

Tuberculose multirresistente: a 3.^a pandemia?

Multiresistent tuberculosis: the third pandemic?

F. Maltez*, **J. Machado***, **A. Morgado****,
R. Proença***

Resumo

Os autores descrevem a sua experiência recente com tuberculose resistente e multirresistente, no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Chamam em particular a atenção para as dimensões e gravidade desta problemática, nas instituições e na Saúde Pública.

Palavras chave: *VIH, tuberculose, multirresistência, transmissão nosocomial*

Abstract

The authors describe their recent experience with single and multidrug resistant tuberculosis, associated with HIV infection. They emphasize particularly, the dimensions and gravity of this problem, for institutions and Public Health.

Key words: *HIV, tuberculosis, multidrug resistance, nosocomial transmission.*

Introdução

A tuberculose reemerge neste final de século nas áreas de maior prevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Este aumento tem sido acompanhado da descrição em várias instituições, da ocorrência de estirpes resistentes e de epidemias de tuberculose multirresistente, caracterizadas por alta morbidade e alta mortalidade^{1,2,3,4,5,6}. Também em Portugal, e desde 1994, se verifica um recrudescimento da tuberculose, com referências a estirpes multirresistentes em alguns hospitais^{7,8,9,10}, que têm levantado, aqui e ali, algumas dúvidas, senão mesmo incredulidade.

Os autores apresentam a sua experiência hospitalar, resumindo os principais aspectos clínicos, epidemioló-

gicos e bacteriológicos de 144 doentes do sexo masculino co-infectados com VIH e *Mycobacterium tuberculosis*, internados no Serviço 1 (Doenças Infecciosas) do Hospital de Curry Cabral, durante um período de 24 meses (1995 e 1996). Por razões logísticas, apresentam-se apenas os casos do sector masculino, que dispõe de uma enfermaria de 24 leitos, pavilhonada e isolada, em relação ao sector feminino e a outras secções de medicina do serviço, instaladas noutros pavilhões. Oitenta doentes (55,2% do total), tiveram tuberculose multirresistente. A gravidade do problema justifica um alerta das autoridades de Saúde Pública, referindo-se as principais medidas preventivas e defendendo-se urgentemente uma intervenção epidemiológica clarificadora.

Considerações epidemiológicas

Calcula-se hoje em cerca de 2 biliões o número de infectados por *Mycobacterium tuberculosis* em todo o Mundo, dos quais 8 milhões estarão co-infectados por VIH. A tuberculose é hoje responsável por cerca de 2,5 milhões de mortes por ano. Dependendo das áreas geográficas, 10 a 67% dos casos de tuberculose ocorrem em pessoas já infectadas pelo VIH ou ainda, se quisermos, 5 a 50% dos infectados por VIH desenvolverão tuberculose nalguma fase da sua doença. A juntar a outros factores como alcoolismo, pobreza ou má nutrição, a infecção pelo VIH assumiu-se como o grande factor de risco para a aquisição de tuberculose, e esta subiu, por isso, nas áreas onde o VIH era prevalente, emergindo como a principal causa de morbidade e principal infecção oportunista nos doentes com SIDA, comportando-se, como uma 2.^a pandemia¹¹.

Portugal é hoje, na Europa, dos países com maior número de casos de SIDA, definidos por tuberculose^{9,10,12,13} e disso mesmo é testemunho a nossa casuística, em que nos últimos anos, e no sector masculino, a tuberculose ultrapassou a maior frequência de outras infecções oportunistas (Quadro 1), tendo sido em 1996 responsável por cerca de 64,2% dos casos de SIDA e por ± 70% dos leitos ocupados na nossa enfermaria, para uma taxa média de ocupação de 100%.

O problema

A influência recíproca das duas infecções tem sido bem estudada e se, por um lado, está por confirmar a possibilidade de a tuberculose estimular a progressão da infecção pelo VIH, regulando a replicação viral através de um factor de necrose tumoral, por outro, parece clara a influência do VIH na história natural do *Mycobacterium tuberculosis* (Quadro 2), determinando maior facilidade na aquisição do bacilo, progressão mais rápida da infecção e maior risco de reactivação da infecção adquirida no passado; em 4 meses ou menos, um

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

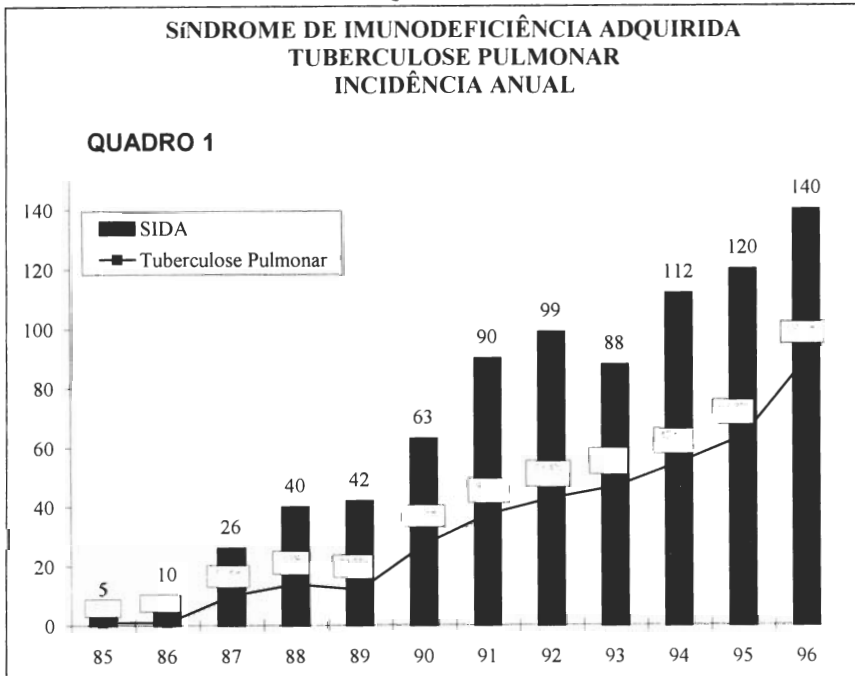
**Chefe de Serviço de Medicina Interna

***Director de Serviço

Serviço de Medicina 1 do Hospital Curry Cabral

Recebido para publicação a 23.09.97

Quadro 1



Quadro 2

Tuberculose e VIH

HISTÓRIA NATURAL

- Pequeno *inoculum* e/ou curto período de exposição, suficientes para infectar estes doentes
- Progressão rápida da infecção adquirida “de novo”
- Maior risco de reactivação de infecção latente
- Reinfecção possível que pode ser frequente

Quadro 3

EPIDEMIAS NOSOCOMIAIS DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

FACTORES PREDISPONENTES

de

Resistências : Má adesão

Má absorção

de

Transmissão Nosocomial: Atrasos diagnósticos e terapêuticos

Infecciosidade prolongada

Ausência de medidas de controlo ambiental

indivíduo pode progredir de infecção para doença activa. Também a probabilidade de reactivar uma infecção latente é 30 vezes maior do que na população em geral, verificando-se ainda que as reinfecções por estirpes diferentes também são mais frequentes.

Estas condições fazem dos co-infectados por VIH e *Mycobacterium tuberculosis* excelentes reservatórios para futuros casos de tuberculose. Se a elas juntarmos a má absorção e má adesão destes doentes e, eventualmente, esquemas terapêuticos ou profiláticos incorrectos (Quadro 3), estão reunidas as premissas para a emergência de estirpes resistentes, podendo uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*, tornar-se resistente a várias drogas em poucos meses, que, por sua vez, é passada a outros pessoas, que desenvolvem tuberculose desde o início resistente. Ainda

de assinalar a possibilidade, que a imunodeficiência dá, de ocorrerem nos doentes maiores populações bacilares e, conseqüentemente, maior probabilidade de resistências aos antibióticos.

Os atrasos no diagnóstico e no reconhecimento dessas mesmas resistências, levando a infecciosidade prolongada, apesar da quimioterapia, e os sucessivos atrasos na implementação, nos nossos hospitais, das medidas preventivas de transmissão, criam o ambiente necessário à ocorrência de epidemias nosocomiais. Oitenta por cento das epidemias nosocomiais de tuberculose e que são referidas um pouco por todo o Mundo dizem respeito a tuberculose multirresistente^{14,15,16}.

A nossa casuística

Durante os anos de 1995 e 1996, foram estudados 144 doentes internados no sector masculino de Doenças Infecciosas do nosso serviço, seropositivos para VIH e com o diagnóstico de tuberculose.

Em todos, a seropositividade foi afirmada por Elisa e confirmada por W. Blot; em todos os doentes, o diagnóstico de tuberculose foi feito pela detecção e identificação de *Mycobacterium tuberculosis* em uma ou mais amostras de expectoração, suco

Quadro 4

TUBERCULOSE E VIH	
n = 144 *	
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose sensível - 53 (36.8%) • Tuberculose resistente - 91 (63. 2%) • Tuberculose multirresistente - 80 (55.2%) 	
BACTEC TB	ANTIBIOGRAMAS
• A 2 drogas - 8	INH + RMP - 8
• A 3 drogas - 26	INH + RMP + PZA - 4
• A 4 drogas - 40	INH - RMP + SM - 17
• A 5 drogas - 6	INH - RMP + SM + PZA - 3
	INH + RMP + SM + EMB + PZA - 6
	INH + RMP + SM - EMB - 35
	INH + RMP + SM + PZA - 2
	INH + RMP + EMB - 5

* 144 doentes co-infectados com VIH e *M. tuberculosis*
 Serviço I (D. Infecciosas)
 H. Curr. Cabral 95/96

Quadro 5

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		
n = 80 *		
Idade média	32 a	(20-67)
Raca	caucasiana	74 (92.5%)
	negra	6 (7.5%)
VIH (Elisa e W. Blot)	1	76 (95%)
	1 + 2	3 (3.75%)
	2	1 (1.25%)
Comportamento de risco	Toxicodependentes	58 (72.5%)
	Homo/Bissexuais	16 (20%)
	Heterossexuais	6 (7.5%)
Linfócitos CD4/mm³	< 50 /mm ³	62 (77.5%)
	> 50 /mm ³	18 (22.5%)
Mantoux	Anergia Total	80 (100%)
Doentes com inf. oportunistas e internamentos prévios em 95 e 96		42 (52.5%)
Doentes com outros atendimentos prévios em 95 e 96 (Hospital Dia/Consulta)		? (% ?)

80 doentes co-infectados com VIH e *M. tuberculosis* multirresistente
 Serviço I (D. Infecciosas)
 H. Curry Cabral 95/96

gástrico, sangue e/ou líquido, tendo sido utilizado o método radiométrico Bactec TB. Para a realização dos respectivos antibiogramas e usando o mesmo método, foram utilizadas isoniazida, rifampicina, estreptomocina, etambutol e pirazinamida.

Noventa e um doentes tinham estirpes resistentes (Quadro 4) ou seja, 63,2% do total, sendo que 80 tinham igual número de estirpes multirresistentes (definidas por resistência pelo menos à isoniazida e à rifampicina), ou seja,

55,2% do total. Destas, o padrão mais frequente foi a resistência a 4 antibacilares. Vinte e sete estirpes eram resistentes a 3 antibacilares, 5 a dois e 6 a cinco. No Quadro 5, apontam-se as principais características epidemiológicas dos 80 doentes com tuberculose multirresistente.

Actualmente, as técnicas de análise polimórfica (DNA *fingerprinting*- impressão DNA) permitem estabelecer ligação entre as estirpes, conduzindo à detecção do caso índice e à possível confirmação da transmissão nosocomial da tuberculose, se ela existir, entre os doentes e para os trabalhadores de saúde. Permite ainda demonstrar que doentes tratados para uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis*, podem ser reinfectados por uma estirpe diferente.

Foram precisamente os resultados de um estudo feito em Londres com esta técnica, e para onde foram enviadas inicialmente 17 culturas de *Mycobacterium tuberculosis*, de doentes internados no H. de Curry Cabral, que confirmaram a suspeita da existência de uma cadeia de transmissão nosocomial de tuberculose multirresistente, entre os doentes do nosso Serviço (Quadro 6 e 7)^{1,2,3}.

Diamantino S., 33 anos, seropositivo para VIH1, seguido no nosso Serviço, tem, em Setembro de 94, o diagnóstico de tuberculose ganglionar, com identificação de *Mycobacterium tuberculosis* sensível num gânglio e inicia terapêutica clássica. Emigra para Inglaterra 6 meses depois e recorre ao Chelsea and Westminster Hospital, por febre e hepatomegalia. A radiografia do tórax, quando comparada com radiografias anteriores, mostrava resolução das linfadenopatias mediastínicas e a biópsia hepática mostrava granulomas não caseosos e BAAR, o que, conjugado com a profunda imunodepressão e o facto de a estirpe original de *Mycobacterium tuberculosis* ser sensível, fez admitir como mais provável micobactéria atípica. Junto-se ao regime anterior claritromicina e amicacina, melhorou e teve alta, fazendo previamente uma broncoscopia, cujo exame directo do LBA foi negativo.

Viria a piorar, sendo readmitido por febre e tosse, e isolando-se na expectoração BAAR e, na biópsia hepática original, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a INH, RIF, PZA, CLOF, RIFAB e ETIO. Foram, de imediato, tomadas as medidas preventivas aconselhadas.

Contudo, e previamente ao seu isolamento, já se tinha movimentado livremente pela enfermaria e hospital de dia daquele centro inglês. Viria a falecer 2 meses depois, por tuberculose miliar.

Oito doentes seropositivos ingleses, que contactaram o presumível caso índice, na enfermaria e no hospital de dia, em Londres, desenvolveram tuberculose pulmonar. O TSA era idêntico em todos eles. O DNA *fingerprinting* foi feito no doente português (Diamantino S.) nos 8 contactos infectados em Londres e ainda em 16 estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente de igual número de doentes do nosso Serviço, em Lisboa. Esta técnica identificou 2 estirpes geneticamente distintas de *Mycobacterium tuberculosis* a partir do caso índice (Diamantino S.), indicando que o doente adquiriu uma 2.ª infecção com uma estirpe multirresistente.

Todas as estirpes multirresistentes dos 8 doentes infectados de Londres e de 6 dos nossos doentes do Curry Cabral eram indistinguíveis, demonstrando-se que foi em Portugal, que adquiriu a 2.ª estirpe. Resta acrescentar que esta terá sido a primeira epidemia nosocomial de tuberculose multirresistente descrita no Reino Unido.

De Janeiro a Junho de 96, foram detectados naquela unidade londrina mais 12 casos de tuberculose multirresistente. Uma das estirpes, não relacionável no tempo com a epidemia atrás referida, tinha contudo DNA *fingerprinting* indistinguível dos 9 casos referidos. Esta estirpe era respeitante a um outro doente português seropositivo (Luís P.), a quem foi diagnosticada tuberculose pulmonar em 1994, no nosso hospital.

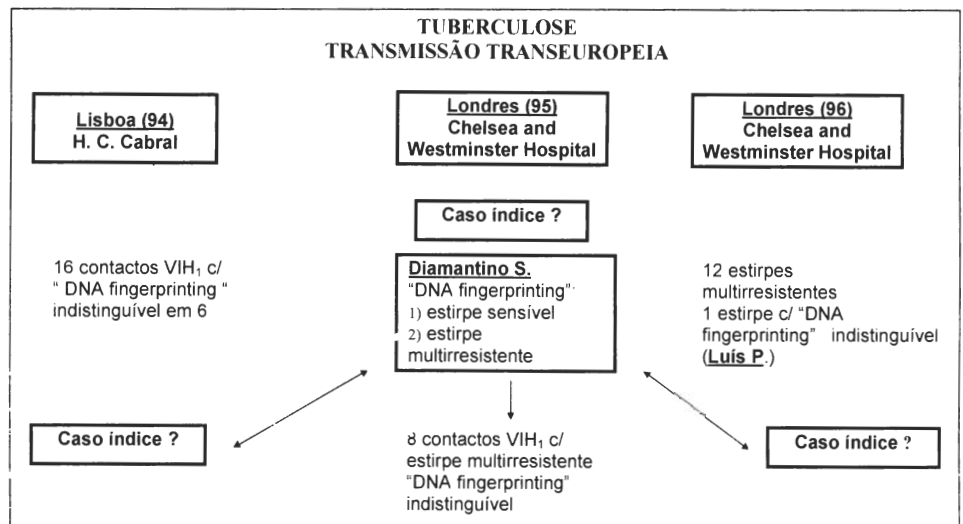
Resultados preliminares do estudo epidemiológico, que continua, apontam para a provável existência de estirpes idênticas em 1993 em alguns dos nossos doentes, estando por determinar qual o caso índice da nossa epidemia nosocomial.

Estas cadeias de transmissão justificam que a preocupação, nas nossas enfermarias em se contrair acidentalmente o VIH tenha dado lugar ao medo de se adquirir tuberculose, particularmente formas multirresistentes. Efectivamente, as epidemias nosocomiais de tuberculose multirresistente têm sido documentadas e são hoje um problema um pouco por todo o Mundo, referidas

Quadro 6 CASO CLÍNICO

Diamantino S., 33 anos, caucasiano, Homossexual, VIH1,	
Lisboa	8/94 -Aspergilose pulmonar
(H. Curry Cabral)	Sarcoma Kaposi
	9/94 -Tuberculose ganglionar
	TSA s/ resistências
	INH + EMB + RIF + PZA
Londres	3/95 -Febre e hepatomegalia
(Chelsea and	CD4 - 8 cél./mm ³
Westminster Hospital)	B. hepática -- granulomas e BAAR.
	Broncoscopia c/ LBA -- ex directo (-)
	Micobacteriose atípica?
	Claritro + Amicacina
	4/95 -Expectoração -- BAAR
	.B. hepática -- <i>M. tuberculosis</i>
	TSA --resistência a INH, RIF,
	PZA, CLOF, RIFAB, ETIO.
	Medidas imediatas de prevenção
	6/95 --Falecido

Quadro 7



em vários hospitais, particularmente da Europa e EUA, afectando sobretudo os doentes infectados pelo VIH e caracterizadas por alta morbidade e mortalidade^{5,6,7,15,16}.

Entre os 80 doentes internados no nosso Serviço com tuberculose multirresistente e já referidos, a mortalidade foi de 83%, com uma sobrevida média, após o diagnóstico e início do tratamento, de \pm 12 semanas, não estando contabilizados alguns doentes (6), perdidos no *follow-up* (Quadro 8).

Prevenção e conclusões

Enquanto se exploram novas áreas terapêuticas, todo o esforço deve ser dirigido para o reconhecimento precoce da infecção, frequentemente baseado apenas na

Quadro 8

TUBERCULOSE E VIH	
EVOLUÇÃO	
n = 144 *	
<u>Tuberculose resistente</u>	91 doentes
Falecidos	74 (81%)
<u>Tuberculose multirresistente</u>	80 doentes
Falecidos	67 (83%)
Sobrevida média	3 meses

*144 doentes co-infectados c/VIH e *M. tuberculosis*
Serviço I (D Infecciosas)
Hospital de Curry Cabral 95/96

suposição, ou porque o doente vem de uma área de prevalência ou porque tem história de exposição recente, sendo o tratamento sob observação directa, provavelmente, a medida mais eficaz para o sucesso terapêutico e a prevenção de resistências. É ainda desejável que os médicos, ao iniciarem o tratamento, sejam conhecedores dos dados epidemiológicos das pessoas e da comunidade que tratam. Contudo, este esforço só será eficaz se acompanhado de uma investigação epidemiológica cuidada e da implementação das medidas de controlo ambiental consideradas preventivas desta hecatombe^{14,17,18,19,20} (Quadro 9), lembrando-se, entre outras, a necessidade da utilização de máscaras, dos isolamen-

Quadro 9

PREVENÇÃO	
Resistências	Transmissão
▷ Terapêutica e profilaxia correctas	▷ Diagnóstico e tratamento rápidos
	▷ Controlo ambiental
▷ Observação directa do tratamento	▷ Vigilância e despiste nos trabalhadores de Saúde

tos com pressão negativa, dos sistemas de ventilação, etc; enfim, dos diversos meios de controlo da transmissão aérea, recomendados pela nossa Direcção-Geral da Saúde desde Abril de 94.

Deseja-se uma nova atitude em Saúde Pública e, para que acabem todas as dúvidas, um estudo cuidadoso nas enfermarias por epidemiologistas.

A tuberculose, mesmo no doente VIH, se correcta e imediatamente tratada e se conseguida a adesão ao tratamento, é tratável como nos doentes seronegativos. Mas se estas condições não estiverem reunidas e com a actual insuficiência das medidas de controlo de transmissão, a tuberculose nosocomial pode tornar-se imparável e, quem sabe se não estaremos, no final deste milénio, à beira de uma 3.ª pandemia.

Bibliografia

- Hannan M, Yates M, Gascoyne, Binzi D et al. From Lisbon to London: the molecular epidemiology, investigations and infection control aspects of a outbreak of multidrug resistant tuberculosis in a London teaching hospital. - Abst. em 17 th National Congress of the European Society of Microbiology, Paris, Junho 1996, pág. 46.
- Easterbook P, Bell A, Hannan M et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis in a London HIV unit: outbreak investigation and clinical follow-up. Abst. em XI International Conference on Aids, Vancouver. July 10, 1996, pág. 25.
- Hannan M, Bell A, Gascoyne, Binzi D et al. An outbreak of multidrug resistant tuberculosis (MDRT) in a London teaching hospital HIV unit: outbreak investigations, infection control issues and molecular epidemiology. Abst. 7th International Congress for Infectious Diseases, Hong - Kong, June 10 - 13, 1996, pág. 212.
- Nardell E and Brickner P. Tuberculosis in New York City - focal transmission of a often fatal disease. JAMA 1996; 276(15): 1259 - 1260.
- Frieden T, Sherman L et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis - epidemiology and clinical outcomes. JAMA 1996; 276(15): 1259-1260.
- Couldwell DL, Dore G et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in an outpatient HIV treatment room. AIDS 1996; 10(5): 521-525.
- Maltez F, Peres H, Machado J. et al. Multidrug resistant tuberculosis and HIV infection. Abst. em 7 th International Congress for Infectious Diseases, Hong-Kong, June 10 - 13, 1996, pág. 61.
- Maltez F, Machado J, Peres H, Morgado A, Proença R. Tuberculose multiresistente e infecção pelo VIH. Abst. em III Congresso Nacional sobre Sida, Porto, 7 - 10 Maio, 1997, pág. 48.
- Antunes ML, Antunes FA. The tuberculosis situation in Portugal: a historical perspective to 1994. European communicable disease bulletin. Vol.1, nº 3 September 1996.
- Sudre P, Hirschel B, Gatell J et al. Tuberculosis among European patients with the acquired immune deficiency syndrome. Tubercle and Lung disease 1996; 77: 322-328.
- Raviglione M, Snider E, Kochi A. Global Epidemiology of tuberculosis - Morbidity and Mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273 (53): 220 - 226.
- OMS. Tuberculosis as an Aids-defining disease in Europe - HIV/ Aids Surveillance in Europe, nº 46, June 1995.
- OMS - HIV testing and Surveillance among tuberculosis patients and tuberculosis prevention in HIV infected persons in

- Europe - HIV/Aids Surveillance in Europe, nº 46, June 1995.
14. Wenger P, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague C, Jarvis W. Control of nosocomial transmission of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis among healthcare workers and HIV infected patients. *Lancet* 1995; 345: 235 - 240.
 15. From CDC. Tuberculosis Morbidity - United States, 1995. *JAMA* 1996; 275 (21): 1625 - 1630.
 16. Culliton B. Drug resistant TB may bring epidemic. *Nature* 1992; 356: 473.
 17. Bates J, Nardell E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multidrug resistance. *Chest* 1995; 108: 1690 - 1710.
 18. Maloney S, Pearson M, Gordon M, Del Castillo R., Boyle J, Jarvis W. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug - resistant tuberculosis to patients and Health care workers. *Ann Intern Med* 1995; 122: 90 - 95.
 19. Jarvis W, Bolyard E, Bozzi C and al. Respirators, recommendations, and regulations: the controversy surrounding protection of health care workers from tuberculosis. *An Intern Medicine* 1995; 122(2): 142 - 146.
 20. Brubacher J and Hoffman R. Hazards of ultraviolet lighting used for tuberculosis control. *Chest* 1996; 109 (2): 582-583.
 21. National Action Plan to combat Multidrug resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41 - no RR - 11
 22. Rastogi N. Emergence of multiple drug resistant tuberculosis : fundamental and applied research aspects, global issues and current strategies. *Res Microbiol* 1993; 144, 103 - 158.
 23. De Cock K, Wilkinson D. Tuberculosis control in resource - poor countries: alternative approaches in the era of HIV. *Lancet* 1995; 346: 675 - 677.
 24. De Cock K, Grant A, Porter J. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected persons: international recommendations, research, and practice. *Lancet* 1995; 345: 833-836.
 25. Haas C, Le Dinh C, Lowenstein W, Durand H, La tuberculose dans un service de médecine interne parisien - 50 observations. *Presse Médicale* 1995; 24(39): 1911.
 26. Chaulk C, Chaisson R, Lewis J, Rizzo R. - Treating Multidrug resistant tuberculosis, compliance and side effects. *JAMA* 1994; 271(2):103 - 104.
 27. Meeting the challenge of multidrug - resistant tuberculosis: Summary of a Conference. *MMWR*, June 19, 1992. Vol. 41. Nº RR-11.
 28. Rodrigues L. BCG revaccination against tuberculosis. *Lancet* 1996; 348: 611.
 29. Fox J. Coalition reacts to surge of Drug - resistant TB. *ASM news* 1992;58(3): 135 - 139.
 30. Brausch L, and Bass J. The treatment of tuberculosis. *Medical Clinics of North America* 1993; 77(6): 1277 - 1288.
 31. Pozsik C. Compliance with tuberculosis therapy *Medical Clinics of North America* 1993; 77(6):1289 - 1301.
 32. From CDC - Tuberculosis Morbidity - United States, 1994. *JAMA* 1995; 274(10): 788 - 789.
 33. Rom WN, Garay SM. Tuberculosis - Little Brown Company.- ed. 1996