

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

TUBERCULOSE

EXTENSIVAMENTE-RESISTENTE E

PAPEL DO LINEZOLIDE NO SEU TRATAMENTO,

REVISÃO DE UM CASO CLÍNICO

Ricardo Henrique Ferreira de Oliveira

Orientador:

Dr^a Margarida Rocha

: Resumo

A tuberculose mantém-se como uma das principais causas de morte, provocadas por um único agente infeccioso, em todo o mundo. A resistência aos fármacos, e em particular a multirresistência, são o resultado de um controlo inadequado da doença e que tem no Homem o seu principal responsável, constituindo um problema grave e uma verdadeira ameaça aos programas de controlo da tuberculose.

Recentemente foi proposta a definição de tuberculose extensivamente-resistente (XDR-TB) como a doença causada por uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente pelo menos à Isoniazida, Rifampicina, a qualquer Fluorquinolona e a, pelo menos, um dos seguintes agentes de 2ª linha injectável, Amicacina, Canamicina ou Capreomicina.

Neste trabalho é apresentado e discutido um caso clínico de XDR-TB de uma doente do sexo feminino, HIV negativa, acompanhado no Hospital de Joaquim Urbano do Porto, desde 1998 até à actualidade. Após uma primeira suspeita, não confirmada, de tuberculose pulmonar em 1998, foi-lhe diagnosticada tuberculose em Fevereiro de 2003, confirmada em exame cultural da expectoração. O antibiograma revelou depois tratar-se de XDR-TB. Desde então foi tratada com múltiplos fármacos antituberculose (sob observação directa), combinados em vários esquemas terapêuticos, resultado quer do insucesso terapêutico, quer dos efeitos laterais da medicação ou por determinação dos resultados dos antibiogramas, alternando entre períodos com exame directo e/ou cultural negativo e períodos em que recidivava. Desde Outubro de 2008 a fazer esquema terapêutico com Linezolide e Cicloserina, permanecendo sempre negativa em exame directo e cultural. Completará 24 meses de terapêutica antituberculose em Agosto de 2009.

Além de uma mortalidade muito mais elevada, a multirresistência tem um impacto tremendo na qualidade de vida dos doentes, com mais efeitos secundários da medicação, estando ainda associada a custos mais elevados, sendo necessárias novas abordagens para o tratamento e prevenção da disseminação da XDR-TB, principalmente nos países mais pobres.

: Key-Words

Tuberculose extensivamente-resistente, XDR-TB, tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, linezolide

: Introdução

A tuberculose mantém-se como uma das principais causas de morte, provocadas por um único agente infeccioso, em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um terço da população mundial está infectada com *Mycobacterium tuberculosis*. Em 2006 surgiram 9,2 milhões de novos casos de tuberculose pulmonar (TP) e 1,7 milhões de pessoas morreram devido à TP, dos quais 700,000 casos e 200,000 mortes ocorreram em pessoas infectadas com HIV¹. A maior parte das mortes ocorreu nos países em desenvolvimento, sendo mais de metade delas no continente asiático.

A resistência aos fármacos, e em particular a multirresistência, representa um problema grave e em crescimento e é uma verdadeira ameaça aos programas de controlo da tuberculose. Recentemente foi proposta a definição de tuberculose extensivamente-resistente (XDR-TB) como a doença causada por uma estirpe de *M. tuberculosis* resistente pelo menos à isoniazida, rifampicina [definição de Tuberculose multi-resistente (MDR-TB)], a qualquer fluorquinolona e, a pelo menos, um dos seguintes agentes de 2ª linha injectável, amicacina, canamicina ou capreomicina.²

Dados recentes da OMS revelam que foram atingidas as maiores taxas de multirresistência de sempre, estimando que cerca de 490,000 casos de MDR-TB e 40,000 novos casos de XDR-TB emergem todos os anos, com mais de 110,000 mortes³. O número de casos de XDR-TB pode ainda ser maior do que os documentados, uma vez que são muitos os casos relatados como MDR-TB que, na realidade, apresentam critérios para serem classificados como XDR-TB.

Até Junho de 2008, um total de 49 países já haviam reportado à OMS pelo menos um caso de XDR-TB, incluindo Portugal⁴. Desde a sua primeira descrição em Março de 2005 pelo *US Centers for Disease Control and Prevention*⁵, esta doença tem-se tornado um dos maiores obstáculos ao controlo internacional da tuberculose, comprometendo seriamente o progresso observado em muitos países na última década⁶. Apesar das potenciais consequências poderem ser mais graves nos países com elevada prevalência de TB e HIV, a XDR-TB constitui já um sério problema em muitas outras partes do mundo.⁷

Em 2006, foram notificados 3092 casos novos TP em Portugal, com maior incidência nos distritos do Porto e Lisboa (45,4 e 38,9/100 mil habitantes respectivamente). Apesar de se manter a tendência de descida em relação aos anos anteriores, Portugal permanece ainda com uma das maiores taxas de incidência da União Europeia (28/100000), com uma proporção de casos de MDR-TB de 1.7% (entre casos novos e recidivas) dos quais 22% foram de XDR-TB.⁸

Os resultados do tratamento da MDR-TB, e agora, em particular da XDR-TB, têm-se revelado muito desanimadores, quer nos países em desenvolvimento quer nos países mais

ricos⁹, incluindo nos doentes seronegativos na Europa, Estados Unidos e Coreia¹⁰⁻¹², estando associada a uma maior taxa de insucesso terapêutico e mortalidade do que a MDR-TB.

Neste trabalho é apresentado e discutido um caso clínico de XDR-TB numa doente do sexo feminino, HIV negativa, acompanhado no Hospital de Joaquim Urbano (HJU) do Porto, desde 1998 até à actualidade.

: Caso Clínico

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, nascida a 28 de Junho de 1968, natural e residente no Porto. Prostituta até 2004, HIV negativa (última análise em 2009). Toxicodependente de heroína inalada, desde 2004 em programa de substituição de metadona. Tabagismo activo até Setembro de 2008. DPOC grave e bronquiectasias diagnosticadas em 1998.

Deu entrada no HJU em Fevereiro de 1998 com o diagnóstico de TP, por isolamento de bacilos álcool-ácido resistentes em exame directo da expectoração. Iniciou tratamento com Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E) que cumpriu durante os 70 dias em que esteve internada, com abandono imediato após a alta hospitalar. Entretanto, a cultura correspondente de Fevereiro foi negativa. Cinco meses depois voltou a ser internada com queixas respiratórias, repetiu baciloscopias e enquanto aguardava resultados microbiológicos fez mais 16 dias de medicação antituberculose. Como não houve confirmação de tuberculose doença optou-se pela suspensão definitiva da terapêutica.

Entre 1998 e 2003 apresentou agudizações frequentes da DPOC e bronquiectasias infectadas, que motivaram múltiplos internamentos em vários hospitais do Porto, período durante o qual não voltou a apresentar baciloscopias positivas nos exames que fazia mensalmente, nem a ter necessidade de tratamento com tuberculostáticos.

Cinco anos depois, em Fevereiro de 2003, foi reinternada com novo diagnóstico de TP, desta vez confirmado por exame directo e cultural da expectoração. A TAC do tórax apenas mostrava bronquiectasias. Iniciou esquema com H, R, Z e E.

Em Março de 2003 o resultado do antibiograma revelou resistência aos fármacos de 1ª linha, constatando-se MDR-TB. O resultado de antibiograma aos fármacos de 2ª linha, em Maio de 2003, já mostrava XDR-TB.

De Abril 2003 a Outubro de 2004 cumpriu 578 dias de terapêutica antituberculose em internamento. Fez Cicloserina (Cs) 18 meses, Ciprofloxacina (Cfx) 18 meses, Etionamida (Eto) 11 meses, Rifabutina (Rif) 17 meses, Amicacina (Am) 12 meses, Ácido para-aminossalicílico (PAS) 6 meses, Etambutol (E) 12 meses e Canamicina (Km) 2 meses. Durante este período teve vários esquemas terapêuticos ajustados segundo os resultados dos antibiogramas e tolerância às drogas, tentando-se manter no mínimo 4 drogas a que o bacilo fosse sensível, à excepção dos 2 primeiros meses de tratamento em que fez Cs, Cfx, Eto e Km.

Em Setembro de 2003 tinham sido isoladas 1-2 colónias em culturas de algumas expectorações, que só permitiram a identificação do bacilo mas não foram suficientes para repetição do antibiograma.

A TAC em Maio de 2004 apenas mostrava sinais de enfisema, bronquiectasias, consolidação parenquimatosa no pulmão direito em relação com prováveis fenómenos de natureza inflamatória/infecciosa de evolução crónica, sem no entanto haver evidência de cavitações ou lesões nodulares que sugerissem a presença de processo bacilar.

Em fins de Outubro de 2004 deu-se como completado o tratamento da tuberculose após 11 meses de culturas negativas, e teve alta hospitalar. No fim deste período a doente apresentava défices sensoriais auditivos severos pelo uso dos aminoglicosídeos.

De Novembro de 2004 a Julho de 2005 não fez qualquer medicação antituberculose. Apresentou múltiplos internamentos por agudizações de DPOC e infecção das bronquiectasias. Algumas culturas de expectoração, feitas mensalmente, foram positivas para BK com isolamentos de 1-5 colónias por tubo, que permitiram a execução de antibiograma e o seu conhecimento em Março de 2005.

Em Julho de 2005 recidivou em exame directo, com culturas correspondentes em tapete, foi reinternada e retomou medicação antituberculose ajustada segundo antibiograma (Tab.1). Realizou TAC torácica que apresentava as mesmas alterações da TAC do ano anterior.

De Julho de 2005 a Abril de 2006 fez esquema com Cs, Rif, Am, Z e Cfx, negativando em exame directo. Por insuficiência respiratória aguda iniciou ventilação não invasiva em Abril de 2005 e oxigenoterapia contínua.

Entretanto, novo resultado de antibiograma em Abril de 2006 levou a nova mudança da terapêutica para Cs, Rif, E, Am e Cfx que manteve até Junho de 2006.

Em Junho de 2006, após engravidar e parar a medicação até interrupção da gravidez, positivou em exame directo.

Em Agosto de 2006 retomou medicação com o mesmo esquema anterior que fez até Julho de 2007. Negativou no exame directo, mas manteve sempre culturas positivas.

Em Julho de 2007 positivou de novo em exame directo. Novo antibiograma continuava a confirmar XDR-TB, agora apenas sensível à Am, Capreomicina (Cm) e Cs.

A partir de Agosto de 2007 iniciou novo esquema com Linezolid (Lzd), Claritromicina (Clr), Moxifloxacina (Mfx), Cs e Am. Nesta altura, realizou nova TAC torácica, que além das alterações enfisematosas e bronquiectasias, demonstrava também algumas alterações compatíveis com fenómenos de bronquiolite e discreta pneumonite e imagem sugestiva de uma pequena cavitação, de paredes espessadas, no lobo superior do pulmão esquerdo.

Negativou em exame directo e cultural em Setembro de 2007. Manteve o esquema até final de Janeiro de 2008, quando surgiu nevrite óptica provocada pelo Lzd, que cumprira durante 6 meses com uma dose de 1200 mg/dia, optando-se por suspender o Lzd no mês de Fevereiro.

Contudo, como as culturas correspondentes a esse mês positivaram, retomou Lzd a metade da dose (600mg/dia), com boa tolerância e normalização da acuidade visual. A partir dessa data não voltou a ter exames directos e culturais positivos.

Em Junho de 2008 retirou a Am, após 33 meses de tratamento (12+11+10). Em Outubro de 2008 suspendeu também a Clr e Mfx (13 meses de tratamento) mantendo Lzd e Cs. Até ao momento as culturas permanecem negativas para BK. Durante todo o tratamento a doente não apresentou alterações significativas da função hematológica, hepática, renal e neurológica.

Desde 2007 a doente está colonizada por *Pseudomonas aeruginosa* e multirresistente desde 2008, em tratamento com colistina nebulizada. Apresentou internamentos frequentes e prolongados por agudização de insuficiência respiratória crónica. Em Março de 2008 foi-lhe diagnosticado carcinoma epidermóide do colo do útero que foi submetido a conização em Janeiro de 2009.

A última TAC torácica realizada em Maio de 2009, à semelhança dos exames anteriores, evidenciava extensas bronquiectasias comprometendo todo o parênquima pulmonar, múltiplas densificações do parênquima, bilaterais e mais expressivas à direita, por alterações inflamatórias/infecciosas locais, sinais de enfisema severo, espessamento difuso das paredes brônquicas devida a alterações inflamatórias crónicas, no entanto, permanecendo sem sinais evidentes de cavitação (Fig.1).

Desde 2003 o seu tratamento foi sempre ministrado sob observação directa, uma vez que em ambulatório foi sempre visitada diáriamente pela Enfermeira dos Domicílios do HJU que supervisiona a toma da medicação.

Mantém tratamento antituberculose com culturas negativas. Completará 24 meses de terapêutica antituberculose em Agosto de 2009.

A Fig. 2 apresenta um resumo dos diversos esquemas terapêuticos a que a doente esteve sujeita desde 2003 até à data. A Tabela 1 apresenta os resultados dos antibiogramas realizados ao longo do tempo.

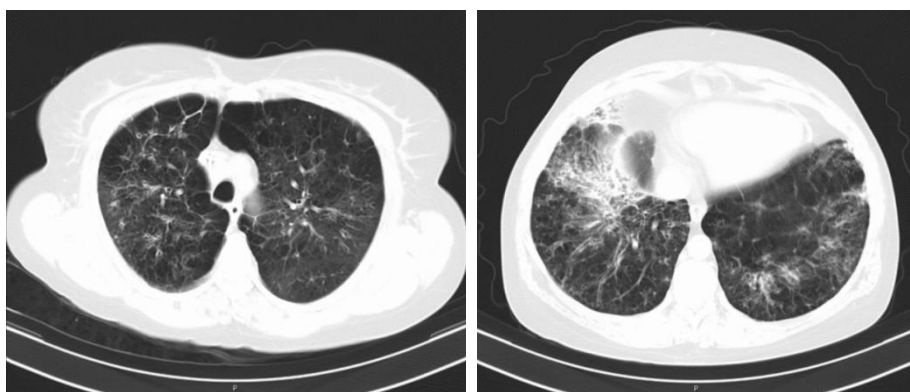
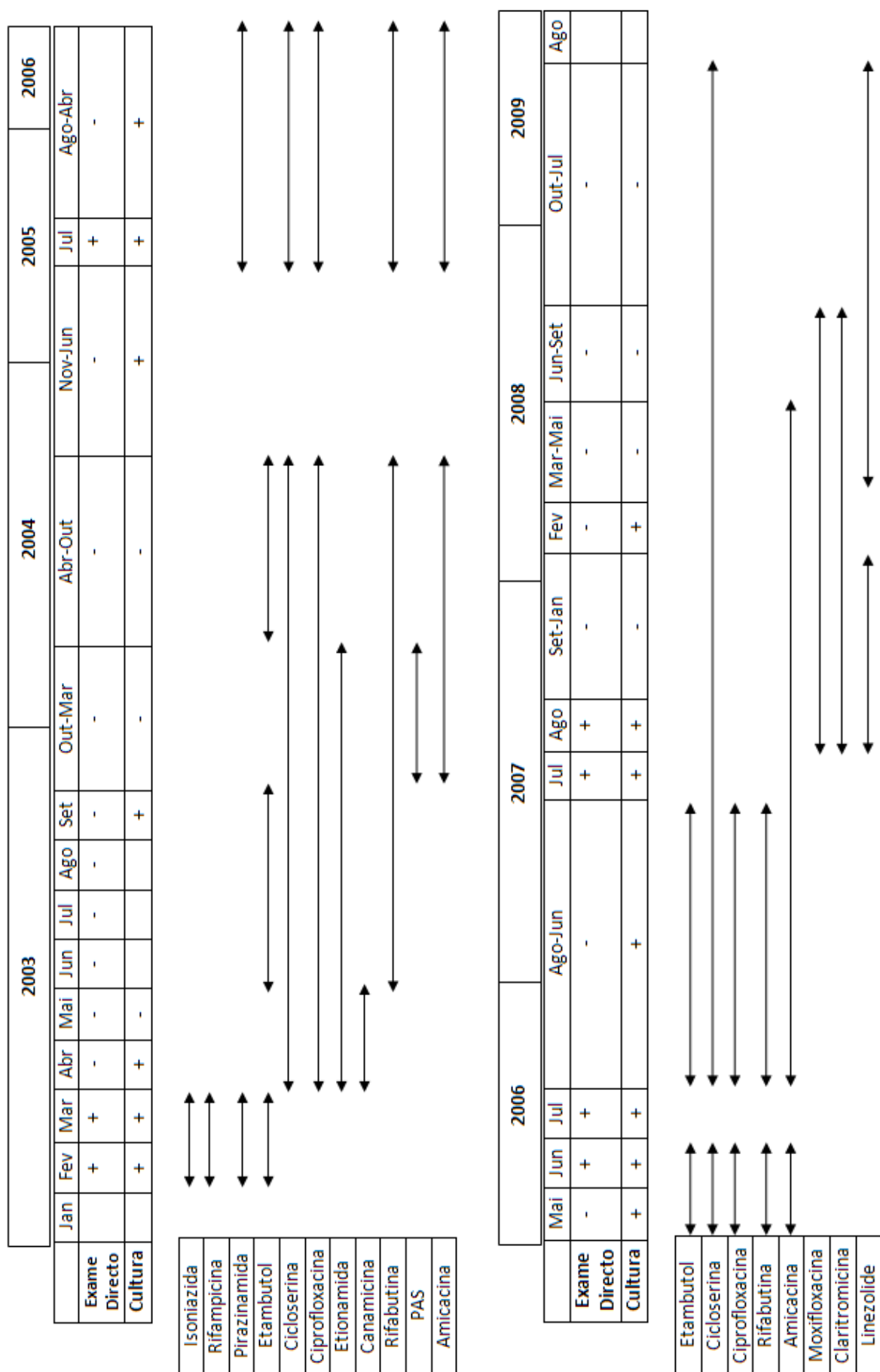


Fig.1 Imagens TAC torácica de Maio de 2009 com sinais severos de enfisema, com maior expressão nos lobos superiores (esquerda) e densificação difusa do parênquima pulmonar dos segmentos basais dos lobos inferiores (direita).

Fig.2. Esquemas terapêuticos realizados pela doente desde 2003 até à data



Antibacilares	Data										
	Amostra	04-02-03	02-04-03	14-11-03	09-11-04	02-02-05	01-04-05	22-06-05	05-01-06	12-04-07	27-09-07
	Resultado	18-03-03	08-05-03	04-02-04	31-01-05	10-03-05	30-05-05	27-09-05	18-04-06	13-07-07	27-12-07
Estreptomicina	R	S	S	S			S	R	R	R	
Isoniazida	R	R	R	R			R	R	R	R	
Rifampicina	R	R	R	R			R	R	R	R	
Etambutol	R	S	S	S			S	R	S	R	
Pirazinamida	R	R						S	R	R	
Etionamida		S				R		R	R	R	
Ofloxacina		R				R		R	R	R	
Canamicina		R				R		R	R	R	
Rifabutina		S				S		S	S	R	
Cicloserina						S		S	S	S	
Capreomicina						S		S	S	S	S
Amicacina						S		S		S	S
PAS						R		S	S	R	
Clarithromicina									S		
Linezolid											S
Clofazimina											S

Tabela 1: Resultados dos testes de susceptibilidade

: Desenvolvimento

São vários os factores que contribuem para o desenvolvimento e disseminação de resistência aos fármacos. A maior parte deles são provocados pelo Homem:

- Tratamentos prévios inadequados ou incompletos, quer por má adesão do doente à terapêutica, erros médicos e/ou organização deficiente dos serviços de luta contra a TP;
- Atraso no diagnóstico da multirresistência, que expõe os doentes por longos períodos de tempo a esquemas terapêuticos ineficazes, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de resistências e prolongando os intervalos de infecciosidade com maior transmissão de estirpes resistentes na comunidade;
- Co-infecção com HIV, que além de encurtar o período de evolução entre a infecção e a doença, cria um reservatório importante de indivíduos imunodeprimidos e de maior susceptibilidade para a doença;
- Uso indiscriminado de fármacos de 2ª linha, como as fluorquinolonas, para tratamento de outras infecções;
- Transmissão nosocomial da doença, particularmente importante nos países em desenvolvimento, onde o isolamento dos doentes é bastante difícil devido aos numerosos casos de doença.

No caso particular da doente apresentada, o mais provável é ter ocorrido uma reinfecção por uma estirpe multirresistente, uma vez que, durante os vários anos que decorreram entre o primeiro diagnóstico de TP em 1998 e o segundo diagnóstico em 2003, a doente apresentou múltiplos internamentos em vários hospitais, tendo contactado com vários doentes, alguns infectados com tuberculose, incluindo tuberculose multirresistente, apesar de todos os cuidados de isolamento.

Desta forma não se pode excluir a hipótese de uma possível transmissão nosocomial da doença, até porque os resultados dos primeiros testes de susceptibilidade aos antibacilares (TSA) realizados, revelavam já tratar-se de uma estirpe multirresistente. Ainda assim, a possibilidade de que os tratamentos iniciais não completados, realizados em 1998 e o uso frequente de fluorquinolonas, possam ter contribuído para a criação das resistências não pode também ser eliminada.

O diagnóstico precoce e preciso da doença e da multirresistência é essencial no controlo da tuberculose e prevenção da transmissão de estirpes resistentes na comunidade.

Um dos principais problemas dos TSA é o tempo que demora até serem obtidos os resultados. Os métodos de cultura convencionais em meio sólido, como o método de proporção em meio Lowenstein-Jensen, o único método utilizado em muitos países de recursos limitados, podem demorar entre 8 a 18 semanas para disponibilizar resultados.¹³

Novas técnicas, como detecção de produção de CO₂ e consumo de oxigénio, indicadores de oxidação-redução, técnica dos fagos e técnicas moleculares para detecção de mutações génicas relacionadas com a resistência (actualmente disponível para a R), permitem encurtar o tempo de espera pelos resultados, porém, muitos destes métodos são difíceis de implementar nos países mais pobres devido aos elevados custos e ausência de condições laboratoriais e recursos humanos com formação adequada.^{13,14}

Uma técnica que tem merecido particular atenção é o teste de observação microscópica de susceptibilidade a drogas (MODS), um método barato e eficaz, com potencial para ser usado em países de baixos recursos, que utiliza um meio de cultura líquido e que se baseia na observação de cordões característicos de *M. tuberculosis* ao microscópio, muito antes de poderem ser vistas as colónias a olho nu, com um tempo médio necessário para a detecção de crescimento em cultura e realização do teste de susceptibilidade de 7 dias.¹⁵ No entanto, o teste MODS precisa ainda de um maior aperfeiçoamento e standardização antes de poder ser recomendado para aplicação nesses países.

Apesar de constituírem uma ajuda determinante na orientação do tratamento da TP, os TSA são falíveis, pelo que os seus resultados devem ser interpretados cuidadosamente e de acordo com o contexto clínico do doente. Se por um lado, a fiabilidade dos testes varia de fármaco para fármaco, sendo maior com a H e R e menor com S e E, dependendo da

prevalência das resistências na comunidade¹⁴, por outro lado, as concentrações séricas críticas conseguidas com alguns fármacos, principalmente de 2ª linha, são muito próximas das concentrações inibitórias mínimas, o que torna os TSA menos reprodutíveis, podendo gerar por vezes problemas de interpretação de resultados.¹⁴

No caso descrito, os TSA foram realizados utilizando o método de proporção em meio líquido, contudo, o intervalo entre a colheita das amostras e o resultado dos TSA foi, em média, 10 semanas, variando entre 5 a 15 semanas. Além disso, por várias vezes os resultados dos testes foram contraditórios em relação a resultados anteriores, o que motivou mudanças para esquemas terapêuticos desajustados e ineficazes.

Vários estudos têm sistematicamente confirmado que o tratamento da XDR-TB, apesar de possível, está associado a muito maior taxa de insucesso e mortalidade.¹⁶⁻¹⁹

Em 2006 a Organização Mundial de saúde (OMS) divulgou um conjunto de *guidelines* para ajudar os clínicos na abordagem e tratamento da tuberculose multirresistente²⁰. Segundo a OMS, o tratamento da tuberculose multirresistente pode ser classificado como estandardizado ou individualizado.

Os esquemas estandardizados baseiam-se em dados epidemiológicos sobre os padrões locais de resistência aos antibacilares para determinada região.

Os esquemas individualizados, mais específicos, baseiam-se na história prévia de tratamento antituberculose do doente e nos resultados dos TSA do mesmo.

A opção por uma destas estratégias deve basear-se na disponibilidade dos TSA de 1ª e 2ª linha, na existência de dados clínico-epidemiológicos sobre a prevalência de resistências na região, na história prévia de exposição aos antibacilares, bem como na garantia de acesso aos fármacos de 2ª linha.

Na possibilidade de se realizar um esquema individualizado, este deve ser preferido, na medida em que, ao evitar a exposição dos doentes a esquemas terapêuticos tóxicos e dispendiosos aos quais o doente é resistente, constitui a forma mais fiável de se evitar a aquisição e disseminação de estirpes resistentes²¹. No entanto, este tipo de esquema requer recursos humanos e técnicos adequados para a realização dos TSA e que não estão disponíveis em muitos dos países mais pobres.

Segundo a OMS, existem uma série de princípios que não devem ser esquecidos e que constituem a base do tratamento da tuberculose multirresistente.

Os esquemas devem conter, pelo menos, 4 fármacos com elevada probabilidade de serem eficazes, podendo o seu número ser maior, se a eficácia aos antibacilares for questionável ou na presença de doença pulmonar bilateral extensa.

Assim que os resultados dos testes de susceptibilidade estiverem disponíveis o esquema deverá ser ajustado de acordo com os resultados e exposição prévia do doente aos antibacilares, dada a possível falibilidade dos testes de susceptibilidade¹⁴.

A dose dos antibacilares deve ser determinada pelo peso corporal e estes devem ser administrados, sob observação directa, pelo menos 6 vezes por semana. Apesar da duração do tratamento poder variar, não deverá ser inferior a 18 meses após conversão das culturas. Sempre que possível a Pirazinamida e o Etambutol devem ser incluídos no esquema terapêutico, uma vez que parecem aumentar a sobrevida. A Pirazinamida poderá mesmo ser mantida durante todo o tratamento já que a inflamação crónica dos pulmões pode proporcionar o ambiente ácido adequado para a actividade do fármaco²².

Também um agente injectável (aminoglicosídeo ou Capreomicina) deve ser incluído no esquema sempre que possível e por um mínimo de 6 meses, apesar da resistência cruzada existir. Da mesma forma, também as Fluorquinolonas devem fazer parte do esquema de tratamento. Apesar da resistência cruzada poder ocorrer, algumas evidências sugerem que a eficácia das fluorquinolonas de última geração (Moxifloxacina e Levofloxacina) pode ser preservada mesmo na presença de resistência à Ciprofloxacina^{23,24}.

Outros agentes de 2ª linha poderão também ser usados tais como Etionamida, Cicloserina e PAS embora, de acordo com o resultado dos TSA, estes com mais efeitos laterais e menos eficazes que os restantes antibacilares.

O tratamento cirúrgico constitui uma opção viável nos doentes com doença parenquimatosa pulmonar localizada e elevadas taxas de resistência, na presença de condições técnicas e humanas apropriadas²⁰.

Alguns fármacos têm sido recentemente propostos como alternativas possíveis quando já não existem mais opções de tratamento, como o Linezolid, Amoxicilina/Clavulanato, Claritromicina, Clofazamina, entre outros.

A doente apresentada neste trabalho esteve sujeita a múltiplos esquemas terapêuticos durante vários anos, quer por insucesso terapêutico, efeitos laterais da medicação ou resultados dos testes de susceptibilidade.

Durante grande parte do tratamento, apesar do exame directo da expectoração negativar rapidamente com a terapêutica, as culturas permaneciam positivas, ainda que com colónias mínimas.

Após terem sido experimentados quase todos os agentes de 1ª e 2ª linha habituais, optou-se por iniciar um novo esquema terapêutico com Linezolid. Surpreendentemente, um mês após o início do esquema, tanto o exame directo como o exame cultural da expectoração negativaram e assim permaneceram, desde que o Linezolid fizesse parte do esquema de tratamento. Mesmo com um esquema constituído apenas por 2 agentes (ao contrário das

recomendações da OMS), Cicloserina e Linezolide, as culturas permaneceram negativas o que alerta para a potencial eficácia deste fármaco e o seu papel no futuro do tratamento da tuberculose multirresistente.

O Linezolide faz parte de uma nova classe de antibióticos oxazolidinonas. O seu mecanismo de acção envolve a inibição da síntese de proteínas por um mecanismo particular e diferente dos restantes antibióticos, que interage com 23S rRNA.

Este antibiótico é utilizado no tratamento de inúmeras infecções, em particular por bactérias Gram-positivas, incluindo estirpes resistentes tais como enterococos resistentes à vancomicina, *S. aureus* metilino-resistentes e pneumococos resistentes à penicilina, além do *M. tuberculosis*.²⁵⁻²⁸

São vários os estudos que confirmam a eficácia do Linezolide no tratamento da tuberculose, em particular da XDR-TB²⁹⁻³¹, contudo, em todos eles o Linezolide é administrado em conjunto com outros antibacilares, pelo que o seu real efeito no tratamento da tuberculose multirresistente não pode ser adequadamente estabelecido.

Porém, existem mesmo assim algumas evidências que sugerem que o Linezolide é particularmente eficaz, mesmo em estudos em que está associado a outros antibacilares. Fortún et al. (2005),²⁹ acompanhou a evolução de 5 doentes com tuberculose multirresistente tratados com sucesso com Linezolide, em combinação com outros antibacilares. A maior parte destes outros antibacilares já haviam sido utilizados em esquemas anteriores sem qualquer sucesso, variando de doente para doente, o que permite inferir sobre a elevada actividade do Linezolide.

Apesar de recentemente terem sido identificadas as primeiras estirpes de *M. tuberculosis* resistentes ao Linezolide³², o desenvolvimento de resistências a este fármaco continua a ser raro e constitui uma das suas principais vantagens. Se por um lado, o seu mecanismo de acção particular, não partilhado por outros antibióticos, torna pouco provável a existência de resistência cruzada ao Linezolide³³, por outro, o seu perfil farmacodinâmico favorável permite-lhe manter níveis plasmáticos e/ou intracelulares superiores à *Mutation Prevention Concentration*, o que pode atrasar o aparecimento de resistências.³⁴

A duração do tratamento com Linezolide ainda não está definida, apesar dos doentes rapidamente negativarem as culturas de expectoração após o início da terapêutica.

Uma das principais limitações do tratamento com Linezolide é a sua toxicidade, nomeadamente quando usado por longos períodos de tempo.³⁵

Os efeitos laterais mais graves observados são a supressão da medula óssea, com leucopenia, anemia e/ou trombocitopenia³⁵⁻³⁷, e neuropatia periférica e/ou óptica^{35,38-41}, que levam muitas vezes à descontinuação da terapêutica e que exigem monitorização médica frequente do doente.

Ao contrário do que acontece com a mielosupressão e a neuropatia óptica, a neuropatia periférica tem-se revelado irreversível ou apenas parcialmente reversível após interrupção do tratamento com Linezolid³⁸. A diminuição da dose diária administrada para metade da dose habitual (de 1200 mg/dia para 600 mg/dia) não reduz o risco de neurotoxicidade, todavia, reduz os efeitos adversos hematológicos, permanecendo igualmente eficaz no tratamento da doença e com menor custo³¹. No caso descrito, a doente desenvolveu nevrite óptica após 6 meses de tratamento com Linezolid com consequente diminuição da acuidade visual e que levou à interrupção da medicação. Porém, um mês depois recuperou a acuidade visual, retomando a medicação com metade da dose habitual de Linezolid (600 mg/dia) e mesmo após 17 meses de tratamento, a doente não voltou a apresentar efeitos secundários indesejáveis, mantendo-se negativa no exame directo e cultural da expectoração.

: Conclusão

A XDR-TB constitui uma ameaça global de extrema importância para a saúde pública. A sua própria existência é o reflexo do fracasso no controlo da TB e da implementação das medidas recomendadas no WHO's Stop TB Strategy⁴², que deveria minimizar a emergência de resistência aos fármacos.

Além de uma mortalidade muito mais elevada, a multirresistência tem um impacto tremendo na qualidade de vida dos doentes, com efeitos secundários da medicação mais frequentes e mais graves, estando ainda associada a custos muito mais elevados, pelo que são necessárias novas abordagens para prevenir a disseminação da XDR-TB e para o tratamento desta doença, principalmente nos países mais pobres.

São poucas as alternativas terapêuticas disponíveis para a XDR-TB. A maior parte dos estudos desenvolvidos e dos casos descritos que avaliam a resposta aos novos fármacos, como Linezolid, são limitados, além do que geralmente envolvem um pequeno número de doentes (*case-reports* e *case-series*). Novos fármacos, com novos mecanismos de acção, como o Linezolid, podem não necessitar de combinações de fármacos tão extensas e períodos de tratamento tão longos como os fármacos mais antigos.

Se, por um lado, a combinação com outros fármacos é indispensável para evitar o desenvolvimento de resistências, por outro, está associada ao aumento dos efeitos laterais, a custos mais elevados e a menor adesão ao tratamento.

São necessários mais estudos para avaliar o verdadeiro efeito destes novos fármacos, bem como as suas implicações no tratamento da XDR-TB.

: Agradecimentos

À Dr^a Margarida Rocha, pneumologista do Hospital Joaquim Urbano, pela disponibilidade, dedicação e interesse demonstrados e que muito me ajudou na realização deste trabalho.

À Dr^a. Filomena Rodrigues, do Laboratório de Tuberculose e Micobactérias do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e à Dr^a. Clara Morais do Centro de Diagnóstico Pneumológico do Porto.

: Referências

- 1.** Global Tuberculosis Control; WHO Report 2008.
- 2.** Centers for Disease Control and Prevention, Extensively drug-resistant tuberculosis-United States, 1993-2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 250-53.
- 3.** Tuberculosis MDR-TB & XDR-TB The 2008 Report, WHO The Stop TB Department.
- 4.** Anti-Tuberculosis Drug Resistance In The World - Fourth Global Report; The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007.
- 5.** Holtz TH (2007) XDR-TB in South Africa: revised definition. *PLoS Med* 2007; 4: e161.
- 6.** Dye C, et al. (2007) Did we reach the 2005 targets for tuberculosis control?. *Bull World Health Organ*; 85:364-69
- 7.** Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs worldwide, 2000-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:301-5.
- 8.** Direccção-Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB) 2006.
- 9.** Matteelli A, et al. (2007) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: epidemiology and control. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 5:857-71.
- 10.** Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al. (2007) Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*; 30:623-6.
- 11.** Chan ED, et al. (2008) Treatment outcomes in extensively resistant tuberculosis. *N Engl J Med*; 359:657-9.
- 12.** Kim HR, et al. (2007) Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*; 45:1290-5.
- 13.** Perkins MD, Cunningham J. (2007) Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis.*; 196(Suppl 1):S15-S27.
- 14.** Kim SJ. (2005). Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *European Respiratory Journal*; 25:564–569.
- 15.** Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. (2006) Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Eng J Med*; 355:1539-50.
- 16.** Chan ED, Strand MJ, Iseman MD. (2008) Treatment outcomes in extensively resistant tuberculosis. *N Engl J Med*; 359:657-59.
- 17.** Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. (2008) Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*; 359:563-74.

-
- 18.**Kim H, Hwang SS, Kim HJ, et al. (2007) Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*; 45:1290-95.
- 19.**Migliori GB, Lange C, Girarardi E, et al. (2008) Extensively drug-resistant tuberculosis is worse than multidrug-resistant tuberculosis: different methodology and settings, same results. *Clin Infect Dis*; 46:958-59.
- 20.**WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 21.**Rich ML, Socci AR, Mitnick CD, et al. (2006) Representative drug susceptibility patterns for guiding design of retreatment regimens for MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*; 10:290-96.
- 22.**Miguel G. Madariaga, et al. (2008) Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Am J Med*; 121:835-44.
- 23.**Wang JY, Lee LN, et al. (2007) Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*; 59:860-5.
- 24.**Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. (2003) Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*; 3:432-42.
- 25.**Abb J. (2002) In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the E test and a broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 43:319-21.
- 26.**Ballou CH, Jones RN, et al. (2002) A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 43:75-83.
- 27.**Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*; 34:1412-4.
- 28.**Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T et al. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother*; 46:3288-91.
- 29.**Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al. (2005) Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*; 56: 180-185.
- 30.**von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. (2006) Efficacy and safety of linezolid in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect*; 52:92-96.
- 31.**Park I N, Hong S B, Oh Y M, et al. (2006) Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*; 58:701-704.

-
- 32.** Richter E., Rüsç-Gerdes S., Hillemann D. (2007) First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*; 51:1534–1536.
- 33.** Erturan Z, Uzun M (2005) *In vitro* activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*; 26:78-80.
- 34.** Rodríguez J. C., Cebrián L., et al. (2004) Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 53:441–444.
- 35.** French G. (2003) Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother*; 51 Suppl. 2: 45–53.
- 36.** Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB et al. (2002) Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*; 46: 2723–6.
- 37.** Monson T, Schichman SA, Zent CS. (2002) Linezolid-induced pure red blood cell aplasia. *Clin Infect Dis*; 35:E29–E31.
- 38.** Bressler A M, Zimmer S M, et al. (2004) Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*; 4:528–531.
- 39.** Rho JP, Sia IG, Crum BA et al. (2004) Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc*; 79:927–30.
- 40.** Legout L, Senneville E, Gomel JJ et al. (2004) Linezolid-induced neuropathy. *Clin Infect Dis*; 38:767–8.
- 41.** Lee E, Burger S, Shah J et al. (2003) Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*; 37:1389–91.
- 42.** Raviglione MC, Uplekar MW. (2006) WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*; 367:952-955

