....	27

Lista de Abreviaturas

BCG - Bacillus Calmette-Guérin

BK - Bacilo de Koch

DGS - Direção Geral de Saúde

DOTS - Directed Observed Therapy Short Course

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crónica

INH - Hidrazida

MTB - Mycobacterium tuberculosis

OMS - Organização Mundial de Saúde

SEF - Serviços de Estrangeiros e Fronteiras

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TB - Tuberculose

TBMR - Tuberculose multirresistente

TBXBR - Tuberculose extensivamente resistente

TP - Tuberculose pulmonar

VIH - vírus da imunodeficiência humana

RESUMO

A tuberculose é uma doença infetocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), habitualmente conhecido como Bacilo de Koch (BK), tendo as vias aéreas como principal via de transmissão de uma pessoa doente para um indivíduo sadio, constituindo assim um problema sério de saúde pública a nível mundial.

A presente monografia tem como objetivo a análise da epidemiologia da tuberculose em Portugal.

Pesquisaram-se publicações referentes à tuberculose e, mais concretamente, à tuberculose no nosso país, contextualizando-a no panorama mundial.

Foram consultados, entre outros, os sites da Organização Mundial de Saúde, da Direção Geral de Saúde, da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e Fundação Portuguesa do Pulmão.

No que respeita a Portugal, os últimos dados conseguidos obtiveram-se através da Direção Geral de Saúde no seu Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA – “Portugal – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014”, de dezembro de 2014.

Em 2013 foram notificados 2393 casos de tuberculose, dos quais 2195 eram casos novos, correspondendo a uma taxa de notificação de 22,9/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes. Registou-se uma redução de cerca de 7% da taxa de notificação e de incidência entre 2013 e 2012.

Ao longo dos últimos anos tem vindo a constatar-se o desaparecimento de regiões de alta incidência (≥ 50 casos/100.000 habitantes).

Na atualidade não se observa nenhum distrito com alta incidência de tuberculose. Porém, os distritos do Porto, Lisboa e Setúbal apresentam, ainda, uma incidência intermédia (>20 casos/100.000 e <50 casos/100.000 habitantes), com as taxas mais elevadas de Portugal e a cidade do Porto, em conjunto com Lisboa, as duas cidades com maior incidência de tuberculose do país.

ABSTRACT

Tuberculosis is a infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), commonly known as Bacillus of Koch (BK) and uses the airways as the main route of transmission of a sick person to a healthy one, thus constituting a serious public-health problem worldwide.

This thesis aims to analyze the epidemiology of tuberculosis in Portugal.

Were researched publications related to tuberculosis and, more specifically, tuberculosis in our country, contextualizing it on the world stage.

Were consulted, among others, the sites of the World Health Organization, the *Direção Geral de Saúde*, the Portuguese Society of Pneumology, the National Health Institute *Dr. Ricardo Jorge* and Portuguese Lung Foundation.

As regards Portugal, the last achieved data were obtained through the *Direção Geral de Saúde* in its National Programme for Infection HIV / AIDS - "Portugal - HIV Infection, AIDS and Tuberculosis in numbers - 2014", December 2014.

In 2013 have been reported 2393 cases of tuberculosis, of which 2195 were new cases, corresponding to a notification rate of 22,9/100.000 inhabitants and an incidence rate of 21,1/100.000 inhabitants. There was a reduction of about 7% of the reporting rate and incidence between 2013 and 2012.

Over the past few years has been to be noted the disappearance of high incidence regions (>50 cases/100.000 population).

At the present time is not observed any district with a high incidence of tuberculosis. However, the districts of Porto, Lisbon and Setúbal also exhibit an intermediate incidence (>20 cases/100.000 and <50 cases/100.000 inhabitants), with the highest rates of Portugal and the city of Porto, together with Lisbon, the two cities with the highest incidence of tuberculosis in the country.

INTRODUÇÃO

A tuberculose permanece uma das doenças infecciosas mais preocupantes, cujo agente, o *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK), se encontra num enorme reservatório de humanos assintomáticos, expressando-se com grande heterogeneidade. Apesar de existir tratamento eficaz para os casos não resistentes aos fármacos antituberculosos, continua em crescimento e fora de controlo em vários países, tendo sido declarada em 1993, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), uma emergência global.

A coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) está a agravar drasticamente a situação da TB, conduzindo à reativação da infeção latente ou à progressão direta da infeção recente para doença. A contribuir também para o declínio da tendência de redução da TB, verificada em meados do século XX, estão os casos de multiresistência aos antituberculosos, a migração de áreas de alta incidência para baixa incidência, a toxicodependência, a pobreza e os sem abrigo urbanos (1).

Desde 1994 que a OMS cria estratégias e parcerias que se empenham na luta contra a TB. Conta com variadas organizações que reúnem esforços em grupos de trabalho que se debruçam sobre a expansão da estratégia DOTS, sobre a infeção conjunta com o VIH, sobre a tuberculose resistente a múltiplos fármacos e a pesquisa de novos exames de diagnóstico, novos fármacos e vacinas que combatam a doença.

Apesar de todas estas medidas, estimativas sugerem que grande parte da população mundial está infetada com o BK. A dificuldade de erradicação da doença passa pelas políticas de saúde que se mostram ineficazes se não cumpridas, a demora na procura dos serviços de saúde e o abandono do tratamento (2).

Em Portugal, em 2013, foram notificados 2393 casos de tuberculose, dos quais 2195 eram casos novos, correspondendo a uma taxa de notificação de 22,9/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes. Registou-se uma redução de cerca de 7% da taxa de notificação e de incidência entre 2013 e 2012.

Ao longo dos últimos anos tem vindo a constatar-se o desaparecimento de regiões de alta incidência (≥ 50 casos/100.000 habitantes).

Na atualidade não se observa nenhum distrito com alta incidência de tuberculose. Porém, os distritos do Porto, Lisboa e Setúbal apresentam, ainda, uma incidência intermédia (>20 casos/100.000 e <50 casos/100.000 habitantes), com as taxas mais elevadas de Portugal e a cidade do Porto, em conjunto com Lisboa, as duas cidades com maior incidência de tuberculose do país (3).

Perante este panorama, são objetivos deste trabalho analisar o padrão verificado no nosso país, contextualizando-o no quadro mundial.

Assim, decidiu-se dividi-lo em duas partes. Na primeira, aborda-se o tema da tuberculose, no que respeita ao conceito que lhe está associado, causas, transmissão, tratamento, retratamento, resistência a fármacos – estirpes resistentes, novos fármacos, comorbidade e prevenção. Na segunda, efetua-se uma análise da tuberculose no cenário mundial e, em particular, da situação em que se encontra em Portugal.

Finaliza-se este trabalho, com uma reflexão crítica sobre a temática explorada, evidenciando os possíveis contributos obtidos com este estudo.

I. TUBERCULOSE: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A tuberculose (TB) é um problema global que, a cada ano que passa, leva a que milhões de pessoas morram, apesar de ser evitável e curável. É uma doença que permanece como um importante problema de saúde pública, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma emergência mundial.

É provocada pelo bacilo *Microbacterium Tuberculosis (MTB)*, descoberto pelo médico alemão Robert Koch em 1882.

Conhecida desde a Antiguidade, foi considerada um dos piores flagelos para o homem, tendo sido a causa de morte de um número muito elevado de pessoas. Na Europa, durante a Revolução Industrial, quando as cidades se povoaram de forma exagerada, representou mais de 30 % dos óbitos.

Com o desenvolvimento do antibiótico estreptomicina nos anos 40, da isoniazida nos anos 50, do etambutol nos anos 60 e da rifampicina nos anos 70, este quadro parecia ter-se revertido, mas, no entanto, em meados da década de 80, houve países onde o número de casos começou novamente a aumentar, voltando a tornar-se um grave problema de saúde pública (4).

A TB trata-se de uma doença infetocontagiosa, potencialmente mortal, transmitida pelo ar, que pode atingir todos os órgãos do corpo, em particular os pulmões, originando a mais conhecida das tuberculoses, a tuberculose pulmonar (TP).

A manifestação de complicações varia de acordo com o estado do sistema imunológico e de acordo com o tipo de TB. Alguns dos sintomas mais comuns consistem numa sensação de mal-estar, cansaço, falta de apetite ou tosse que muitas vezes são atribuídos a outras causas mais habituais (uma gripe, por exemplo). À tosse pode estar associada a produção de expectoração, verde ou amarela, aumentando de quantidade em função da progressão da doença. Em estádios mais avançados, a expectoração pode conter raios de sangue.

Um dos sintomas mais frequentes é o facto do doente acordar durante a noite molhado, num suor frio, devido à descida da ligeira febre que entretanto não foi percebida.

Um outro sintoma consiste na dificuldade em respirar, sintoma esse que pode apontar para a presença de ar (pneumotórax) ou líquido (derrame pleural) no espaço da pleura.

A TB pode, ainda, afetar qualquer outra área do corpo, para além dos pulmões. Neste caso, a doença toma o nome de tuberculose extrapulmonar. Os sintomas mais gerais,

desta forma de tuberculose, são muito semelhantes aos da TP, podendo, contudo, sentir-se dor e inchaço no local onde o bacilo está alojado, não havendo sintomas respiratórios envolvidos.

I.1 CAUSAS

Como já foi referido, o agente responsável pela TB é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), também chamado bacilo da tuberculose ou bacilo de Koch (BK).

Na primavera de 1882, o alemão Heinrich Robert Koch, prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina e um dos pais da epidemiologia, identificou e descreveu pela primeira vez, através do microscópio ótico, o agente microbiano causador da TB: o BK. Estabelecia, assim, a primeira etiologia da TB (5).

Desde então, identificar o bacilo é fundamental para conter a sua disseminação por contágio e poder tratar as pessoas infetadas.

Sabe-se hoje que o BK já existia muito antes dos nossos primeiros ancestrais hominídeos, tendo-se adaptado ao tecido pulmonar humano de tal modo que o pulmão se tornou o seu albergue por excelência, sendo muito complicado combatê-lo quando ali instalado.

Para agravar a situação, e tal como outras bactérias, este bacilo consegue ganhar resistência aos antibióticos que foram desenvolvidos para o combater. O MTB desenvolve multiresistência, isto é, resiste a associações de vários antibióticos, pelo que se torna possível a reincidência da TB.



Figura 1 – *Mycobacterium tuberculosis*

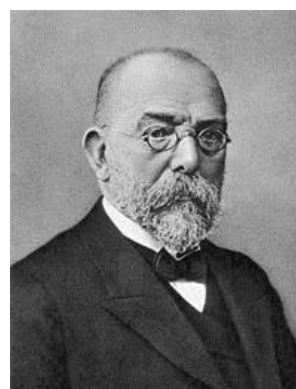


Figura 2 – Robert Koch

I.2 TRANSMISSÃO

Habitualmente, a transmissão da TB é direta: ocorre de pessoa para pessoa, via gotículas de saliva contendo o agente infeccioso, sendo maior o risco de transmissão durante contactos prolongados em ambientes fechados e com pouca ventilação. Desta forma, propaga-se se uma pessoa contaminada tossir, falar ou espirrar perto de uma pessoa saudável e esta inalar a bactéria libertada nas gotas expelidas. A TB é, portanto, adquirida através de secreções respiratórias (6).

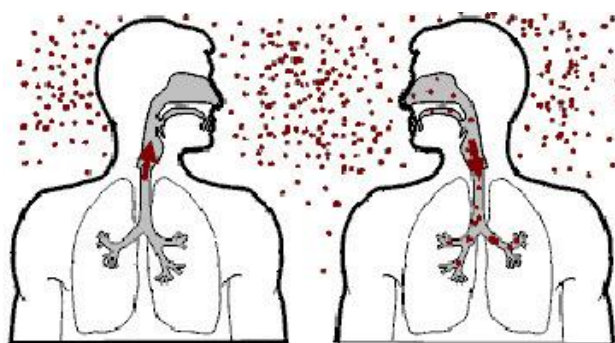


Figura 3 -Transmissão da tuberculose

Há, porém, outras formas de transmissão. Um feto pode ser contaminado pela mãe, por ter respirado ou engolido líquido amniótico infetado, antes ou durante o nascimento, ou, por depois de nascer, ter respirado ar com gotículas infetadas.

A TB começa habitualmente nos pulmões (TP). Quando atinge outras partes do organismo (tuberculose extrapulmonar) costuma provir de uma infeção tuberculosa pulmonar que se disseminou através do sangue. Como no caso dos pulmões, a infeção pode não causar doença, dado que as bactérias podem permanecer inativas.

80 % das infeções detetadas são decorrentes da ativação de bactérias inativas, principalmente quando o sistema imunitário da pessoa infetada não funciona convenientemente, como é o caso da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), do uso de corticosteroides ou da idade mais avançada, entre outros (3).

I.3 TRATAMENTO

O sistema imunitário de uma pessoa afetada com tuberculose consegue normalmente destruir as bactérias ou então encerra-as no local da infeção. 90 % a 95 %, aproximadamente, de todas as infeções por tuberculose acabam por sarar sem que a pessoa sequer dê conta do sucedido. Isto porque o nosso sistema imunológico está bastante preparado para nos proteger desta agressão. Porém, e como já foi referido, nem sempre essas bactérias são destruídas e mantêm-se inativas no organismo, durante muitos anos, no seio de determinados glóbulos brancos (macrófagos), esperando somente a oportunidade certa para se manifestarem. Esta oportunidade surge diante de qualquer queda no sistema imunológico.

Com o tratamento, a infeção da TB geralmente pode ser curada. O tratamento envolve o uso de antibióticos. A duração mínima do tratamento são seis meses, ainda que varie de acordo com o órgão envolvido, evolução ou gravidade da doença. Mais do que um antibiótico é utilizado para evitar o surgimento de resistência das bactérias a estes fármacos. Aos infetados com uma forma resistente a medicamentos da TB pode ser prescrito um período mais alargado de administração de antibióticos.

Os antibióticos mais utilizados, e conhecidos como fármacos de primeira linha, são:

- Isoniazida
- Rifampicina
- Pirazinamida
- Estreptomina
- Etambutol

Os regimes de tratamento da TB têm uma fase inicial (intensiva) e uma fase de manutenção. A primeira fase visa a rápida eliminação de bacilos ativos e a destruição dos bacilos semidormentes. A segunda fase elimina bacilos que ainda estão a multiplicar-se e diminui as falências e recaídas. Os regimes de tratamento e dosagens das drogas em mg/kg são os mesmos para crianças e adultos

Durante a primeira fase, verifica-se uma rápida eliminação dos bacilos. Os doentes infecciosos deixam de sê-lo após duas semanas. Os doentes melhoram e os sintomas decrescem. Na segunda fase, no início constata-se um reduzido número de bacilos e, conseqüentemente, as hipóteses de selecionarem bacilos mutantes resistentes a fármacos

são menores. Logo, são necessários menos medicamentos, mas durante mais tempo para eliminar os bacilos restantes e evitar recaídas após o tratamento (8).

Em casos de retratamento, a primeira fase deve durar três meses e a fase de manutenção cinco.

Para além dos antibióticos de primeira linha, existem, também, outros antibióticos, utilizados habitualmente nos casos de resistência aos primeiros. Os mais utilizados são, entre outros:

- Etionamida
- Moxifloxacina
- Levofloxacina
- Cicloserina
- Canamicina

Estes medicamentos têm maior probabilidade de causarem efeitos secundários que os fármacos de primeira linha. Além disso, não são tão eficazes pelo que devem ser tomados durante períodos mais longos.

Existe uma codificação própria dos regimes de tratamento e cada um dos fármacos tem uma abreviatura correspondente. O primeiro algarismo, que antecede cada conjunto de letras, representa a duração em meses. O algarismo em índice, depois de cada letra, representa o número de doses por semana, do medicamento em questão. Se não se verificar qualquer algarismo em índice, depois da letra, aquele deve ser tomado diariamente. O ou os fármacos alternativos identificam-se por uma letra entre parênteses.

Exemplo: 2 SHRZ /6 HE. Na fase inicial, utiliza-se 2 SHRZ. Tem a duração de dois meses e o tratamento é diário, pois não tem qualquer número em índice. Compõe-se de estreptomina (S), isoniazida (H), rifampicina (R) e pirazinamida (Z). Na fase de manutenção, utiliza-se 6 HE. Tem a duração de seis meses e o tratamento também é diário. Compõe-se de isoniazida (H) e etambutol (E) (8).

Outro exemplo: 2 SHRZ/4 H3R3. Alguns países dispõem de recursos que permitem fornecer a rifampicina nas duas fases. Na inicial, utiliza-se 2 SHRZ, como no exemplo anterior. Na de manutenção, utiliza-se 4 H3R3. Tem a duração de quatro meses, com uma toma de isoniazida e de rifampicina três vezes por semana (8).

Para que o tratamento seja eficaz, cabe aos profissionais de saúde garantir a adesão do doente ao tratamento até ao seu termo ou notificar a falta de cumprimento quando esta ocorre. Uma das medidas implementadas é a estratégia DOTS (Directed Observed Therapy Short Course). Consiste na toma observada diretamente dos fármacos e é a forma mais fiável de ter a certeza de que a medicação está a ser rigorosamente cumprida. Esta estratégia

surge assim como resposta da OMS à problemática que constitui a TB na atualidade. Pretende a redução do desenvolvimento de resistências à terapêutica de primeira linha (7).

Os ganhos em saúde para o cidadão exigem regimes de tratamentos efetivos e a adesão a estes regimes. As implicações da não adesão ao tratamento são significativas, incluindo o aumento da morbidade e mortalidade, redução significativa da qualidade de vida para o próprio, assim como o risco aumentado do contágio para a população em geral e surgimento de novas formas de resistência à terapêutica antibacilar.

I.4 RESISTÊNCIA A FÁRMACOS - ESTIRPES RESISTENTES

As atuais estratégias para o tratamento da tuberculose centram-se, como já foi referido, na administração de um ou mais compostos em que a principal ação consiste na inibição/ativação de alvos de vias metabólicas essenciais à sobrevivência do agente patogénico, como a síntese da parede celular, a transcrição e tradução de proteínas e a replicação do ADN. O exemplo mais conhecido desta estratégia, e como também já anteriormente se registou, são os antibióticos.

Embora mundialmente aceite, esta estratégia apresenta uma séria desvantagem, o surgimento de estirpes resistentes que provocam o aumento da incidência dessas doenças infecciosas.

Como já se mencionou, a TB é uma doença causada pelo BK. Alguns destes bacilos sofrem mutações espontâneas e podem adquirir resistências à ação dos fármacos e a TB torna-se resistente. Quando o tratamento é cumprido sem falhas estes bacilos são eliminados, contudo, quando o tratamento não é correto, estes bacilos ficam dominantes. Considera-se, então, TB resistente, estirpes resistentes a fármacos usados em primeira linha: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina. Pela sua gravidade, esta situação constitui, desde logo, um problema de saúde pública.

Existem dois tipos principais de testes laboratoriais de resistência do bacilo da tuberculose. O teste mais clássico, e que continua a ser o principal, avalia a resposta dos bacilos quando expostos aos medicamentos antituberculosos. Se os bacilos não morrerem, consideram-se resistentes aos medicamentos a que estiveram expostos. O outro teste, desenvolvido mais recentemente, baseia-se na análise molecular do ADN do bacilo e tem como objetivo detetar os genes do bacilo responsáveis pelas resistências aos vários medicamentos usados no tratamento da TB (9).

A transmissão do MTB, sendo verdadeiramente ágil, e a sua fácil propagação, revelam, então, o início de dois problemas. Por um lado, há transmissão de um micro-organismo que irá infetar indivíduos saudáveis, e por outro, há a propagação daquele que é resistente a fármacos.

De registar, que o surgimento de casos de TB resistente é tão antigo quanto a utilização dos antibióticos para o tratamento desta doença.

Estirpes resistentes de MTB apareceram após a utilização da estreptomicina para o tratamento da TB, em 1944, tendo, então, sido observada a transmissão de estirpes resistentes entre humanos. Conjuntamente com a SIDA, nos anos 80, do século XX, o aparecimento destas estirpes é indicado como um dos fatores primordiais para a reemergência da TB. Estas estirpes que são resistentes pelo menos à isoniazida e à rifampicina, os dois antibióticos mais eficazes contra a TB, denominam-se multirresistentes aos fármacos.

Para combater a TB multirresistente (TBMR), devem-se administrar combinações de fármacos “de segunda linha”: a etionamida, a moxifloxacina, a levofloxacina, a cicloserina, a canamicina, entre outros.

Algumas formas de TBMR são, contudo, também resistentes a estes fármacos antituberculosos. Neste caso, denomina-se de TB extensivamente resistente (TBXBR).

A TBMR pode levar dois anos a tratar com fármacos que são mais tóxicos e consideravelmente mais caros. Se estes fármacos não forem administrados corretamente, pode desenvolver-se uma resistência maior, como já foi referido (9).

A TBMR é um fenómeno que acontece devido a mutação do MTB ou incumprimento do tratamento, como já foi dito, ou, ainda, devido ao uso inapropriado dos antimicrobianos, fatores que são, então, a causa da farmacoresistência que posteriormente pode transmitir-se de pessoa para pessoa.

De registar que nos últimos anos, a maioria dos mecanismos de ação dos antibióticos para o tratamento da TB foram já descritos e a descoberta dos mecanismos genéticos de resistência adquirida pelo bacilo da TB estão a ser estudados.

Esta situação, revela a importância do tratamento dever ser cumprido com rigor e acompanhado por profissionais de saúde que irão zelar tanto pelo estado de saúde do indivíduo infetado, como limitar a sua propagação a uma comunidade saudável.

I.5 NOVOS FÁRMACOS

Com o surgimento da resistência aos fármacos e a coinfeção com o VIH, houve a preocupação da ocorrência de uma pandemia mundial e, conseqüentemente, a necessidade de desenvolver novos fármacos, novos mecanismos de ação e alternativas terapêuticas. Assim, alguns fármacos encontram-se em ensaios clínicos e mostram resultados promissores.

Os nitroimidazóis PA-824 e OPC-67683 são dois desses exemplos. O PA-824 é um pró-fármaco cuja atividade passa pela sua metabolização pelo MTB. Esta metabolização depende da glucose-6-fosfato desidrogenase e do cofator F420 que leva à redução do composto. Deste modo, este fármaco inibe a síntese proteica e lipídica da parede celular. O OPC-67683 também é um pró-fármaco que depende da ativação por parte do MTB. Inibe a biosíntese dos ácidos micólicos com elevada ação contra o MTB. Estudos revelam que também pode ser utilizado no tratamento de doentes coinfectados com VIH (10).

Outro fármaco em desenvolvimento é o TMC-207. É uma diarilalquinolona que possui elevada ação inibitória sobre o MTB. Sendo a ATP sintetase uma enzima específica e essencial do MTB, esta será o alvo da atividade do TMC-207. Este demonstra potente atividade inibitória de estirpes do MTB multiresistentes aos antituberculosos (11).

O SQI09, é mais um fármaco a registar. É um análogo da 1,2-diamina do etambutol e o seu mecanismo de ação ainda não se encontra devidamente esclarecido. Julga-se que interfira na síntese da parede celular das micobactérias, ainda que de forma diferente do etambutol (12).

I.6 COMORBIDADE – FATORES DE RISCO

Atendendo à natureza do MTB, em situações de deficiência imunológica, podem surgir infeções que se aproveitam desta oportunidade. Por este motivo, algumas patologias apresentam um risco elevado para a TB. Entre elas, há a salientar o VIH, a diabetes, a neoplasia de qualquer órgão e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Para além destas infeções, existem outros fatores de risco que se encontram associados à tuberculose, tais como fatores de risco de cariz social como é o caso do consumo abusivo de álcool, de drogas ilícitas e má nutrição.

De todos estes fatores, é de evidenciar o VIH. Este vírus irá permitir uma infeção oportunista pelo MTB, pelo que a TB é uma das principais causas de morte em indivíduos com VIH positivo.

De registar, que, atendendo ao exposto, é possível afirmar-se que em situações que todos estes fatores possam estar presentes, como em locais sobrelotados com indivíduos infetados (numa população de reclusos, por exemplo), o potencial de infeção é muito elevado, sendo fundamental que haja um processo efetivo e organizado de combate à mesma (13).

I.7 PREVENÇÃO

A TB é uma doença evitável e curável, se detetada e tratada precocemente.

A OMS recomenda que a prioridade consiste em diagnosticar pacientes bacilíferos, ou seja, todos aqueles com o BK nos pulmões e assegurar o seu tratamento pelos profissionais de saúde. Para isso, é necessário existir um eficiente sistema público de controlo da doença, de modo a que seja possível identificar precocemente os doentes, evitando que novos casos apareçam.

A vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) é uma forma de prevenção que pretende proteger contra esta doença (14). Esta luta antituberculosa começa nos primeiros dias de vida e é utilizada desde 1921. Confere proteção das formas mais graves de TB (miliar e meníngea) nas crianças, daí que se justifique a sua utilização. No entanto, esta proteção parece diminuir com o passar do tempo e o efeito preventivo no adulto é limitado. Trata-se de uma vacina de bacilos vivos atenuados de *Mycobacterium bovis*, sendo contraindicada em estados imunodeprimidos, em doença ativa sistémica grave, doenças cutâneas generalizadas, na gravidez, depois da prova tuberculínica positiva ou em TB ativa. É recomendada uma dose única nos primeiros dias de vida. Depois disso, só deve ser administrada após prova tuberculínica negativa. Antes da vacina é efetuado à pessoa um teste cutâneo de Mantoux, ou teste cutâneo da tuberculina, de modo a procurar a existência de TB latente. A vacinação não é recomendada para pessoas com TB latente.

Outras formas de prevenção, importantes para impedir a propagação:

- o isolamento dos locais de trabalho, escolas, faculdades e áreas com multidões;
- cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar;

- o compartilhamento de camas e quartos com pessoas infetadas deve ser evitado.

A medicação com INH (hidrazida), antibiótico contra o bacilo da TB, é também indicada como prevenção, para as pessoas mais próximas dos pacientes com a doença na fase contagiosa (13).

2. EMERGÊNCIA MUNDIAL

Segundo dados da OMS, no seu Global Tuberculosis Report 2014, com dados compilados a partir de 202 países e territórios, a TB continua a ser uma das doenças transmissíveis mais mortal do mundo, podendo encontrar-se em todas as regiões do planeta. Em 2013, calcula-se que 9 milhões de pessoas tenham desenvolvido a doença e 1,5 milhões tenham morrido da mesma, sendo que 360.000 eram VIH positivos. Também se estima que 37 milhões de vidas conseguiram ser salvas entre 2000 e 2013, mediante um eficaz meio de diagnóstico e tratamento. Porém, estes números são considerados inaceitáveis, uma vez que a maioria das mortes poderia ter sido evitada.

De acordo com o mesmo relatório, a proporção de novos casos de TB multiresistente a nível mundial foi de 3,5% em 2013, não tendo alterado comparativamente aos últimos anos. Porém, os níveis mais elevados de resultados de resistência e de tratamento inadequado são muito preocupantes em determinadas regiões do mundo.

Dos cerca de 9 milhões de pessoas que desenvolveram TB em 2013, mais de metade (56%) pertenciam ao Sudeste Asiático e Regiões do Pacífico Ocidental. Um outro quarto à região africana, que também teve ao maior taxa de casos e de óbitos em relação à população. A Índia e a China representaram 24% e 11% do total de casos, respetivamente (2).

Cerca de 60% dos casos de TB e mortes ocorrem entre os homens, ainda que entre as mulheres também sejam elevados. Calcula-se que em 2013, 510.000 mulheres morreram de TB, sendo que mais de um terço delas era VIH positivo. Nesse mesmo ano, cerca de 80.000 crianças morreram com VIH negativo.

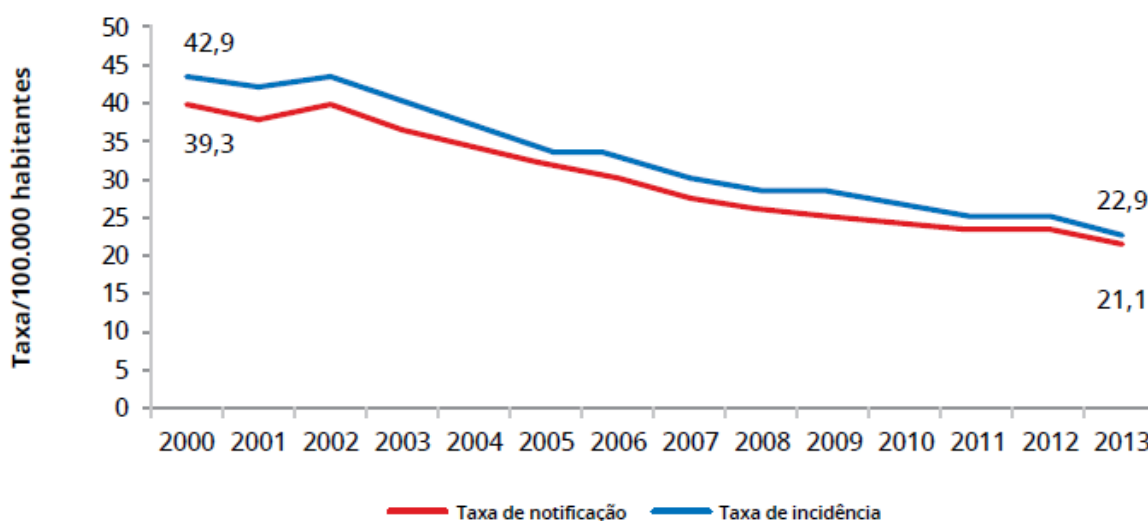
Globalmente, a incidência de TB desceu cerca de 1,5% por ano entre 2000 e 2013. Calcula-se que a mortalidade por TB tenha caído em 45% entre 1990 e 2013 e que a prevalência tenha caído em 41% no mesmo período. O objetivo, para 2015, será uma redução para 50% (2).

3. SITUAÇÃO EM PORTUGAL

3.1 TAXA DE NOTIFICAÇÃO, TAXA DE INCIDÊNCIA

Em Portugal, de acordo com dados da Direção Geral de Saúde (DGS), registados no seu Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA – “Portugal – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014”, e comparando os anos que medeiam entre 2000 e 2013, ultimamente, verifica-se um acentuado decréscimo quer da taxa de notificação, quer da taxa de incidência de TB.

No ano de 2013 foram notificados 2393 casos, sendo que 2195 eram casos novos. Para este ano, a taxa de notificação foi de 22,9/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes. Comparando este ano com o anterior (2012), constata-se que no ano de 2012 a taxa de notificação foi de 24,7/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 22,9/100.000 habitantes, o que denota uma clara redução de ambas as taxas de um ano para o outro, com uma diferença de 7% (15).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 4 – Evolução da taxa de notificação e incidência de tuberculose em Portugal, 2000-2013 (SVIG-TB).

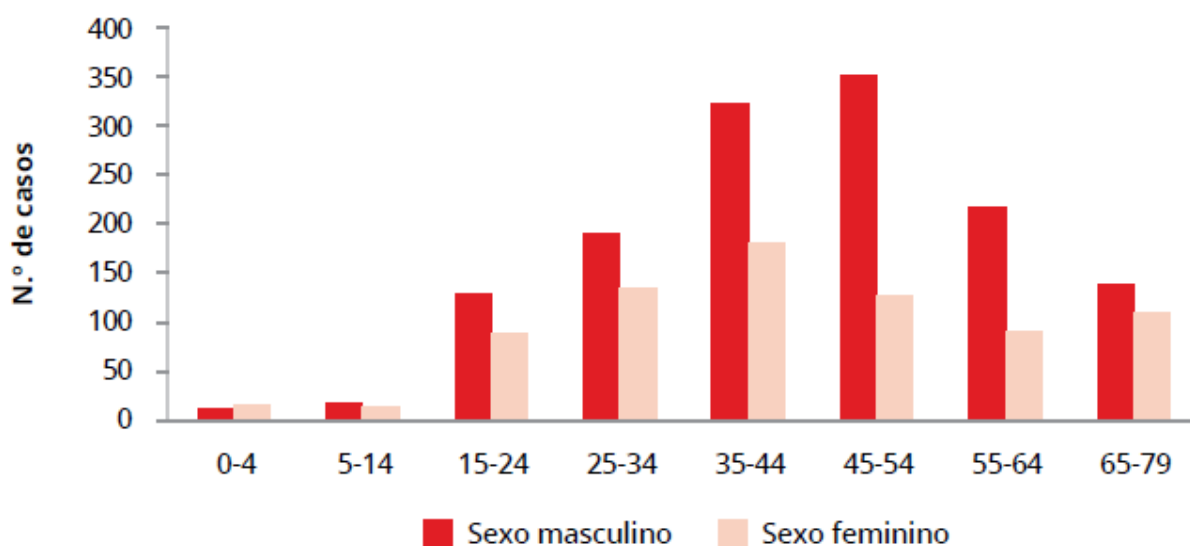
3.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Geograficamente, é possível observar que, ao longo dos últimos anos, as regiões consideradas de alta incidência (50 casos/100.000 habitantes) têm vindo a desaparecer. Assim, não se observa nenhum distrito classificado como de alta incidência, ainda que os distritos do Porto, Lisboa e Setúbal apresentem uma incidência intermédia (>20 casos/100.000 habitantes e <50 casos/100.000 habitantes) (15).

3.3 DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E POR FAIXA ETÁRIA

No que se refere à distribuição por sexo, dentro da população portuguesa, a TB está acentuadamente distribuída no sexo masculino (64%).

No que diz respeito à faixa etária com mais casos, esta situa-se entre os 35 e os 44 anos (15).

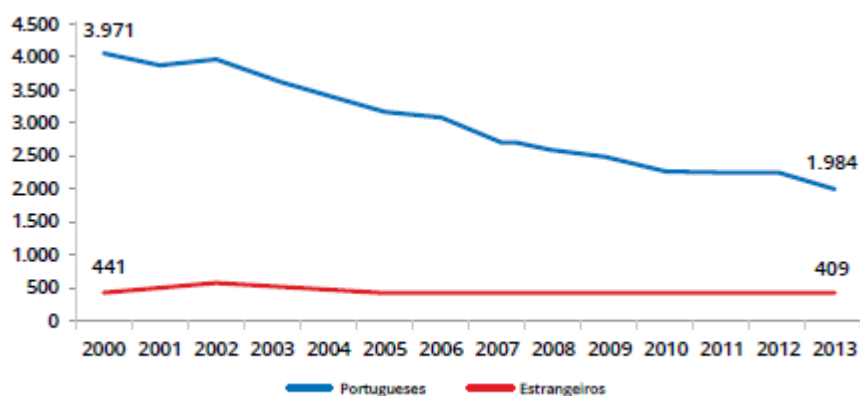


Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 5 – Casos de estudo de tuberculose notificados, distribuição por grupos etários e sexo, 2013 (SVIG-TB).

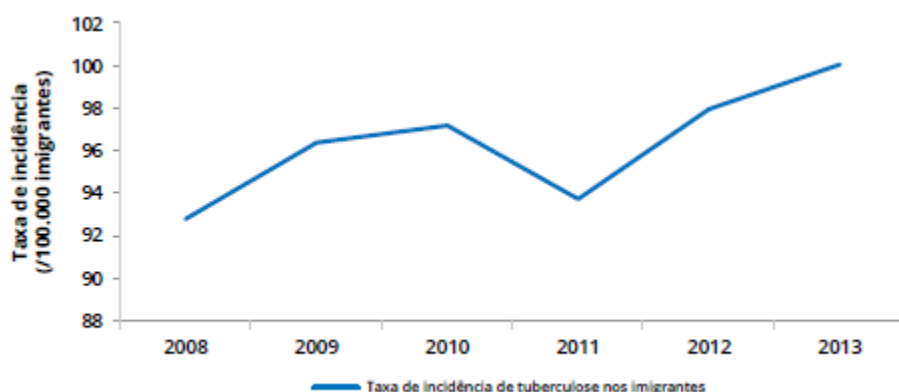
3.4 DISTRIBUIÇÃO POR PAÍS DE ORIGEM

Relativamente ao país de origem, em 2013, 17% dos casos ocorreram em doentes nascidos fora do país. Na sua grande maioria, 82,7% dos casos, observaram-se após a permanência em Portugal por um período superior a 2 anos. Como pode ser visto, o número de notificados por país de nascimento, em Portugal tem vindo a diminuir e relativamente a estrangeiros não tem aumentado. Contudo, a frequência relativa é maior. Segundo dados oficiais dos Serviços de Estrangeiros e Fronteiras (SEF), estimou-se a taxa de incidência de TB na população estrangeira de 100,2 casos/100.000 habitantes, 4,7 vezes superior à incidência nacional (15).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 6 – Distribuição dos casos de tuberculose notificados, por país de origem, 2000-2013 (SVIG-TB)



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 7 – Evolução da taxa de incidência de tuberculose em imigrantes, 2008-2013 (SVIG-TB)

3.5 FATORES DE RISCO E COMORBIDADE

Dados indicam que aproximadamente 38% dos doentes com TB tinham comorbidade reconhecidas como fatores de risco para a TB. A mais notória é o VIH com 14,5% dos casos. Diabetes, neoplasia de qualquer órgão e DPOC, apresentam 6,8%, 5,5% e 4,4% casos em doentes com TB, respetivamente.

Cerca de 30% dos doentes com TB apresentam fatores de risco sociais, nomeadamente o consumo de álcool e o de drogas ilícitas (endovenosas e/ou inaladas).

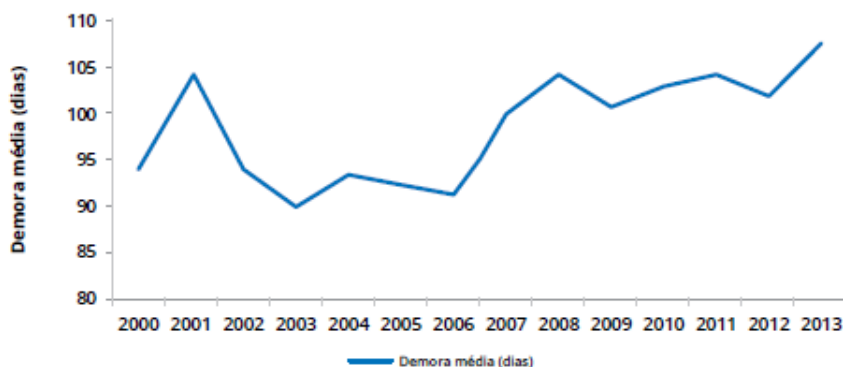
Em 2013, 62 casos registaram-se em população reclusa. Embora não seja um número muito significativo, no total de casos nacionais de TB (2,6% do total de casos), constata-se que é uma população de risco, na qual o perigo de transmissão é alto. A taxa de incidência de TB nesta população, no mesmo ano, foi de 434/100.000 reclusos (para um total de reclusos de 14.284 a 31 de dezembro de 2013, de acordo com os fornecidos pela Direção Geral de Reinserção e Serviços Prisionais), representando um decréscimo de 15,6%, relativamente aos dados de 2012 (15).

3.6 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA

Em geral, em Portugal, e segundo o mesmo relatório da DGS, maioritariamente, a TB localizou-se no pulmão (70,5% dos casos foram tuberculose pulmonar) (15).

No ano de 2013, a demora média entre o início de sintomas e o diagnóstico foi a mais alta registada, como é visível no gráfico.

Apesar dos métodos de diagnóstico estarem cada vez mais rápidos, este aumento representa uma ameaça, pois a procura de diagnóstico e início de tratamento parece ter vindo a ser tardia (15).



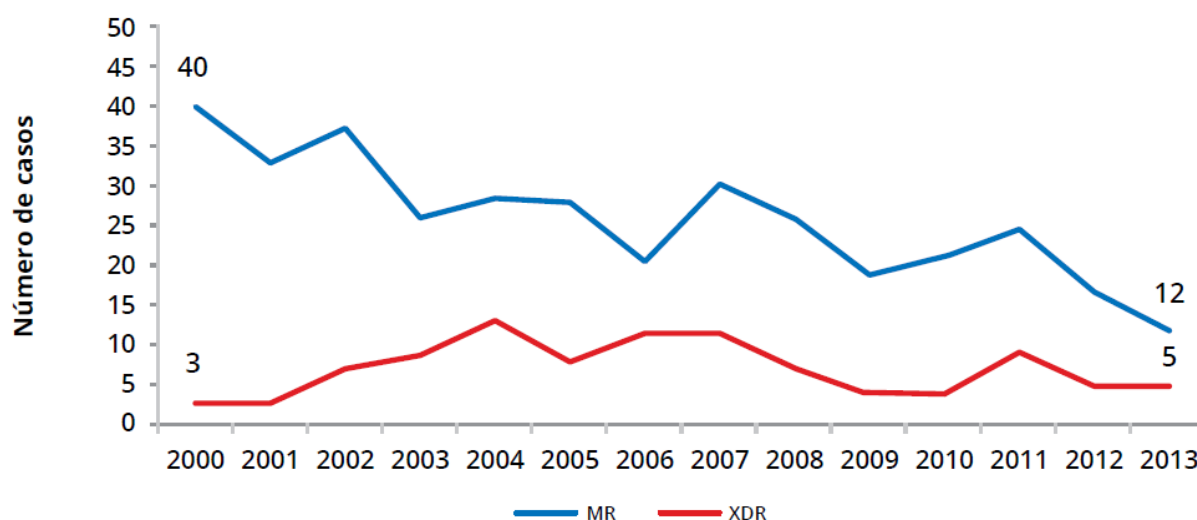
Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 8 – Demora média entre o início de sintomas e o diagnóstico, 2000-2013 (SVIG-TB)

Dos 1114 casos com TB confirmada e tratamento terminado, 931 completaram o tratamento com sucesso, o que corresponde a uma taxa de sucesso de 83,6%, 32 interromperam o tratamento (2,9%) e 113 faleceram no decorrer do tratamento (10,1%) (15).

3.7 TUBERCULOSE RESISTENTE

Em 2013 ocorreram 17 casos de TB multiresistente, representando 0,7% do total de casos de TB notificados. Estes casos apenas foram notificados na região Norte (4 casos) e na região de Lisboa e Vale do Tejo (13 casos) (15).



Fonte: SVIG-TB (2014)

Figura 9 – Distribuição da tuberculose multiresistente (MR) e extremamente resistente (XDR), 2000-2013 (SVIG-TB).

Nos casos de TB multiresistente, o sucesso terapêutico é analisado ao fim de dois anos, dado que o curso terapêutico é mais demorado que outras formas suscetíveis da doença.

CONCLUSÃO

Em Portugal tem-se verificado um decréscimo da tuberculose estando, segundo os dados mais atualizados, a aproximar-se do limite definido como de baixa incidência. No entanto, a sua concentração nos principais centros urbanos, a sua associação a dificuldades sociais e a diferentes comorbidades que habitualmente lhe estão subjacentes, torna-a de difícil abordagem, implicando uma ação conjunta que atue a nível social e médico.

Esta abordagem, tem que ser sempre efetuada tendo em vista o benefício individual do doente (diagnóstico célere, tratamento adequado que evite o aparecimento de resistências e reduza o risco de mortalidade) e o benefício coletivo (redução do risco de transmissão, identificação da população de maior risco de exposição com o objetivo de prevenir novos casos).

Em Portugal, como foi referido, a tuberculose está a diminuir, mas a sua persistência e o facto de estar associada a grupos mais vulneráveis, impõe uma redobrada atenção e que se mantenham asseguradas as estruturas de apoio à luta contra esta doença. O decréscimo da incidência da TB no país, não pode, assim, ser razão para abrandamento da ação mas, pelo contrário, deve ser incentivada para que baixe até não ser considerada um problema de saúde pública. Os profissionais de saúde, e o farmacêutico em particular, têm um papel fundamental nessa estratégia de ação, sendo pilares de base na tentativa de erradicação desta patologia.

Assim, cabe a eles, informar e esclarecer a população, para que esta tome consciência dos atos que contribuem para a prevenção e transmissão da tuberculose, dos potenciais fatores de risco que lhe estão habitualmente associados, no sentido de que aquela também adote um papel preponderante na diminuição e desaparecimento desta doença.

O farmacêutico torna-se, nesta situação, um agente privilegiado de intervenção, dado ter uma profissão pautada pelo contacto direto com a população em geral, sendo, em muitos casos, o primeiro profissional a intervir no processo. Isto leva a que lhe caiba a responsabilidade de contribuir para proteger a comunidade, mediante o conhecimento e prática adquiridos, bem como a capacidade de comunicação que lhe é habitualmente exigida, de modo a participar de forma ativa para que a luta contra a tuberculose seja mais eficiente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Portal da Saúde. Acessível em:
<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaud e/doencas/doencas+infecciosas/tuberculose.htm>. (Acedido a 10 de março de 2015).

- (2) Global tuberculosis report 2014. Acessível em:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1.
(Acedido a 10 de março de 2015).

- (3) Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, DGS. Acessível em:
<http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-infecao-vih-sida-e-tuberculose-em-numeros-2014.aspx>. (Acedido a 10 de março de 2015).

- (4) Tuberculose, Manual Merck. Acessível em: <http://www.manualmerck.net/?id=207>.
(Acedido a 10 de março de 2015).

- (5) BROCK, T. D. (1999) *Robert Koch: A Life in Medicine and Bacteriology*.

- (6) National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Acessível em:
<http://www.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/understanding/pages/transmission.aspx>.
(Acedido a 10 de março de 2015).

- (7) Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. World Health Organization. (2010).
Acessível em: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/.
(Acedido a 1 de junho de 2015).

- (8) Tratamento de Doentes com Tuberculose. Acessível em:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.329_por_chap9.pdf.
(Acedido a 1 de junho de 2015).

(9) Fundação Portuguesa do Pulmão:

<http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/TBMR.html>. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(10) Mecanismo de Ação do PA-824. Acessível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717523/>. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(11) *TMC207 becomes bedaquiline, a new anti-TB drug*. Acessível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020736>. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(12) *Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action*. Acessível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480206/>. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(13) Fundação Portuguesa do Pulmão:

<http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/tuberculose.html>. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(14) WHO Model List of Essential Medicines. Acessível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1. (Acedido a 1 de junho de 2015).

(15) Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, DGS. Acessível em:

<http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-infecao-vih-sida-e-tuberculose-em-numeros-2014.aspx>. (Acedido a 1 de junho de 2015).