

Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Centro Hospitalar do Porto/ Hospital Geral de Santo António

Para a disciplina:
Dissertação/ Projecto/Relatório de Estágio

Artigo Revisão Bibliográfica

**Aspectos distintos da Tuberculose em imunocompetentes e
imunocomprometidos: epidemiologia, manifestações clínicas, exames auxiliares
de diagnóstico e tratamento**

**Different aspects of Tuberculosis in immunocompetent and immunocompromised patients:
epidemiology, clinical manifestations, diagnostic and treatment**

Porto, 2009

Autor: Alexandra Maria Vaqueiro Carrazedo*

Orientador: Dra. Ana Maria Lacerda Morgado Fernandes de Carvalho de Aboim Horta

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto Portugal; telefone +351 222 062 200;
fax +351 222 062 232

*alex_carrazedo@hotmail.com; Rua Egas Moniz, 556, Hab 3.1, 4050-Porto

Resumo

A Tuberculose, apesar de todos os avanços técnicos e científicos permanece no século XXI, como um importante problema de Saúde Pública. A sua interacção com o Vírus da Imunodeficiência Humana faz com que o controlo, de cada um deles seja cada vez mais difícil. O VIH compromete a imunidade celular do hospedeiro responsável pela capacidade de contenção do *M. tuberculosis*, aumentando, o risco de infecção, progressão para doença activa e recidiva. A Tuberculose, por sua vez, ocorre em qualquer estadio da infecção pelo VIH e é, actualmente, um dos principais indicadores de SIDA. As manifestações clínicas e radiológicas de Tuberculose variam de acordo com o grau de imunodepressão, o que pode dificultar o diagnóstico e o início precoce da terapia adequada. Embora o tratamento seja semelhante nos indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos, nestes últimos há que ter em conta a possibilidade de interacções medicamentosas com os antiretrovirais e o aparecimento mais frequente de resistências. É necessário continuar a investir nos programas de controlo destas duas infecções.

Despite all technological and scientific progress, Tuberculosis remains in the XXI century, as a major Public Health problem. The interaction with the Human Immunodeficiency Virus makes their control more difficult. HIV compromises the cellular immunity of the host and his capacity for containment of *M. tuberculosis*, increasing the risk of infection, progression to active disease and relapse. The TB, in turn, occurs at any stage of HIV infection and is currently a key indicator of AIDS. The clinical and radiological manifestations of Tuberculosis vary with the degree of immunodepression, which may complicate the diagnosis and early initiation of appropriate therapy. Although the treatment is similar in immunocompetent and immunocompromised individuals, it must be taken into account the possibility of drug interactions with antiretroviral drugs and emergence of resistance, in the last. We must continue to invest in programs to control these two infections.

Palavras-chave: Tuberculose; co-infecção VIH; diagnóstico; tratamento; Tuberculose resistente.

Introdução

Conhecida desde a antiguidade, a Tuberculose (TB), apesar de todos os avanços técnicos e científicos permanece no século XXI, como um grave e importante problema de Saúde Pública, em Portugal e no Mundo. Após ter sido considerada sob controlo e praticamente extinta, ressurgiu nos anos 80, de uma forma preocupante. As causas para este aumento são várias, destacando-se as grandes correntes migratórias provenientes de países de alta incidência, a pobreza e a marginalização social, o desinvestimento nos programas de controlo, e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)¹.

A TB e o VIH são dois problemas de Saúde Pública Mundial com interacção mútua considerável, quer a nível epidemiológico, patofisiológico, clínico e de tratamento^{2,3}. A TB é uma infecção oportunista *major* em indivíduos infectados pelo VIH, sendo, frequentemente, a forma definidora de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) e a primeira advertência para a imunodeficiência. Globalmente, a TB é a maior causa de morte em indivíduos infectados pelo VIH. E o VIH é um dos maiores impulsores da epidemia de TB^{4,5}.

Desta forma, este trabalho ao focar os diferentes aspectos da TB em imunocomprometidos vai incidir, essencialmente, sobre os indivíduos infectados pelo VIH.

Epidemiologia

Carga global da TB⁶

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2007, terão surgido 9,27 milhões de novos casos de TB, dos quais, 1,37 milhões (14,8%) em indivíduos infectados pelo VIH (VIH+). A Ásia e o continente Africano contribuem com 55% e 31%, respectivamente, para a carga global da TB. A Índia, a China, a Indonésia, a Nigéria e a África do Sul ocupam, actualmente, os cinco primeiros lugares em termos de número total de novos casos por ano. Quanto à mortalidade global por TB, em 2007, estimam-se 1,32 milhões de mortes em não infectados pelo VIH e 0,46 milhões em VIH+ (23% do total dos 2 milhões de mortes em VIH+, nesse ano). O continente Africano contribuiu com a maioria do número de casos de VIH-TB (79%), seguido pelo Sudeste Asiático (principalmente a Índia), com 11%. Foram diagnosticados 0,5 milhões de casos de Tuberculose Multirresistente (MDR-TB), em 2007, dos quais 0,3 milhões em indivíduos sem tratamento anterior, e 0,2 milhões em indivíduos previamente tratados. Os países com o maior número de casos de MDR-TB incluem: Índia, China, Rússia, África do Sul e Bangladesh.

Tuberculose em Portugal⁷

Em 2007, foram diagnosticados 2916 casos de Tuberculose em Portugal, incluindo novos casos (2724) e retratamentos. Quanto ao país de origem, 2595 (89%) foram diagnosticados em nacionais e 321 em imigrantes. Neste grupo predominavam os naturais de Angola e Cabo Verde, no total 75% eram provenientes da África Subsariana. Quanto à localização da doença, 74% dos doentes, tinham atingimento pulmonar, nos indivíduos com lesões extrapulmonares (36%), predominaram a TB pleural (39%) e linfática (29%). Quanto ao género a relação masculino/feminino foi de 2/1, a idade média rondava os 35-44 anos, e quanto à relação TB/VIH, 13,6% eram VIH+. No total de casos de TB/VIH, em 2006, 53% tiveram TB como doença indicadora de SIDA. A MDR-TB representava, 1,6% do número total de casos de tuberculose em 2006 (1,5% nos novos casos e 6,5 nos retratamentos). Uma vez que é mais difícil de curar e tem tratamentos mais prolongados, eleva o número de casos prevalentes. Em Dezembro de 2007 a prevalência de MDR-TB era de 82 casos, 48% com critérios de TB extensivamente resistente (XDR-TB). As regiões com maiores taxas de TB e co-infecção TB-VIH, MDR-TB e XDR-TB, são as áreas metropolitanas do Porto e Lisboa.

Transmissão e Patogénese

A TB é provocada por microrganismos pertencentes ao complexo do *Mycobacterium tuberculosis*, que inclui: o *Mycobacterium tuberculosis*, o *Mycobacterium bovis*, o *Mycobacterium africanum*, o *Mycobacterium microti* e o *Mycobacterium canettii*^{8, 9}. O *M. tuberculosis* (*Mt*) é o agente que mais frequentemente provoca doença no Homem, sendo o mais importante do ponto de vista clínico e de Saúde Pública. É um bacilo aeróbio, transmitido pela via aérea e cujo único reservatório conhecido é o Homem. Quando um indivíduo com TB activa, pulmonar ou laringea, tosse, espirra, canta ou fala produz partículas microscópicas aerossolizadas, de 1-5µm de diâmetro que contêm *Mt*^{9,10,11}. Desta forma, a TB, transmite-se pessoa-a-pessoa, quando um indivíduo inala essas partículas que devido à sua reduzida dimensão, podem permanecer no ar, em ambientes fechados, durante várias horas¹¹. Estas partículas podem formar-se também durante a realização de tratamentos com aerossóis, indução da expectoração, na broncoscopia, e na manipulação de lesões, secreções e outros produtos de doentes com TB, no hospital e laboratório¹¹. O indivíduo bacilífero produz partículas de diferentes tamanhos. As maiores (> 10 µm), embora com um maior conteúdo de micobactérias, devido ao seu peso sedimentam nas vias aéreas superiores, ficam retidas na camada mucociliar, sendo posteriormente levadas até à orofaringe onde são

deglutidas ou expulsas pela expectoração, não são, portanto, infecciosas^{10,11}. As de 5-10 µm de diâmetro alcançam as vias aéreas mais proximais, no entanto as condições locais não permitem a replicação do *Mt*¹⁰. As partículas verdadeiramente infecciosas são então as de 1-5 µm de diâmetro, com cerca 1-5 bacilos/gota, que ao atingirem o alvéolo, fornecem ao bacilo as condições ótimas para a sua multiplicação¹⁰. A região pulmonar preferencialmente atingida é a dos lóbulos inferiores, é nesta região que o bacilo encontra uma elevada tensão de oxigénio, essencial para a sua multiplicação¹⁰. No alvéolo, o bacilo é fagocitado pelos macrófagos alveolares, que ainda não foram activados¹². O estabelecimento ou não de infecção, depende quer da virulência do bacilo quer da capacidade dos macrófagos alveolares que o fagocitam, em o destruir¹¹. Se o bacilo conseguir sobreviver, inicia a sua multiplicação dentro dos macrófagos, que posteriormente, acabam por sofrer ruptura e libertar o seu conteúdo bacilar^{11,12}. O bacilo multiplica-se lentamente, a cada 25-32 horas e como não tem endo ou exotoxinas conhecidas, não há resposta imunológica imediata do hospedeiro¹¹. Os bacilos vão multiplicar-se durante 2-12 semanas até atingirem os 10³-10⁴, número suficiente para activar a resposta celular imune, que pode ser detectada pelo teste cutâneo de sensibilidade à tuberculina¹¹. O *Mt* possui diversos mecanismos que lhe permitem sobreviver às defesas do hospedeiro, entre eles destacam-se, a resistência aos radicais livres de oxigénio produzidos pelos leucócitos, a inibição da fusão fagossoma-lisossoma e a inibição/diminuição da acidificação do fagossoma¹². Após a lise dos macrófagos, diversos factores quimiotáticos são libertados, atraindo ao local células dendríticas, que posteriormente migram para os gânglios linfáticos regionais, onde apresentam os antígenos micobacterianos aos linfócitos T^{11,12}. Ambos os linfócitos T, CD4+ e CD8+, são importantes para a imunidade contra o bacilo da TB^{13,14}. São as alterações qualitativas e quantitativas nos linfócitos T CD4+, que explicam a incapacidade dos indivíduos infectados pelo VIH em controlar a proliferação micobacteriana¹⁴. Os linfócitos T CD4+ activados podem diferenciar-se em células Th1 ou Th2. As Th1 produzem IFN-γ, que activa macrófagos e monócitos, e IL-2. As Th2 são produtoras de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e promovem também a imunidade humoral. As células T CD8+ produzem IFN-γ e IFN-α, e participam na lise dos macrófagos infectados, que contém bacilos em multiplicação. As citocinas, secretadas pelos linfócitos T, vão activar macrófagos capazes de fagocitar e destruir bacilos^{12,13}. O acúmulo de linfócitos T e macrófagos activados, no local, leva à formação de granulomas (tubérculos), que limitam a multiplicação e propagação do bacilo^{11,12}. Inicia-se assim, uma resposta

de lesão tecidual, mediada por diferentes produtos bacterianos, que não só destrói macrófagos inactivos com bacilos em multiplicação no seu interior, como também provoca necrose caseosa no centro do granuloma, para isto contribuem o Factor de necrose tumoral α (TNF-α), e os radicais livres de oxigénio e nitrogénio produzidos pelos macrófagos e os conteúdos das células citotóxicas. Embora o *Mt* possa sobreviver no interior do granuloma, as baixas tensões de oxigénio, e o pH ácido do seu interior, limitam profundamente o seu crescimento¹². Se a replicação micobacteriana não for controlada, o granuloma aumenta e o tecido circundante é progressivamente lesado. Ocorre liquefacção do material caseoso com destruição e invasão das paredes brônquicas e vasos sanguíneos, formando-se cavidades¹². A imunidade celular está, assim, na base do controlo e protecção contra a infecção micobacteriana, a imunidade humoral desempenha um papel menos bem definido^{11,12}.

Interacção TB – VIH

A Tuberculose e o VIH interagem e potenciam-se mutuamente fazendo com que o controlo, de cada um seja cada vez mais difícil.

O VIH, assim como outras patologias que comprometam a imunidade celular, aumenta a susceptibilidade à infecção pelo *Mt* e o risco de progressão de TB infecção para TB doença. É de facto, o factor de risco mais importante para a progressão de infecção latente a doença activa, aumentando também o risco de recidiva, quer através de reactivação endógena ou re-infecção exógena⁸. Este risco é tanto maior, quanto maior o grau de imunodepressão, o que altera igualmente as manifestações clínicas e radiológicas de TB³. No entanto, os indivíduos imunodeprimidos parecem, menos propensos a transmitir o *Mt*^{8,11}. A infecção pelo VIH altera a função dos macrófagos e provoca uma diminuição do número de linfócitos, em particular dos linfócitos T CD4+, associando-se a uma redução da quimiotaxia, e a uma formação de granulomas, processamento e apresentação de antígenos ineficazes, comprometendo a capacidade de contenção da infecção pelo *Mt* e aumentando o risco de desenvolvimento de TB activa e de recorrência da doença¹⁵.

Por outro lado, a TB estimula a multiplicação e destruição dos linfócitos T CD4+ infectados pelo VIH, aumentando a replicação viral no local da infecção, e a carga viral plasmática de VIH^{16,17}. O pulmão com TB pode funcionar como um reservatório de vírus com elevada taxa de multiplicação contribuindo para uma maior diversidade genética e maior agressividade viral, reduzindo a eficácia do sistema imune e acelerando a progressão da infecção pelo VIH¹⁶. Indivíduos VIH+

com TB activa sofrem uma maior progressão da doença e possuem maiores cargas virais, que indivíduos VIH+ sem TB¹⁸. A TB, ao contrário de outras infecções oportunistas associadas ao VIH, pode surgir com praticamente qualquer nível de contagem de linfócitos T CD4+, no entanto, a sua frequência aumenta significativamente com o aumento da imunossupressão, assim como aumentam as formas extrapulmonares e disseminada¹⁹.

O risco de um indivíduo imunocompetente infectado pelo *Mt* desenvolver TB activa é de cerca de 10% durante toda a vida, sendo maior nos dois primeiros anos após a infecção, período de tempo em que 50% dos indivíduos infectados desenvolvem doença¹¹. Esta probabilidade num indivíduo VIH+ é de cerca de 7-10% a cada ano^{9,18,20}. A TB é responsável por uma taxa de mortalidade média de 30% entre os indivíduos com VIH/ SIDA^{20,21}.

Factores de risco para TB

Os principais factores de risco para TB incluem: ser natural de uma região de alta prevalência, um sistema imune deprimido e um baixo nível socioeconómico.

Risco de exposição e infecção pelo *Mt*

Os factores que determinam o risco de exposição ao *Mt* incluem: o número de doentes bacilíferos na comunidade, a duração da infecciosidade destes e o número, natureza e local das interacções entre os doentes e os contactos durante esse período. A probabilidade de infecção pelo *Mt* depende, então, do número de organismos expulsos para a atmosfera, da sua concentração no ar, determinada pelo volume de ar do local de contacto e da sua ventilação (sendo maior o risco em locais fechados e mal ventilados), do tempo de exposição a esse ar contaminado, e do estado imunológico do indivíduo exposto^{10,11}. O potencial infectante de um indivíduo depende da extensão da doença (são altamente contagiosos os indivíduos com esfregaço positivo ou portadores de cavidades no raio X de tórax), da gravidade e frequência da tosse, do carácter e volume das secreções e do tratamento antituberculoso (os indivíduos a receber tratamento anti-TB são menos infecciosos)¹⁰.

Populações de risco

Os indivíduos com maior risco de exposição e infecção pelo *Mt* são os contactos próximos de indivíduos com TB ou suspeita da mesma (residentes no mesmo domicílio, colegas de trabalho, em empregos em que exista proximidade física), os indivíduos provenientes de países de elevada prevalência de TB, as minorias étnicas e populações com baixo nível socioeconómico e dificuldades no acesso aos Cuidados de Saúde, as crianças expostas a adultos dos grupos de risco, os toxicodependentes intravenosos, os Sem-

abrigo, os reclusos e guardas prisionais, os profissionais de saúde e os idosos residentes em lares²²⁻²⁵.

Uma vez infectados os grupos com maior risco de desenvolver doença activa incluem os indivíduos imunodeprimidos (VIH+, transplantados, os indivíduos sob corticoterapia^{26,27} ou em tratamento com inibidores TNF- α), os indivíduos diabéticos²⁸, os Insuficientes Renais Crónicos, os doentes com Silicose, os portadores de certas Neoplasias (como o Linfoma)²⁹ e aqueles com infecção recente pelo *Mt* (nos últimos 2 anos), os toxicodependentes intravenosos e os indivíduos com história de TB anterior tratada de forma inadequada^{22,23,25}.

TB infecção e TB doença

Após a inalação e deposição do bacilo da TB nos pulmões, 4 resultados são possíveis: a eliminação imediata do bacilo; o desenvolvimento de doença (TB primária); o estabelecimento de uma infecção crónica ou latente (TB latente (LTBI) que posteriormente pode ou não sofrer reactivação (TB secundária).

Designa-se por primo-infecção tuberculosa, o conjunto de fenómenos que ocorrem quando o indivíduo entra em contacto pela primeira vez com o *Mt*. O desenvolvimento de TB activa imediatamente após a infecção classifica-se como TB primária, esta é comum em crianças até aos 4 anos e em imunocomprometidos. Embora, esta forma possa ser grave e disseminada, geralmente, não está associada a alto nível de transmissão¹². Na maioria dos casos após a infecção primária, o sistema imune do hospedeiro consegue controlar o crescimento do bacilo, e este torna-se quiescente no interior dos granulomas, levando à TB latente, isto é, o indivíduo está infectado pelo *Mt*, mas não desenvolve doença. Cerca de 10% dos indivíduos imunocompetentes com LTBI irá desenvolver TB activa ao longo da sua vida. Os restantes 90%, irão permanecer infectados, mas livres de doença durante toda a vida. O único sinal de infecção é na maioria dos casos a positividade da prova cutânea⁹. Desta forma, os indivíduos com LTBI são assintomáticos e não são infecciosos.

Quando a TB activa surge alguns anos após a infecção inicial, designa-se por TB secundária ou reactivação. TB doença ou activa implica a presença de sintomas de TB, esfregaço ou cultura positiva ou evidência de doença no raio-X de tórax.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de TB são variáveis e dependem de vários factores, quer do hospedeiro (idade, é mais frequente nos adultos jovens e nos idosos, estado imune, malnutrição e presença de co-morbilidades), quer do bacilo (virulência) e de ambos (local

envolvido). A apresentação clínica, radiológica e histológica da co-infecção TB-VIH é profundamente influenciada pelo grau de imunossupressão¹⁸. À medida que a infecção pelo VIH progride, ocorre um decréscimo de linfócitos T CD4⁺ de cerca de 50-80 células/mm³/ano, o sistema imune torna-se cada vez menos capaz de impedir o crescimento do *Mt*²⁰. Antes da epidemia do VIH, cerca de 85% dos casos de TB eram limitados aos pulmões¹¹, com a co-infecção apenas 38% dos casos são exclusivamente pulmonares, 30% extrapulmonar exclusivos e 32% com atingimento pulmonar e extrapulmonar¹¹. Com contagens de linfócitos T CD4⁺ > 200 células/ μ L, a TB nos VIH⁺ é semelhante à dos indivíduos imunocompetentes, com a maioria dos pacientes com doença limitada aos pulmões¹⁸. No entanto, a TB extrapulmonar é mais frequente nos imunocomprometidos, e torna-se cada vez mais importante, à medida que a imunodepressão aumenta, aumentando também as formas mais raras de TB³. Com contagens de CD4 <200 células/ μ L, a TB extrapulmonar pleural, pericárdica, e meníngea são frequentes. Em indivíduos gravemente imunocomprometidos a TB pode apresentar-se com febre alta, progressão acelerada e sépsis^{18,24}.

Sintomas sistémicos

Os sintomas sistémicos da TB incluem: febre, astenia e anorexia, emagrecimento, suores nocturnos e mal-estar geral. Estes sintomas são inespecíficos e embora muito frequentes na TB, são comuns a uma grande variedade de patologias, entre as quais se inclui a infecção pelo VIH¹¹.

TB Pulmonar

A tosse é o sintoma, principal, na TB com atingimento pulmonar. Inicialmente não produtiva, torna-se produtiva (expectoração muco-purulenta) com a progressão da doença. Deve suspeitar-se de TB quando se está na presença de tosse com mais de 3 semanas de duração que não melhora com tratamento antibiótico. Outras manifestações pulmonares de TB, incluem a hemoptise, que embora possa ser uma manifestação inicial de TB, nem sempre surge no decorrer da mesma, e resulta, na maioria das vezes, da ruptura de vasos sanguíneos pelo crescimento dos granulomas, e a dor pleurítica. A dispneia é rara, a menos que haja doença extensa^{11,30,31}.

TB Extrapulmonar

A TB extrapulmonar é mais frequente nos gânglios linfáticos (> 40%), pleura (20%), sistema genito-urinário (15%), aparelho osteoarticular (10%), meninges (5%), peritонеu (3,5%) e pericárdio^{11,12}.

Tuberculose ganglionar

Comum em VIH⁺, crianças e mulheres não caucasianas. Apresenta-se como uma tumefacção indolor, de um ou mais gânglios linfáticos, geralmente,

das cadeias cervicais anteriores e posteriores e da fossa supraclavicular, sendo frequentemente bilateral^{11,12}. Com a progressão da doença pode ocorrer inflamação cutânea e ruptura do gânglio com fistulização e drenagem de material caseoso. O diagnóstico faz-se por biópsia aspirativa ou exérese cirúrgica. A percentagem de envolvimento pulmonar varia entre 5 a 70%. Nos indivíduos imunocompetentes a TB ganglionar não se acompanha, geralmente, de sintomas sistémicos, estes são mais frequentes nos indivíduos VIH⁺, nos quais também se verifica um maior atingimento multiorgânico^{11,12}.

Tuberculose pleural

A TB pode afectar a pleura, particularmente, de 2 formas. Através da propagação da inflamação do parênquima para a pleura adjacente, ou disseminação directa dos próprios bacilos para o espaço pleural, esta forma de envolvimento pode ser assintomática e resolver espontaneamente, ou, manifestar-se como uma doença aguda, com febre de início súbito, dor pleurítica e derrame pleural, dependendo do volume deste pode ou não surgir dispneia^{11,12}. Para o diagnóstico diferencial realiza-se uma toracocentese diagnóstica. O líquido pleural apresenta-se cor de palha, por vezes hemático, com características de exsudado, uma concentração de proteínas cerca de 50% superior à do plasma, uma concentração de glicose normal ou ligeiramente diminuída, o pH ronda os 7.3 e apresenta leucocitose com predomínio mononuclear¹². A concentração de Adenosina Deaminase (ADA) no líquido pleural pode excluir derrame tuberculoso, particularmente, se for muito baixa. Por vezes é mesmo necessário realizar uma biópsia pleural.

A segunda forma de envolvimento da pleura é rara, e consiste na formação de um empiema, por ruptura de uma cavidade para o espaço pleural¹¹. O líquido pleural é espesso e purulento. Por vezes, é necessária a drenagem cirúrgica¹².

TB genito-urinária

Na tuberculose genito-urinária predominam os sintomas locais¹¹. As queixas mais frequentes incluem: disúria, hematúria, poliaquiúria, e por vezes dor na região lombar¹². A TB genital sem envolvimento renal é mais frequente nas mulheres e pode cursar com dor pélvica, irregularidades menstruais e infertilidade^{11,12}. Nos homens, uma massa escrotal pouco dolorosa, é geralmente a queixa mais frequente, por vezes ocorre prostatite e epididimite^{11,12}. Os doentes com TB genito-urinária são, geralmente, assintomáticos, o que leva a que muitas vezes por altura do diagnóstico a destruição renal seja já avançada¹¹. A análise de urina é anormal em 90% dos casos sendo os achados mais frequentes hematúria e piúria. Piúria, numa urina ácida e com urocultura negativa para os microrganismos mais

comuns, deve levantar a suspeita de TB. Em cerca de 40 a 75% dos casos o raio X de tórax apresenta alterações, muitas vezes antigas^{11,12}.

Tuberculose osteo-articular

Tem como forma de apresentação mais frequente a dor¹¹. Por vezes, juntamente com edema e diminuição da mobilização da articulação afectada. Os sintomas sistémicos de infecção são raros e as articulações mais atingidas são a coluna vertebral (40%), a articulação coxo-femoral (13%) e os joelhos (10%)¹². O envolvimento osteo-articular é mais frequente em crianças, devido à grande vascularização das epífises, cerca de 1% das crianças com TB vai desenvolver um foco ósseo¹¹. Um atraso no diagnóstico pode ser catastrófico, principalmente, quando há atingimento da coluna vertebral (Mal de Pott). Nas crianças afecta sobretudo a parte superior da coluna dorsal, nos adultos a parte inferior da coluna dorsal e a coluna lombar¹². Com a progressão da doença pode ocorrer colapso dos corpos vertebrais e compressão da medula espinal, surgindo em último caso paraplegia^{11,12}. Para o diagnóstico é essencial a realização de uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética. O exame do líquido sinovial e uma biópsia óssea ajudam ao diagnóstico.

Tuberculose do Sistema Nervoso Central (SNC)

É mais frequente em crianças e indivíduos VIH+. Pode resultar de disseminação hematogénea a partir de um foco pulmonar ou da ruptura de um foco parameningeo no espaço subaracnóide^{11,12}. A meningite tuberculosa afecta inicialmente a base do encéfalo, e os sintomas incluem: alterações dos pares cranianos, cefaleia, diminuição progressiva do estado de consciência e rigidez da nuca¹¹. Pode ocorrer envolvimento arterial, com aparecimento de isquemia focal¹². Em último caso, evolução para coma, com hidrocefalia e hipertensão intracraniana. Em 50% dos pacientes o raio-X de tórax está alterado, com lesões sugestivas de processos antigos ou doença activa, geralmente, disseminada. Na presença de sinais meníngeos, a realização de uma punção lombar é mandatória. O líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta leucocitose de predomínio mononuclear, proteínas de 1 –8 g/L e diminuição da concentração de glicose. A cultura do LCR é o *gold standard* do diagnóstico^{11,12}. O Tuberculoma é uma lesão ocupante de espaço, rara, que se manifesta essencialmente por sinais focais e convulsões. Aparece na TAC e RNM como uma lesão que cora em forma de anel, geralmente é necessária biópsia.¹¹

Tuberculose abdominal

Pode atingir qualquer órgão intrabdominal e acompanha-se, habitualmente, de sintomas sistémicos.

No intestino, atinge predominantemente a transição ileo-cecal e o recto, e os sintomas mais frequentes são dor, obstrução, hematoquezias e por vezes massa palpável. É necessário o diagnóstico diferencial com carcinoma, muitas vezes realizado apenas durante a cirurgia. A peritonite tuberculosa cursa com dor abdominal, ascite e febre. Uma paracentese e, em último caso, uma biópsia peritoneal são importantes para o diagnóstico. Raramente é observada TB pulmonar concomitante^{11,12}.

Tuberculose pericárdica

Ocorre, com maior frequência, em idosos e indivíduos VIH+, acompanha-se, geralmente, de sintomas sistémicos. Os achados clínicos mais importantes são dor, dispneia, febre e atrito pericárdico, pode ocorrer derrame e tamponamento. Para o diagnóstico pode ser necessária a realização de uma pericardiocentese e biópsia pericárdica^{11,12}.

Tuberculose disseminada ou miliar

Deve-se à disseminação hematogénea do bacilo. É uma forma frequente de TB primária em crianças, mas pode surgir quer durante a infecção primária quer após reactivação de um foco latente, principalmente nos imunodeprimidos. É uma forma de TB com envolvimento multiorgânico, e por isso com sintomatologia variada, dependente dos órgãos, predominantemente, atingidos¹¹. A maioria apresenta envolvimento pulmonar. Ao exame físico, é frequente, febre, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Um achado patognomónico de TB disseminada, é a presença de tubérculos coróides na retina, presentes em 30% dos casos^{11,12}.

Exames auxiliares de Diagnóstico

Para confirmar Infecção pelo *Mt* ou LTBI

Os indivíduos com sintomas de TB ou pertencentes a grupos de risco de vir a desenvolver TB e os contactos de indivíduos com TB activa, devem ser avaliados quanto à presença ou não de infecção.

Teste de reactividade cutânea à tuberculina ou intradermorreacção de Mantoux (TST)

Consiste na injeção intradérmica, geralmente na face anterior do antebraço esquerdo, de um derivado proteico purificado (PPD) de bacilos da TB mortos²², a dose habitualmente, injectada é de 0,1 ml de tuberculina (2U de PPD RT 23, a recomendada pela OMS)²³. A positividade baseia-se numa reacção de imunidade celular (do tipo hipersensibilidade retardada) que surge, geralmente, até às 72 horas. Num indivíduo previamente infectado pelo *Mt*, ocorre migração de linfócitos T CD4+ e CD8+, previamente sensibilizados, assim como de monócitos e macrófagos, para o local da injeção, com libertação de mediadores inflamatórios (citocinas), dando origem ao aparecimento do edema e

eritema²³. A leitura deve ser realizada às 72 horas e a área medir é a da induração e não o eritema. O TST é um teste com uma especificidade e sensibilidade baixas, variando esta entre 70 a 80%²³. Existem três valores cut-off que definem a positividade ou não da prova tuberculínica. (Ver tabela I) Geralmente considera-se TST positivo ≥ 15 mm, nos indivíduos imunocompetentes sem factores de risco para TB; para os indivíduos VIH+, contactos íntimos de doentes com TB activa, imunossuprimidos, e indivíduos com lesões pulmonares antigas sugestivas de TB o valor cut-off é ≥ 5 mm; em toxicodependentes, imigrantes provenientes de países de alto risco, profissionais de saúde, reclusos, guardas prisionais, idosos residentes em lares, crianças considera-se um TST positivo ≥ 10 mm^{22,25,32}. A positividade do TST, permite concluir que o indivíduo já teve contacto com o bacilo da TB, não diagnostica doença activa^{11,15,22}. Um TST negativo, não exclui, infecção, principalmente, em indivíduos com sintomas de TB, ou VIH+^{22,25}. Apenas 30-50% dos indivíduos infectados pelo VIH tem TST positivo³³. Após a infecção, são necessárias cerca de 3-8 semanas, para o TST se tornar positivo. Indivíduos testados antes das 8 semanas podem ter resultados falsos negativos, o mesmo sucede, se o estado de imunodepressão for muito grave (anergia), se ocorrer desnutrição, vacinação recente com vírus vivos (ex. rubéola e papeira) ou infecção virica²³. Deve realizar-se novo TST, nos contactos de doentes com TB activa, 8-10 semanas após o primeiro contacto para diminuir a taxa de falsos negativos^{22,25}. O TST apresenta também uma alta taxa de falsos positivos, devido à infecção por micobactérias não tuberculosas e vacinação pelo BCG.

Testes de detecção da libertação de IFN- γ pelos linfócitos T (IGRA)

Estes testes baseiam-se na detecção da libertação de IFN- γ , pelos linfócitos T previamente sensibilizados, de um indivíduo infectado pelo *Mt*, em resposta a determinados antígenos do mesmo, o ESAT6 e o CFP10^{22,24,34,35}. Podem ser utilizados em todas as situações em que se efectua o TST³². Existem actualmente duas formas comerciais destes testes, o QuantiFERON-TB Gold (antigamente QuantiFERON-TB) e o T SPOT-TB (antigamente, ELISpot). O QuantiFERON-TB Gold baseia-se em testes ELISA, envolvendo a incubação de sangue completo com os antígenos bacilares (no QuantiFERON-TB a tuberculina era o antígeno utilizado)^{34,35}. O T SPOT-TB envolve a incubação dos antígenos bacilares, apenas com leucócitos do sangue periférico do indivíduo^{34,35}. Se positivos, indicam contacto/infecção pelo *Mt* e não necessariamente doença activa. Não permitem excluir infecção, no caso de indivíduos com

sintomas de TB activa ou elevado risco de vir a desenvolver TB, como é o caso dos indivíduos VIH+³².

IGRA versus TST

Estudos recentes, demonstram que os IGRA apresentam uma maior especificidade (92-97%) que o TST (56-95%), correlacionam-se melhor com a exposição ao *Mt*, não apresentam reacção cruzada com a vacina do BCG, e a reacção cruzada com outras micobactérias é menos provável^{35,36,37}. Para além de tudo isto, os resultados obtêm-se em 24 horas (vs as 72 horas do TST); apenas requerem uma visita (TST requer duas, administração e leitura), não sofrem influência da vacina do BCG, não têm efeitos adversos e não se observa o efeito booster do TST^{24,32,35}. As principais desvantagens incluem os custos elevados³². Quer os IGRA quer o TST, podem apresentar resultados falsos negativos devido à imunodepressão avançada associada ao VIH³⁷, o número de falsos negativos e resultados indeterminados, nos IGRA, aumenta à medida que a imunodepressão agrava³². Estudos que compararam os resultados dos IGRA e do TST, em indivíduos VIH+, demonstraram que não há concordância completa entre os dois testes³⁸. Desta forma, o TST permanece útil no diagnóstico de LTBI, particularmente em não vacinados com o BCG e em países pobres. E, uma possível utilização dos IGRA, poderá ser para comprovar a positividade do TST num indivíduo vacinado pelo BCG, ou em combinação com o TST aumentar a sensibilidade e especificidade na detecção da LTBI³⁶. (Ver tabela II)

Diagnóstico de TB activa

Os indivíduos com sintomas de TB ou com TST ou IGRA positivos, devem ser avaliados clinicamente para excluir ou confirmar TB activa. Se esta for excluída deve ser ponderado o tratamento da LTBI³².

Raio – X de tórax

O raio-X de tórax é essencial para o diagnóstico de TB, uma vez que a forma pulmonar da doença é a mais frequente³². Na TB primária, observa-se o envolvimento preferencial da região média e inferior dos pulmões, habitualmente, sob a forma de um infiltrado lobar ou segmentar, frequentemente associado a adenopatia hilar ipsilateral. Estas adenopatias podem comprimir os brônquios e provocar atelectasias, processo mais frequente em crianças¹¹. Pode ocorrer, ainda, desvio dos grandes vasos e traqueia³³. A resolução da infecção primária pode associar-se com o aparecimento de nódulos parenquimatosos, que acabam por sofrer calcificação (nódulo de Ghon). Quando ao nódulo de Ghon se associam gânglios hilares calcificados, designa-se complexo primário ou de Ranke³³. Na TB secundária, observa-se atingimento dos lobos superiores de um (mais frequente à direita) ou ambos os pulmões. A cavitação é frequente, e atinge preferencialmente, os

segmentos posteriores e apicais dos lobos superiores¹¹. Com a cura podem formar-se lesões cicatriciais fibróticas e calcificadas com perda de volume do parênquima pulmonar ou retracção. Na TB secundária, é raro o aparecimento de adenopatias intratorácicas, em indivíduos imunocompetentes¹¹. Os sinais radiológicos de TB antiga incluem, então, nódulos densos com ou sem calcificação visível, na área hilar ou lobos superiores, muitas vezes acompanhados de cicatrizes parenquimatosas com perda de volume pulmonar, estes nódulos podem conter bacilos em multiplicação lenta, com potencial de progressão para TB activa¹¹.

Nos pacientes com infecção pelo VIH, os achados radiológicos, dependem do grau de imunodepressão^{11,24}. Na fase inicial da infecção, com uma contagem de linfócitos CD4+ > 200 células/ μ L, assemelham-se aos dos indivíduos imunocompetentes, com infiltrados fibronodulares com ou sem cavitação nos lobos superiores^{17,18}. Com o agravamento da imunodepressão, linfócitos CD4+ < 200 células/ μ L, os achados radiológicos alteram-se, com envolvimento predominante dos segmentos inferiores, disseminação miliar, adenopatias intratorácicas e derrame pleural, semelhante ao observado na TB primária. As lesões cavitadas são raras e o raio-X de tórax pode, mesmo, não apresentar alteração^{3,11,18,24}.

Testes de detecção do *M. tuberculosis* (Mt)

O diagnóstico definitivo de TB activa é bacteriológico, isto é, requer o isolamento do *Mt* numa amostra biológica do indivíduo doente quer seja na expectoração, sangue, urina, suco gástrico, líquidos pleural, ascítico, pericárdico, LCR ou na biopsia de órgãos infectados. No caso da expectoração, deve obter-se um mínimo de três amostras, de preferência matinais e em jejum, idealmente em dias consecutivos¹¹.

Exame bacteriológico directo ou esfregaço

O diagnóstico presuntivo de TB activa baseia-se na descoberta de bacilos da TB no esfregaço de uma amostra biológica do doente. O *Mt* devido às propriedades da sua parede, sobretudo aos ácidos micólicos e ácidos gordos de cadeia longa, é neutro à coloração de Gram, no entanto, cora de vermelho, à microscopia óptica, pela coloração de Ziehl-Nielsen^{10-12,33}. Dependendo da carga bacteriana, numa amostra de expectoração, este método tem uma sensibilidade entre 22-80%, aumentando com o número de amostras analisadas³³. Vários estudos demonstram que são necessários cerca de 5,000-10,000 bacilos/ml de amostra para o esfregaço ser positivo, ao contrário da cultura em que são apenas necessários 10-100 microorganismos¹¹. A sensibilidade depende também das características da amostra biológica analisada, na urina e suco gástrico, a presença de micobactérias comensais pode produzir resultados falsos positivos¹².

De facto, o bacilo identificado no esfregaço pode representar quer *Mt*, quer micobactérias não tuberculosas, mas devido à importância clínica e epidemiológica da TB, considera-se positivo para *Mt* enquanto se aguarda a confirmação da cultura¹¹. Técnicas mais recentes de microscopia incluem a coloração com auramina-rodamina e microscopia de fluorescência, esta técnica parece apresentar maior sensibilidade que a microscopia convencional¹⁵.

Cultura de micobactérias

O diagnóstico definitivo de TB implica o isolamento e identificação do *Mt* ou do seu ADN, numa amostra biológica do doente¹². Existem meios de cultura sólidos e líquidos especiais para o crescimento de micobactérias. O meio de Lowenstein-Jensen (sólido) é o mais sensível, mas devido ao crescimento lento do *Mt*, demora-se cerca de 4-8 semanas, para obter resultados¹¹. Meios de cultura líquidos que detectam a produção de CO₂ ou consumo de O₂, pelos bacilos em crescimento, com sensores radiométricos (BACTEC), fluorescentes (MGIT), colorimétricos (MB/BacT system) ou de pressão (ESP II) diminuem este tempo para cerca de 2-3 semanas¹⁵. A cultura das amostras biológicas é essencial para a realização de testes de sensibilidade aos antibacilares. Por cada amostra devem realizar-se culturas em meio sólido e líquido, pois as características fenotípicas do bacilo apenas são visíveis nas sólidas.

Testes de amplificação de ácidos nucleicos

Existem vários métodos de amplificação de ácidos nucleicos, que permitem o diagnóstico de TB em apenas algumas horas¹². Os mais utilizados incluem as sondas genéticas (GenProbe), a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e o *strand-displacement amplification* (Becton Dickinson)^{15,39,33}. Diversos estudos têm demonstrado que estes testes possuem uma grande sensibilidade, especificidade e rapidez na identificação do *M. tuberculosis*³⁹. Apesar das vantagens que possuem, especialmente na detecção rápida da doença em indivíduos com esfregaços negativos e na confirmação nos indivíduos com esfregaço positivo, o seu uso é limitado devido ao custo elevado e à complexidade da sua execução^{15,39}.

Exames anátomo-patológicos

Por vezes, para efectuar o diagnóstico, particularmente nos casos de TB extrapulmonar, é necessário efectuar biópsias, com posterior análise anátomo-patológica da peça. Nos indivíduos imunocompetentes e nos imunocomprometidos com contagens de linfócitos T CD4+ > 200 células/ μ L encontra-se a típica inflamação granulomatosa, com formação de granulomas. Há medida que a imunodepressão se agrava, a formação de granulomas é cada vez menos frequente ou está, mesmo, ausente¹⁸.

Testes de sensibilidade aos fármacos (DST)

Os DST devem ser efectuados, em todos os isolamentos iniciais de *Mt*, de forma a identificar o regime terapêutico mais eficaz¹¹. E devem repetir-se caso ocorra falha no tratamento (quer recidiva após a conclusão do tratamento, quer manutenção de culturas positivas ao fim de 3 meses de tratamento)¹¹. Podem ser realizados directamente (com a amostra do doente) ou indirectamente (a partir da cultura de micobactérias) em meios sólidos ou líquidos. O teste directo em meio líquido permite obter resultados em cerca de 3 semanas, o método indirecto em meio sólido pode demorar cerca de 8-18 semanas para apresentar resultados^{11,12}. Actualmente, é possível usar alguns dos métodos de amplificação de ácidos nucleicos, para detectar a sensibilidade dos bacilos aos fármacos, através da identificação de determinadas mutações que produzem resistência, principalmente à Isoniazida e Rifampicina³⁹.

Tratamento da TB activa

O tratamento da TB tem como objectivos, interromper a transmissão, diminuir a morbilidade e mortalidade, prevenir recorrência ou recidiva e o desenvolvimento de resistência aos fármacos^{8,12,40}. Os programas de Saúde Pública e os médicos têm a obrigação de instituir um regime terapêutico adequado e são eles, e não o dente, que devem garantir que este é cumprido na totalidade⁴¹. A decisão de iniciar tratamento com uma associação de fármacos deve basear-se na informação epidemiológica, nos aspectos clínicos, patológicos, radiológicos, nos resultados dos esfregaços à microscopia e dos exames culturais^{30,41}. Quando a suspeita clínica de TB activa é elevada deve iniciar-se tratamento empírico, mesmo antes da confirmação cultural³⁰.

O tratamento da TB baseia-se em aspectos bacteriológicos importantes, a associação de fármacos é essencial para prevenir o aparecimento de resistências e o tempo de tratamento deve ser longo para aumentar a eficácia e evitar a recidiva^{8,10,30,42}. Numa população de bacilos, nunca antes expostos a antibacilares, existem alguns com resistência inata a um dos fármacos utilizados, devido a mutações cromossómicas ao acaso. Estas mutações são raras, e como não estão ligadas e são específicas para uma dada classe de fármacos, o aparecimento de um bacilo multirresistente, de uma forma espontânea, é raro⁴². A resistência adquirida a um ou mais fármacos deve-se na maioria dos casos a um tratamento inadequado, quer por uma prescrição inadequada, falha na aderência do paciente ao tratamento ou malabsorção dos fármacos^{8,42}. Num doente infectado podem existir, simultaneamente, quatro grupos de bacilos em diferentes fases de crescimento: bacilos metabolicamente activos e em

continuo crescimento dentro das cavidades; bacilos intracelulares (ex. macrófagos); bacilos com multiplicação esporádica e bacilos quiescentes. São estes diferentes subtipos de populações bacilares que justificam o tratamento prolongado bem como o uso de múltiplos fármacos^{8,10,42}. Conclui-se então, que nunca se deve tratar a TB com um único fármaco, assim como nunca se deve associar apenas um fármaco a um esquema terapêutico que não esteja a resultar⁴¹.

Esquemas terapêuticos

Os esquemas terapêuticos da TB são compostos por duas fases, uma fase inicial (intensiva ou bactericida) com dois meses de duração e uma de continuação (esterilização) com uma duração de 4 a 7 meses^{42,8}. Durante a fase inicial ocorre uma rápida destruição dos bacilos em multiplicação activa e em multiplicação esporádica, de forma a diminuir a transmissão (infecciosidade), o que ocorre geralmente, após duas semanas de tratamento. Durante esta fase os sintomas diminuem e o esfregaço torna-se negativo. A fase de continuação elimina os bacilos persistentes de forma a evitar a recidiva^{8,12}.

Existem diferentes fármacos disponíveis para o tratamento da TB, divididos de acordo com a sua eficácia e efeitos laterais em fármacos de primeira e segunda linha^{8,10,12,41,42}. Os fármacos de primeira linha incluem a Rifampicina (R), a Isoniazida (H), a Pirazinamida (Z) e o Etambutol (E). (Ver Tabela III) Os de segunda linha pertencem a diferentes classes de fármacos e podem ser utilizados quando ocorre resistência a um ou mais dos fármacos de primeira linha, no entanto, apresentam uma menor eficácia e um maior grau de intolerabilidade e toxicidade. Neste grupo encontram-se a Estreptomicina (S), Canamicina(Km), Amicacina(Am) e Capreomicina(Cm) os 4 injectáveis, a Ciclosserina(Cs), a Etionamida (Eto), as Fluoroquinolonas (Q) (Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina) e o Ácido p-aminosalicílico (PAS). Outros fármacos alternativos podem ser utilizados no caso de resistência aos de primeira e segunda linha, é o caso do Linezolid, Clofazimina, Claritromicina, Amoxicilina/ Ácido clavulânico, a maioria ainda sem eficácia comprovada em estudos randomizados^{12,30,42}.

O esquema terapêutico standard, para TB sensível, tem então 6 meses de duração, com uma fase inicial de 2 meses RHZE, e uma fase de continuação de 4 meses com RH. Este esquema terapêutico é igual para adultos e crianças, é independente do estado imune do indivíduo e aplica-se quer à TB pulmonar quer à extrapulmonar, embora ocorram algumas excepções^{8,30} (Ver Tabela IV). Como é o caso da TB do SNC/meningea, em que o tratamento pode ser de 12 meses⁴³. Quer na TB meningea quer na pericárdica ou pleural com grande derrame associado, deve associar-se um

corticoide ao tratamento^{8,30,43}. No caso de indivíduos, com tuberculose pulmonar cavitária, que após a fase inicial permanecem com culturas positivas, a fase de continuação deve ser prolongada por mais 3 meses perfazendo um total de 9 meses de tratamento^{30,41}.

Monitorização do tratamento

Recomenda-se que o tratamento seja feito por toma directamente observada (DOT), diariamente ou de forma intermitente três vezes por semana durante todo o ciclo ou duas vezes por semana após uma fase inicial de toma diária, de preferência com comprimidos com associações de fármacos em dose fixa. Este processo permite garantir maiores taxas de tratamentos completos, aumenta a aderência pelo melhor controlo dos efeitos laterais e previne o aparecimento de resistências, melhorando o controlo da TB^{8,10,41,42}. A conclusão do tratamento define-se pelo total de doses administradas e não pela duração do mesmo^{30,41}. No início do tratamento, deve ser proposto a todos os pacientes o rastreio da infecção pelo VIH^{8,30}. Nos indivíduos infectados pelo VIH, deve efectuar-se uma contagem de linfócitos T CD4+³⁰. Devem avaliar-se as aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, ácido úrico, creatinina sérica e hemograma com plaquetas em todos os indivíduos no início do tratamento³⁰. Se o Etambutol estiver incluído deve avaliar-se a acuidade visual e a visão a cores, no início do tratamento e posteriormente mensalmente. Durante o tratamento dos pacientes com TB pulmonar deve obter-se no mínimo uma amostra de expectoração para esfregaço e cultura mensalmente, até obtenção de duas culturas consecutivas negativas^{30,41}. No início do tratamento, no primeiro isolamento do bacilo, devem fazer-se os testes de sensibilidade aos antibacilares, que deverão ser repetidos se após 3 meses de tratamento as culturas permanecerem positivas⁴¹. No final do tratamento é essencial colher uma amostra para cultura, para documentar a cura¹². Não se recomenda o raio-X de tórax, para a avaliação da resposta ao tratamento. Pode obter-se um no final que irá servir para posterior comparação. Como rotina não é necessário avaliar a função hepática ou renal durante o tratamento, a menos que existam alterações nas análises de base, ou em certos grupos de risco como os indivíduos com doença hepática, com consumo regular de álcool, VIH+, grávidas e mulheres no pós-parto^{23,30}. Durante o tratamento é essencial uma avaliação clínica mensal, para identificar possíveis efeitos laterais e a aderência ao tratamento³⁰. Um dos efeitos laterais mais nefasto é o desenvolvimento de Hepatite, os doentes devem ser alertados para os sintomas comuns desta patologia (urina escura, icterícia e alterações gastrointestinais) e aconselhados a parar o tratamento e recorrer ao médico o mais precocemente possível. Após a normalização das

aminotransferases procede-se à introdução gradual dos fármacos^{8,10,24,42}. O mesmo ocorre nas reacções de hipersensibilidade. Nos pacientes com factores de risco para a deficiência de vitamina B6, ex. VIH+, deve administrar-se Piridoxina, 25-50 mg/dia, para evitar a neuropatia associada à Isoniazida^{10,23,30}. (Ver tabela V)

Recidiva

A recidiva ocorre quando um paciente com culturas negativas, durante o tratamento, apresenta algum tempo após o término deste (frequentemente 6-12 meses), culturas positivas, sinais radiográficos ou sintomas de TB activa³⁰. Pode ocorrer com bacilos sensíveis aos fármacos ou com bacilos resistentes. Deve confirmar-se a recidiva através de cultura e é obrigatório realizar os testes de sensibilidade aos antibacilares. A recidiva verdadeira deve-se a falhas no tratamento. No entanto em países endémicos a recidiva por re-infecção exógena é frequente, principalmente nos imunodeprimidos. Os pacientes com maior probabilidade de recidiva são aqueles que após 2 meses de tratamento permanecem com culturas positivas³⁰.

Insucesso do tratamento

O insucesso do tratamento define-se pela permanência de culturas e esfregaços de expectoração positivos em pacientes sob quimioterapia adequada, após 3 e 5 meses, respectivamente, de tratamento^{10,30}. Até prova em contrário, deve assumir-se que a causa é o aparecimento de bacilos resistentes, passando a incluir-se no tratamento antibacilares não utilizados previamente, geralmente 3. Nunca se deve associar apenas um fármaco a um esquema em falência, devido ao risco de desenvolver resistência a esse fármaco^{30,44}. As razões para o insucesso do tratamento são a não aderência do paciente ao mesmo, uma resistência não identificada no primeiro isolamento do bacilo e problemas na absorção dos fármacos, o que afecta a sua biodisponibilidade³⁰.

TB resistente aos fármacos

Um dos principais problemas do tratamento actual da TB é o aparecimento de bacilos resistentes a um ou mais fármacos de primeira linha^{44,45}. O aparecimento destas resistências pode ser inato ao bacilo, nos casos de resistência isolada a um fármaco, no entanto, na maioria das situações é adquirida, principalmente, quando ocorre resistência a mais do que um fármaco⁴⁴. Os factores que estão na base deste aumento das resistências são os esquemas terapêuticos inadequados e a não aderência do paciente ao tratamento, o que faz com que este seja feito, frequentemente, em monoterapia, durante períodos muito curtos, com muitas falhas nas tomas ou mesmo desistências, para a prevenção deste fenómeno são fundamentais os programas DOT^{44,45}. A TB resistente pode surgir em

indivíduos sem história prévia de TB ou tratamento com antibacilares, resistência primária, quando o indivíduo é infectado por uma cepa de *Mt* resistente, mais frequente em imunodeprimidos, ou em indivíduos com tratamento antibacilar prévio, TB resistente secundária ou adquirida, resultado de tratamentos anteriores ineficazes ou inadequados, que levaram à selecção de bacilos resistentes⁴⁵.

Tendo em conta o grau de resistência encontrado podemos ter TB monorresistente (resistente a apenas 1 dos fármacos de primeira linha), as mais frequentes são a resistência à H ou à R; TB polirresistente, resistente a pelo menos 2 fármacos que não a R e H simultaneamente, TB multirresistente (MDR-TB), cuja definição implica resistência pelo menos à R e H, e TB extensivamente resistente (XDR-TB) resistente à H, R, a todas as Q e pelo menos a um dos três fármacos injectáveis de segunda linha (Cm, Am, Km)^{44,45}. Todas as formas de TB resistente devem ser tratadas com pelo menos 3 fármacos a que o bacilo seja sensível, de acordo com os DST, de preferência sob DOT e orientação de médicos especialistas. Usada antes do aparecimento dos antibacilares, a cirurgia volta a ter indicação no tratamento da TB resistente. Os indivíduos VIH+ representam um factor de risco para o desenvolvimento de TB resistente, na medida em que apresentam menores taxas de aderência ao tratamento, decorrente muitas vezes dos problemas de ordem social (ex. toxicod dependência) e sobrecarga medicamentosa, para além de que são mais susceptíveis à infecção e desenvolvimento de TB activa⁴⁴.

Tratamento na co-infecção TB-VIH

O tratamento da TB nos indivíduos VIH+ é semelhante ao dos indivíduos não infectados. As diferenças existentes devem-se às potenciais interacções farmacológicas, principalmente entre o grupo das rifamicinas e agentes antiretrovirais, às reacções paradoxais e à maior probabilidade de adquirir resistência às rifamicinas devido a esquemas intermitentes^{15,20,30,47}. Todos os indivíduos infectados pelo VIH devem ser rastreados para TB, e todos indivíduos diagnosticados com TB devem ser aconselhados a rastrear a infecção pelo VIH^{8,10,24}. Este facto levanta alguns problemas, quando as duas infecções co-existem, como qual o momento adequado para iniciar tratamento antiretroviral (ART), e nos indivíduos já a realizar ART a possibilidade de toxicidade medicamentosa grave ao associar os antibacilares.

Esquema terapêutico

O tratamento da TB nos indivíduos VIH+ é igual ao dos indivíduos imunocompetentes com 6 meses de duração, 2RHZE e 4RH, sob DOT. Estudos recentes

referem que um tratamento de 9 meses previne de forma mais eficaz a recidiva^{48,49}. No entanto, ainda não há estudos randomizados que permitam retirar essa conclusão, e desta forma, um esquema de 6 meses continua a ser o indicado para a maioria dos indivíduos VIH+. Um esquema de 9 meses estará indicado, tal como nos indivíduos imunocompetentes, quando a resposta ao tratamento é lenta^{18,24}. As tomas na fase inicial devem ser diárias ou trissemanais^{24,30}. Na fase de continuação os esquemas muito intermitentes estão associados a maiores taxas de recidiva, principalmente, por bacilos resistentes à rifampicina. Assim, a toma semanal de HR na fase de continuação não deve ser utilizada nos VIH+, e a toma bissemanal não deve ser aplicada aos indivíduos com CD4+ <100/μl, de forma a prevenir o aparecimento de resistências^{18,24,30}.

VIH + sob tratamento antiretroviral (ART)

O uso de antiretrovirais complica o tratamento da TB devido às interacções farmacológicas com as rifamicinas, principalmente a rifampicina, e devido às toxicidades sobrepostas dos dois tratamentos^{20,24,50,51}. No grupo das rifamicinas quer a rifampicina, quer a rifabutina induzem o sistema enzimático CYP3A do citocromo P450, embora a rifabutina seja um indutor mais fraco. Desta forma, o uso concomitante de rifampicina e Inibidores da Protease e Inibidores não-nucleosídeos da Transcriptase Reversa resultam em níveis subterapêuticos de antiretrovirais, e em níveis tóxicos de rifampicina, o que pode levar ao aparecimento de estirpes de VIH resistentes^{24,50-52}. A rifabutina diminui de forma menos acentuada os níveis dos antiretrovirais, e com um ajuste de doses a sua administração concomitante pode ser possível^{20,24,30}. De preferência, sempre que é diagnosticada TB a indivíduos sob ART, este deve ser modificado de modo a que se possa incluir nos esquemas de tratamento da TB, rifampicina, um dos fármacos mais poderosos contra o *Mt*, diminuir as interacções farmacológicas e manter a supressão viral²⁴.

VIH + ainda sem ART

O tratamento da TB deve ser iniciado logo após o diagnóstico, quer o paciente VIH+, esteja ou não sob ART. Nos indivíduos ainda sem ART o momento óptimo para o iniciar levanta, actualmente, muita discussão^{8,24,50}. Há, essencialmente, duas alternativas, iniciar simultaneamente antibacilares e antiretrovirais, ou iniciar o tratamento da TB e algum tempo depois o ART^{8,24,50}. O possível benefício de iniciar o tratamento simultâneo é a prevenção da progressão da infecção pelo VIH e a diminuição da mortalidade e morbilidade associada à TB e outras infecções oportunistas, o aspecto negativo é que estes dois esquemas terapêuticos, são ambos polimedicamentosos, requerem grande aderência, e possuem muitos efeitos laterais,

muitos dos quais sobreponíveis, para além das interacções farmacológicas existentes entre os dois e a probabilidade de desenvolver reacções paradoxais²⁴. A outra alternativa é a de optar ou não por iniciar ART, com base nas contagens de CD4⁺. Assim, no caso de contagens de CD4⁺ <100 cels/ μ L iniciar ART após 2 semanas de tratamento antibacilar, para CD4⁺ entre 100–200 cels/ μ L, após os dois meses da fase inicial, para CD4⁺ 200–350 cels/ μ L, durante a fase de continuação e naqueles com CD4⁺ >350 cels/ μ L iniciar ART só após o fim do tratamento da TB^{8,20,24}. Adiar o início do ART permite, simplificar a abordagem ao doente, evitar as interacções farmacológicas e diminuir a toxicidade, diminuir o risco de respostas paradoxais ao tratamento e aumentar a aderência²⁰.

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (IRIS) ou reacção paradoxal

A reacção paradoxal define-se como um agravamento transitório ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou manifestações radiológicas de TB, que ocorrem após o início do tratamento e não se devem a uma segunda infecção ou falha do mesmo. Descritas em imunocompetentes tornaram-se extremamente frequentes nos indivíduos VIH⁺ após o início do ART⁵¹. As manifestações clínicas de IRIS relacionadas com ART incluem, febre, aumento ou aparecimento de adenopatias, agravamento dos infiltrados pulmonares, derrame pleural, pericárdico, ascite, lesões cutâneas, expansão de massas do SNC^{24,51}. Surgem geralmente nos primeiros três meses após o início da ART, e os factores de risco mais importantes para o seu desenvolvimento incluem o início da ART nos dois primeiros meses do tratamento da TB, ou com CD4⁺ <100 cels/ μ L, a TB extrapulmonar ou disseminada e alta carga viral^{15,24,51}. O diagnóstico de IRIS é de exclusão. Ainda não há estudos randomizados que ajudem a definir qual o melhor tratamento destas reacções. Uma das opções é o uso de anti-inflamatórios não esteróides nas formas leves e moderadas e corticóides (prednisolona) nas formas graves. A dose de prednisolona mais utilizada é de 1 mg/kg dia, durante 1–2 semanas, diminuindo-se progressivamente após melhoria significativa das lesões^{8,24,51}. Não há indicação para interromper o ART ou os antibacilares^{24,51}.

Prevenção da TB

A melhor forma de prevenção da TB consiste na detecção e tratamento eficaz dos indivíduos com doença activa, de forma a interromper a cadeia de transmissão e diminuir as taxas de infecção⁸. Assim, os programas de controlo da TB baseiam-se essencialmente em 4 aspectos: vacinação, detecção, cura e profilaxia.

Rastreio

Existem, fundamentalmente, duas formas de rastreio da TB, o rastreio passivo, que consiste na detecção de doença em indivíduos sintomáticos que recorrem aos serviços de saúde e o rastreio activo, de subgrupos populacionais que se sabe ter um risco aumentado de desenvolver doença e de a transmitir (ver Populações de risco). O rastreio envolve uma avaliação clínica e a realização de um raio-X de tórax e prova tuberculínica. Só se realizam exames bacteriológicos de expectoração se o raio-X demonstrar alterações sugestivas de TB. Os rastreios da TB para além de possibilitarem a detecção de tuberculose doença permitem também o diagnóstico de tuberculose infecção (LTBI)^{22,25,53}.

Vacinação

A única vacina disponível contra a TB, a vacina do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), é uma vacina viva (estirpe atenuada de *Mycobacterium bovis*), que confere protecção, principalmente na infância, contra as formas graves da doença, como é o caso da TB disseminada e meningea¹³. A OMS recomenda que todos os recém-nascidos de áreas de elevada prevalência de TB sejam vacinados com BCG¹³. Esta está, no entanto, contraindicada quando há evidência de imunodeficiência grave, como é o caso dos indivíduos VIH⁺ e transplantados, e durante a gravidez^{8,10}. É uma vacina segura e raramente provoca complicações graves, porém, em cerca de 1–10% dos casos surgem ulceração e fistulização no local da picada, linfadenites regionais, podendo ainda ocorrer casos raros de osteomielite, eritema nodoso, infecção disseminada e morte pelo BCG, mais frequentemente em indivíduos com comprometimento da imunidade¹⁰.

Medidas de higiene

Vão desde a educação do paciente, que passa por fornecer informação sobre a doença e cuidados a ter para diminuir o contágio, como o uso de máscaras oronasais e higiene ao tossir ou espirrar, até medidas de renovação e recirculação do ar dentro dos edifícios de forma a diminuir a concentração das partículas infectantes em suspensão. Nos hospitais, os doentes bacilíferos devem estar isolados, em quartos com ventilação própria e de pressão negativa e iluminados por luz solar já que o *Mt* é destruído pelos raios ultravioleta.

Tratamento da LTBI

Uma vez controlada a transmissão do *Mt*, os programas de luta contra a TB focam-se na LTBI, na forma de evitar que os indivíduos infectados passem a ter TB doença e a ser eles novas fontes de infecção. São candidatos ao tratamento da LTBI, todos os indivíduos rastreados com TST positiva pertencentes a grupos de risco de elevada progressão para TB activa e a quem foi excluída TB doença^{22,23,25,41}. Os esquemas

recomendados para o tratamento da LTBI baseiam-se no uso de isoniazida ou quando esta, está contra-indicada, ex. nas doenças hepáticas, na rifampicina^{22,23}. O tratamento standard, consiste em 9 meses de H, em doses diárias ou bissemanais, estudos controlados e randomizados provaram a sua eficácia considerando-se que confere cerca de 90% de protecção²³. Outro esquema possível, mas com menor grau de protecção²³ é 6H, contra-indicado nos indivíduos VIH+²⁵. O maior problema destes esquemas com H em monoterapia é a diminuição progressiva da adesão ao tratamento à medida que o tempo passa, bem como o aparecimento efeitos laterais⁴¹. Esquemas alternativos incluem R durante 4 meses em toma diária, com indicação nos casos de intolerância ou resistência à H, este esquema está contra-indicado nos VIH+ devido às interacções com o ART^{23,25}. RZ durante 2 meses em toma diária, permite aumentar a aderência ao tratamento, este esquema tem uma eficácia semelhante ao 9H, mas está contra-indicado em indivíduos com doença hepática, insuficiência renal terminal, transplantados e mulheres grávidas²³. A associação de outros medicamentos hepatotóxicos a este esquema ou o alcoolismo implicam vigilância apertada²³. Devido a relatos de morte e lesão hepática grave os CDC (Centers for Disease Control and Prevention) desaconselham o uso deste esquema terapêutico^{22,24}.

Em Portugal, o esquema de tratamento adoptado consiste em 2HRZ, já que parece ter uma maior taxa de aderência e a resistência primária à H é frequente²³. Nos contactos de doentes com MDR-TB e em alto risco de desenvolver doença, o esquema terapêutico recomendado em Portugal inclui ZE ou ZQ (ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina) durante 6 meses²³. Tal como para o tratamento da TB activa, os pacientes em tratamento da LTBI, devem ser avaliados clinicamente no início do tratamento, avaliação esta que deve incidir sobre a existência de doença hepática prévia ou

concomitante, hábitos alcoólicos e outras comorbilidades²³. A monitorização clínica deve ser mensal nas monoterapias e às 2, 4 e 8 semanas nos esquemas duplos ou triplos com H e Z, e incidir fundamentalmente na detecção de reacções adversas. Não é necessária avaliação laboratorial inicial com a excepção dos doentes com co-morbilidades, VIH+, consumidores crónicos de álcool, grávidas e mulheres no pós-parto, que posteriormente devem ser avaliados também mensalmente²³. Os indivíduos a fazer 2RZ têm indicação para monitorização analítica regular às 2, 4, e 6 semanas de tratamento²³.

Conclusões

Cerca de 150 anos após a descoberta do *M.tuberculosis*, por Robert Koch, a TB continua actualmente uma doença com um enorme impacto social, económico e de Saúde Pública. O recente aumento da sua incidência deve-se não só a factores de ordem social, aumento da pobreza, toxicodependência, como ao aumento da infecção pelo VIH. Estas duas infecções interagem entre si e potenciam-se mutuamente, o que torna o seu controlo cada vez mais difícil. É importante e urgente investir na vigilância epidemiológica, no controlo clínico e terapêutico de ambas as infecções, de modo a tentar diminuir as elevadas taxas de mortalidade e morbilidade que lhes estão associadas. Actualmente, as estirpes resistentes de *Mt*, são o resultado de anos de tratamentos inadequados com fármacos com mais de 30 anos de idade e do grande desinvestimento nos seus programas de controlo, de facto ao longo destes anos pouca evolução houve no tratamento e meios de diagnóstico da TB torna-se urgente investir cada vez mais na procura de fármacos mais eficazes e numa vacina capaz de conferir imunidade contra a infecção. Até lá é preciso não desinvestir nos programas de controlo da TB, a maior arma de combate a esta doença que afecta o Homem desde a Antiguidade.

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. Amaral Bernardo, pelo material disponibilizado, e à Dra. Ana Horta, pelo tempo dispendido como orientadora e na defesa deste trabalho.

Bibliografia

1. Harries A. Robert Koch and the discovery of the tubercle bacillus: the challenge of HIV and tuberculosis 125 years later. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(3):241–249
2. DeRiemer K, Masae Kawamura L, Hopewell C, Daley C. Quantitative Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Tuberculosis Dynamics. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; Vol 176. pp 936–944
3. FitzGerald J, Houston S. Tuberculosis: 8. The disease in association with HIV infection. *CMAJ* 1999;161:47-51
4. Colombani P, Banatvala N, Zaleskis R, Maher D. European framework to decrease the burden of TB/HIV. *Eur Respir J* 2004; 24: 493–501
5. Decker C, Lazarus A. Tuberculose e infecção VIH. *Postgraduate Medicine* 2001; 16 (5):26-32.
6. World Health Organization 2009. Global tuberculosis control:Epidemiology, Strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411
7. DGS, Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, 2008
8. TB/HIV, A Clinical Manual, WHO 2004, WHO/HTM/TB/2004.329
9. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Atlanta, Georgia 2008
10. Luna J. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias 2003
11. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol 161. pp 1376–1395
12. Fauci, Braunwald, Kasper, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ª Edição, 2008
13. Martín C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005; 26: 162–167
14. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93–129).
15. Swaminathan S, Narendran G. HIV and tuberculosis in India. *J. Biosci.* 2008; 33 527–537
16. Collins K. Impact of tuberculosis on HIV replication, diversity, and disease progression. *AIDS Rev* 2002;4:165-176
17. Griffith D. Mycobacterial infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2002,16(1)
18. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53 RR-15
19. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J* 2004; 24: 11–17
20. World Health Organization 2008, HIV/AIDS treatment and care Clinical protocols for the WHO European Region, Management of tuberculosis and HIV Coinfection.
21. Harries AD et al. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *The Lancet*, 2001, 357(9267):1519–1529).
22. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. TB Facts for Health Care Workers, Atlanta, Georgia, 2006
23. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage J. Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2007, Vol XIII N.º 3 Maio/Junho
24. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009 March 24, Vol. 58
25. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. Guide for Primary Health Care Providers Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Atlanta, Georgia 2005
26. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221.
27. Jick, SS, Lieberman, ES, Rahman, MU, Choi, HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:19.
28. Restrepo, B. Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances. *Clin Infect Dis* 2007; 45:436
29. Kamboj, M, Sepkowitz, KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1592
30. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, June 20, Vol. 52 No. RR-11
31. Campbell I, Oumou Bah-Sow. Tuberculose pulmonar diagnostic e tratamento; *BMJ* 2006; 332:1194-7

32. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. Targeted testing and diagnosis of latent Tb infection and tuberculosis disease. Atlanta, Georgia 2008
33. Decker C, Lazarus A. Epidemiologia e diagnóstico da Tuberculose. *Postgraduate Medicine* 2001; 16 (5):13-22.
34. Palomino J. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005; 26: 339–350
35. Lalvan A. Diagnosing Tuberculosis Infection in the 21st Century. *Chest* 2007;131;1898-1906
36. Menzies, D., M. Pai and G. Comstock, Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*, 2007. 146(5): p. 340-54.
37. Mazurek, G.H., J. Jereb, P. Lobue, et al., Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005. 54(RR-15): p. 49-55.
38. Luetkemeyer, A.F., E.D. Charlebois, L.L. Flores, et al., Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 175(7): p. 737-42.
39. Perkins M, Cunningham J. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196:S15–27
40. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Disease. Atlanta, Georgia 2008
41. Blumberg H, Leonard M, Jasmer R. Atualização do tratamento da Tuberculose e da Infecção Tuberculosa Latente. *JAMA* 2005;293:2776-2784
42. Chan E, Iseman M. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 2002;325;1282-1286
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. March 2006
44. Sharma S, Mohan A. Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Chest* 2006; 130;261-272
45. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 36, 66s–77s
46. Direcção Geral Saúde . Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose: Tuberculose Multiresistente sinopse para a selecção dos regimes terapêuticos. DGS/PNT/CRTMR/2007.001
47. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis elimination. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. December 2007
48. Nahid P, Gonzalez L, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1199–206.
49. Lopez-Cortes LF, Marin-Neibla A, Lopez-Cortez LE, et al. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1385–90.
50. Dlodlo R, Fujiwara P, Enarson D. Should tuberculosis treatment and control be addressed differently in HIV-infected and -uninfected individuals? *Eur Respir J* 2005; 25: 751–757
51. Burman W, Jones B. Treatment of HIV-related Tuberculosis in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, Vol 164. pp 7–12
52. Small P, Fujiwara P. Management of Tuberculosis in the United States. *NEJM* 2001, 345(3):189-200
53. Carvalho J, Vanzeller M, Gomes M, et al. Rastreios em Tuberculose. Normas da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2006

Anexos

Tabela I: Positividade do Teste de reactividade cutânea à Tuberculina²²

Tamanho da induração	Teste de reactividade cutânea à Tuberculina positivo
≥ 5 mm	• Indivíduos infectados pelo VIH • Contactos de indivíduos com tuberculose activa • Imunossuprimidos e transplantados • Indivíduos com lesões pulmonares antigas sugestivas de TB
≥ 10 mm	• Toxicodependentes • Imigrantes provenientes de países de alto risco • Profissionais de saúde • Reclusos, guardas prisionais • Idosos residentes em lares • Crianças
≥ 15 mm	• Indivíduos sem risco conhecido para TB

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana; TB- Tuberculose

Tabela II: Teste reactividade cutânea à Tuberculina (TST) versus Testes de detecção da libertação de IFN- γ pelos linfócitos T (IGRA) ^{24,35}

Características	Teste reactividade cutânea à Tuberculina (TST)	Testes de detecção da libertação de IFN-γ pelos linfócitos T (IGRA)
Sensibilidade estimada	70%-80%, mais baixa em imunocomprometidos	76-88%
Especificidade	56-95%	92-97%
Reactividade cruzada com vacina BCG	Sim	Não
Reactividade cruzada com Micobactérias não tuberculosas	Sim	Pouco provável
Correlação com a exposição ao Mycobacterium tuberculosis	Sim	Melhor que o TST
Efeito Booster	Sim	Não
Reacções adversas	Sim	Não
Custo	Baixo	Alto
Número de visitas necessárias	2	1
Tempo para obtenção de resultados	72 horas	24horas

Tabela III: Posologia recomendada e efeitos adversos principais dos antibacilares de primeira linha^{8, 10,12,30,43}

Fármaco	Dose diária	Efeitos laterais	Acção
H	5mg/kg 10-15mg/kg (crianças) Max. 300mg	Hepatite; elevação das aminotransferases; Neuropatia periférica; Reacções Hipersensibilidade com rash cutâneo; Efeitos sobre SNC.	Bactericida Bacteriostático
R	10 mg/kg 10-20 mg/kg (crianças) Max. 600 mg	Coloração alaranjada das secreções e urina; Síndrome gripal; Hepatite; Trombocitopenia; Rash cutâneo; alterações gastrointestinais, múltiplas interacções farmacológicas (ex. ACO, Metadona, antiretrovirais,...).	Bactericida
P	15– 25 mg/kg Max. 2 g	Perturbações gastrointestinais; Hepatite; Hiperuricemia; Artralgias, rash cutâneo.	Bactericida
E	15– 20 mg/kg	Neurite óptica e alterações gastrointestinais.	Bacteriostático

H- Isoniazida, R-Rifampicina; P- Pirazinamida; E-Etambutol; SNC- Sistema nervoso Central; ACO- anticoncepcionais orais.

Tabela IV: Esquemas de tratamento recomendados^{8,12,30,43-46}

Indicação		Fase inicial		Fase de continuação	
		Duração (meses)	Fármacos	Duração (meses)	Fármacos
TB pulmonar com esfregaço ou cultura positiva		2	HRZE	4	RH
TB Ganglionar, Abdominal, Genito-urinária, Disseminada, Osteoarticular		2	HRZE	4	RH
TB Pleural		2	HRZE	4	RH
		+ Prednisolona: 30 mg (0.5–1 mg/kg) durante 1–2 semanas			
TB Meníngea		2	HRZE	10	RH
		+ Prednisolona: 60 mg (1 – 2 mg/kg) diariamente durante 1-4semanas, diminuindo progressivamente			
TB Pericárdica		2	HRZE	4	RH
		+ Prednisolona: 60 mg (1 – 2 mg/kg) diariamente durante 1-4semanas, diminuindo progressivamente			
Recidiva Insucesso do tratamento		HRZES enquanto aguarda resultados dos testes de sensibilidade aos antibacilares. Depois do resultado tratar de acordo com testes de sensibilidade obtidos.			
Resistência (ou intolerância) à H		6-9 meses RZE			
Resistência à R		12 meses HZE ou 12-18 meses HEZQ+S(durante 2 meses) OU 9 meses SHZ			
M D R - T B	DST não disponível	6	Km (ou Cm)+Eto+Q+Z+/-E	12-18	Eto+Q+Z+/-E
	Resistência HR	6	S(Km, Am, Cm)+Eto+Q+Z+/-E	12-18	Eto+Q+Z+/-E
	Resistência a todos 1ª linha	6	(s ou Km ou Cm ou Am)+ Q +2 dos 3: PAS, Eto, Cs	12-18	Q+2 dos 3: PAS, Eto, Cs
XDR-TB		Tratamento de acordo com DST por vezes até 24 meses			

R-Rifampicina; H- Isoniazida; Z- Pirazinamida; E- Etambutol ; S- Estreptomicina Km- Canamicina; Am- Amicacina; Cm-Capreomicina; Cs-Ciclosserina: Eto-Etionamida: Q-Fluoroquinolonas (Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina); PAS- Ácido p-aminosalicílico; TB- Tuberculose; MDR-TB – Tuberculose multirresistente; XDR-TB- Tuberculose Extensivamente resistente

Tabela V: Efeitos laterais mais frequentes dos antibacilares e atitudes a tomar caso ocorram^{8,10}

Efeito lateral/Reações adversas	Fármaco responsável	Atitude
Alterações gastrointestinais	Rifampicina Etambutol	Administração ou após as refeições ou de preferência ao deitar
Coloração alaranjada dos fluidos orgânicos	Rifampicina	Não fazer nada, tranquilizar o doente
Alterações na sensibilidade dos membros	Isoniazida	Administrar Piridoxina (25-50mg/dia)
Artralgias	Pirazinamida	Administrar Ácido acetilsalicílico
Prurido/Exantema	Todos Sobretudo aminoglicosídeos	Suspender até desaparecimento dos sintomas. Reintrodução gradual
Diminuição da audição	Estreptomicina	Suspender, usar Etambutol
Vertigens/Nistagmo		
Icterícia	Todos Excepto Estreptomicina e Etambutol	Suspender até desaparecimento dos sintomas. Reintrodução gradual
Vómitos, confusão (suspeita de hepatite)	Todos Excepto Estreptomicina e Etambutol	Realizar testes de função hepática. Suspender os fármacos até desaparecimento dos sintomas. Reintrodução gradual, se hepatite.
Perturbações visuais	Etambutol	Suspender
Perturbações gerais, incluindo choque e púrpura	Rifampicina	Suspender
Manifestações hematológicas		
Manifestações renais	Rifampicina Estreptomicina	Suspender
Gota	Pirazinamida	Administrar Alopurinol ou Ácido acetilsalicílico