

# MSP MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

UNIVERSIDADE DO PORTO  
FACULDADE DE MEDICINA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Marta Cristina Dias Gomes

**Tuberculose. Factores de risco para resistência  
aos antibacilares na Região Norte de Portugal.**

Porto, 2012



Marta Cristina Dias Gomes

# **Tuberculose. Factores de risco para resistência aos antibacilares na Região Norte de Portugal.**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública

Investigação realizada sob a orientação da Doutora Raquel Duarte, Assistente Convidada do Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e co-orientação da Professora Doutora Denisa Mendonça, Professora Associada do Departamento de Estudo de Populações, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Porto, 2012

A dissertação tem como base o artigo em qual colaborei activamente na operacionalização das hipóteses, na recolha, armazenamento, análise e interpretação dos dados e fui responsável pela redacção inicial do manuscrito:

- Marta Gomes, Ana Maria Correia, Denisa Mendonça, Raquel Duarte. Risk factors for drug-resistant tuberculosis in northern Portugal. [submetido]

## **AGRADECIMENTOS**

Por onde começar se são tantas as pessoas que tiveram papéis preponderantes ao longo do meu percurso?

Aos meus pais que sempre estiveram presentes nas decisões mais difíceis incentivando-me a não desistir e a andar para a frente. A eles devo tudo... Ao meu marido Fernando que sempre me apoiou em todas as minhas escolhas. É ele quem me estende a mão quando pareço andar à deriva... Sem eles, pais e marido, não teria sido possível dedicar tantas horas à tuberculose. Sem a minha família nada seria...

No entanto, os amigos também são pilares da nossa existência. À Patrícia e ao Pedro, os meus eternos “padrinhos”, que sempre compreenderam quando não era possível ocupar com outras tarefas o tempo que tinha de dedicar à tuberculose; à Olena, Joana e Lola, as minhas companheiras de mestrado pela presença, ajuda e apoio ao longo desta jornada; à Soraia que prescindiu dos seus sábados na tentativa de me familiarizar com o Inglês. Todos eles considero de verdadeiros AMIGOS.

Mas este caminho não foi feito ao acaso. Durante o meu percurso tive o privilégio de usufruir da sabedoria e da disponibilidade de muitas pessoas. A especialidade em Enfermagem Comunitária levou-me à Saúde Ocupacional e à custa dos rastreios de contacto em profissionais de saúde, conheci a Doutora Raquel Duarte. Com ela aprendi a gostar de tuberculose e devo-lhe o incentivo para fazer a dissertação nesta área. Estou-lhe profundamente grata por ter acreditado em mim. Apesar das suas mil tarefas em simultâneo, teve sempre disponibilidade para ouvir todas as minhas dúvidas, instigando-me a ultrapassar os meus próprios limites. O meu mais sincero obrigado. No mestrado, conheci a Professora Doutora Denisa Mendonça que me introduziu num mundo novo: a bioestatística. Agradeço toda a ajuda na concretização deste objectivo. Sem ela teria sido um verdadeiro “cabo das tormentas”. Com a elaboração da investigação, conheci a Dr.<sup>a</sup> Ana Maria Correia. Para além de todos os conhecimentos que me transmitiu, teve sempre um papel preponderante na definição de estratégias. Foi um verdadeiro pilar de calma e de incentivo, aumentando ainda mais o meu gosto pela Saúde Pública. São pessoas assim que nos fazem pensar que vale a pena a seguir em frente.

Para terminar, dedico esta dissertação à minha avó que, apesar de não ter tido a oportunidade de acompanhar esta jornada até ao fim, esteve sempre comigo.

A todos, o meu MUITO OBRIGADA.

## **ÍNDICE**

<b>RESUMO</b>	1
<b>ABSTRACT</b>	4
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO</b>	6
Tuberculose como um problema mundial	8
Tuberculose na Europa	9
Tuberculose em Portugal	10
O Fenómeno da Resistência	11
Magnitude do problema da resistência	14
A resistência aos antibacilares em Portugal	15
Quais os factores de risco para a resistência a antibacilares?	18
Objectivos	21
<b>CAPÍTULO 2. ARTIGO</b>	22
Risk factors for drug-resistant tuberculosis in northern Portugal	23
<b>CAPÍTULO 3. DISCUSSÃO</b>	39
<b>CAPÍTULO 4. CONCLUSÕES</b>	43
<b>CAPÍTULO 5. BIBLIOGRAFIA</b>	45
<b>ANEXOS</b>	51

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Incidência de tuberculose estimada em 2010.	8
<b>Figura 2.</b> Incidência de tuberculose entre todos os casos notificados na Europa em 2009.	9
<b>Figura 3.</b> Evolução entre 2001 e 2010 da incidência de casos novos de tuberculose em Portugal por 100.000 pessoas.	10
<b>Figura 4.</b> Prevalência de TBMR entre todos os casos notificados na Europa em 2009.	15
<b>Figura 5.</b> Número de casos incidentes de TBMR por ano, de 2000-2010 em Portugal, compreendendo a multirresistência e a XDR.	17

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estratégia DOTS para o controlo da tuberculose	13
<b>Tabela 2.</b> Causas de tratamento inadequado em tuberculose	19

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CAT – Centro de Atendimento aos Toxicodependentes

CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico

CRNMR – Centro de Referência Nacional da Tuberculose Multirresistente

CRRMR – Centro de Referência Regional da Tuberculose Multirresistente

DDO – Doença de declaração obrigatória

DGS – Direção-Geral da Saúde

DOTS- Direct Observed Therapy Short Course Treatment

INSA – Instituto de Saúde Dr. Ricardo Jorge

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNT – Programa Nacional de Tuberculose

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SVIG-TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose

TB – Tuberculose

TBMR – Tuberculose multirresistente

TBXDR – Tuberculose extensivamente resistente

TOD – Toma observada directamente

TSA – Teste de sensibilidade aos antibacilares

VigLab-Tuberculose – Vigilância de resistência aos antibacilares

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

---

## RESUMO

Apesar de todos os avanços científicos, a tuberculose permanece na actualidade como a principal causa de morte por uma doença infecciosa curável. A resistência aos antibacilares constitui a maior ameaça ao controlo da doença, revelando-se ser um importante problema de saúde pública.

Em 2010 a Organização Mundial de Saúde estimou a existência de 650.000 casos de tuberculose multirresistente (TBMR) a nível mundial. Estes doentes são resistentes aos dois fármacos mais eficazes no tratamento da tuberculose: isoniazida e rifampicina.

Na Europa em 2009, 14,6% dos casos notificados de tuberculose apresentaram resistência a pelo menos um dos antibacilares de primeira linha (rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomocina), sendo que 5,3% de todos os casos de tuberculose registados corresponderam a casos de TBMR.

Em Portugal, de todos os casos de doença notificados em 2009, 13,8% corresponderam a casos de resistência a pelo menos um dos antibacilares de primeira linha. No mesmo ano, a proporção global de TBMR foi de 1,5%. Apesar da incidência de TBMR em Portugal ser comparável com a mediana europeia, a proporção da forma mais grave de resistência (tuberculose extensivamente resistente) é elevada (32%) quando comparada com a proporção europeia (7%).

Estudos internacionais têm vindo a identificar vários factores de risco para o desenvolvimento de resistências aos antibacilares. Os estudos epidemiológicos realizados até ao momento concluíram que regimes terapêuticos inadequados ou com falhas na sua administração são importantes factores de risco para a ocorrência de resistências mas, não se demonstrou associação consistente com determinadas características individuais que parecem potenciar a resistência.

Apesar de em Portugal, a resistência aos antibacilares ser uma prioridade no Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, existem poucos estudos que abordem esta temática. As especificidades de cada país podem influenciar a ocorrência de resistências aos antibacilares pelo que, o conhecimento dos factores de risco é preponderante para a prevenção da ocorrência de resistências.

---

O objectivo da presente dissertação foi identificar os factores de risco para a resistência aos antibacilares na região Norte de Portugal através da realização dos seguintes objectivos específicos:

1. Caracterizar a resistência aos antibacilares na região Norte de Portugal.
2. Analisar a relação entre os possíveis factores de risco e a ocorrência de resistência aos antibacilares de primeira linha.

**Artigo:** Factores de risco para a resistência aos antibacilares no Norte de Portugal

Este artigo compreende um estudo caso-controlo retrospectivo. Foram analisados os dados clínicos e os perfis de susceptibilidade aos antibacilares de primeira linha de todos os casos de tuberculose, diagnosticados entre 31 de Março de 2009 e 1 de Abril de 2010. O estudo compara 119 doentes com qualquer tipo de resistência aos antibacilares de primeira linha (casos) com 238 doentes com tuberculose sensível aos antibacilares de primeira linha (controlos). Cada caso foi emparelhado com dois controlos segundo a faixa etária.

Os casos e controlos foram identificados na base regional dos perfis de susceptibilidade aos antibacilares. Todos os controlos foram seleccionados aleatoriamente e corresponderam a indivíduos que já tinham terminado o tratamento. As características demográficas e os potenciais factores de risco de cada doente foram obtidos por rotina, aquando da admissão nos Centros de Diagnóstico Pneumológico. Esta informação é recolhida através de um formulário estruturado e registada na base de dados nacional do Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB).

Foram calculados odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) por regressão logística condicional para quantificar a associação entre a resistência aos antibacilares e os potenciais factores de risco.

A investigação evidenciou que durante o período em estudo, 14,6% de todos os doentes notificados com tuberculose apresentaram resistência a um ou mais fármacos de primeira linha, sendo que a TBMR foi observada em 8,4% dos indivíduos. Os resultados do estudo demonstraram que os factores de risco para a resistência aos antibacilares foram a utilização de drogas endovenosas (OR ajustado: 4,77, 95% IC: 1,24-18,32), a presença de diabetes mellitus (OR:3,54, 95% IC: 1,45-8,66) e história de tratamento anterior à tuberculose (OR: 2,48, 95% IC: 1,12-5,49).

---

O conhecimento dos preditores clínicos para a resistência aos antibacilares poderá permitir a identificação precoce dos casos em risco bem como proporcionar uma supervisão de forma mais intensa do tratamento nestes indivíduos. Desta forma, constitui uma importante ferramenta para a prevenção de futuros casos contribuindo para o controlo da doença.

---

## ABSTRACT

Despite all scientific progress, tuberculosis remains as the leading cause of death from a curable infectious disease. Drug-resistant tuberculosis is a major threat to disease control and constitutes an important public health problem.

In 2010, the World Health Organization estimated the existence of 650,000 cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) worldwide. Such patients are resistant to the most effective anti-tuberculosis drugs: isoniazid and rifampicin.

In Europe in 2009, 14.6% of patients were resistant to one or more first line anti-tuberculosis drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol and streptomycin) and MDR-TB patients constituted 5.3% of all registered cases of tuberculosis.

In Portugal, the proportion of patients resistant to one or more first line anti-tuberculosis drugs was 13.8% of all tuberculosis cases registered in 2009. In the same year, the overall proportion of MDR-TB was 1.5%. Although the proportion of MDR-TB is comparable with the median incidence in Europe, the proportion of the most severe form of resistance (extensively drug-resistant tuberculosis) is high in Portugal (32%) when compared with the proportion in Europe (7%).

International studies have identified various risk factors for drug-resistant tuberculosis. Epidemiological studies conducted so far concluded that inadequate or poorly administered treatment regimens are important risk factors for drug resistance but results are not consistent for individual characteristics that may enhance the occurrence of resistance.

Although in Portugal resistance to anti-tuberculosis drugs is a National tuberculosis Control Program priority, very few studies have focused on the relevant risk factors. The characteristics of each country may influence the occurrence of drug-resistant tuberculosis. Therefore, the knowledge of risk factors is essential to prevent the resistance.

The aim of the present dissertation was to identify risk factors for drug resistant tuberculosis in northern Portugal, through the accomplishment of the following specific objectives:

1. Characterize the drug-resistant tuberculosis in the north of Portugal;

- 
2. To analyze the relationship between risk factors and resistance to first line anti-tuberculosis drugs.

**Article:** Risk factors for drug-resistant tuberculosis in northern Portugal

This report comprises a retrospective case-control study. The medical records and drug susceptibility test data from tuberculosis patients diagnosed between 31 March 2009 and 1 April 2010 were examined. The study enrolled 119 patients with any drug resistance to first line anti-TB drugs (cases) and 238 with drug-susceptible TB (controls). Each case was matched with two control according age group.

Cases and suitable controls were identified by consulting the regional drug susceptibility test database. All randomly selected controls had already concluded the treatment. Demographic characteristics and risk factor information were routinely obtained from each patient on admission to a Tuberculosis Unit. This information was collected using a structured questionnaire and stored in the National Tuberculosis Surveillance System (SVIG-TB).

The measure of association between drug resistance and each potential risk factor was reported by odds ratio (OR) and the 95% confidence intervals (95% CI) using conditional logistic regression models.

The investigation revealed that during the study period, 14.6% of all tuberculosis cases registered in northern Portugal was resistant to one or more first line anti-tuberculosis drugs and 8.4% had MDR-TB. The results of the study showed that there were risk factors for drug-resistant tuberculosis the intravenous drug use (adjusted OR 4.77; 95% CI: 1.24-18.32), presence of diabetes mellitus (OR: 3.54; 95% CI: 1.45-8.66) and previous tuberculosis treatment (OR: 2.48; 95 %CI: 1.12-5.49).

Identifying clinical predictors of drug resistance can allow risk patients identification and subsequent reinforcement of treatment supervision. Therefore, the knowledge of risk factors for drug resistance is an important tool to prevent future cases and disease control.

---

## **CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO**

---

---

A tuberculose (TB), sendo a principal causa de morte por uma doença infecciosa curável <sup>[1]</sup> constitui ainda um grave e importante problema de Saúde Pública. A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos antibacilares é hoje uma ameaça mundial aos esforços dos programas de controlo da tuberculose <sup>[2]</sup>.

Quando em 1882, Robert Koch identificou o agente responsável pela tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis*, estava a dar o primeiro passo para a cura da doença. No entanto, passado mais de um século após esta descoberta e de décadas de um tratamento eficaz, continuam a ser registados novos casos de tuberculose em todo o Mundo <sup>[1]</sup>.

A manifestação clínica mais frequente da tuberculose é a pulmonar, podendo no entanto afectar qualquer outra parte do organismo (tuberculose extra pulmonar) <sup>[3]</sup>. A propagação do bacilo faz-se, na maior parte das vezes, pela via aérea através da libertação de pequenas partículas infectadas para o ar ambiente <sup>[3]</sup>. Apenas uma pequena porção (5-10%) dos indivíduos infectados desenvolve a doença <sup>[4]</sup>. A infecção e a sua progressão para doença activa dependem da exposição e da resposta imunológica do indivíduo <sup>[3]</sup>. Sem um tratamento adequado, a tuberculose pode levar à morte <sup>[1]</sup>.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um factor de risco conhecido para a tuberculose <sup>[1]</sup>. Desde cedo que a tuberculose emergiu de forma rápida entre os doentes portadores deste vírus, revelando-se como a mais importante infecção oportunista e principal causa de morte entre estes <sup>[4]</sup>.

O surgimento da tuberculose multirresistente (TBMR) nos anos 80, aliado à pandemia VIH/SIDA, transformou o controlo da tuberculose numa das maiores preocupações para a Organização Mundial de Saúde especialmente em países subdesenvolvidos, onde as duas patologias são mais incidentes <sup>[5]</sup>.

Só com o conhecimento profundo acerca das causas do desenvolvimento da resistência aos antibacilares bem como das estratégias utilizadas para seu o controlo será possível combater a tuberculose eficazmente.

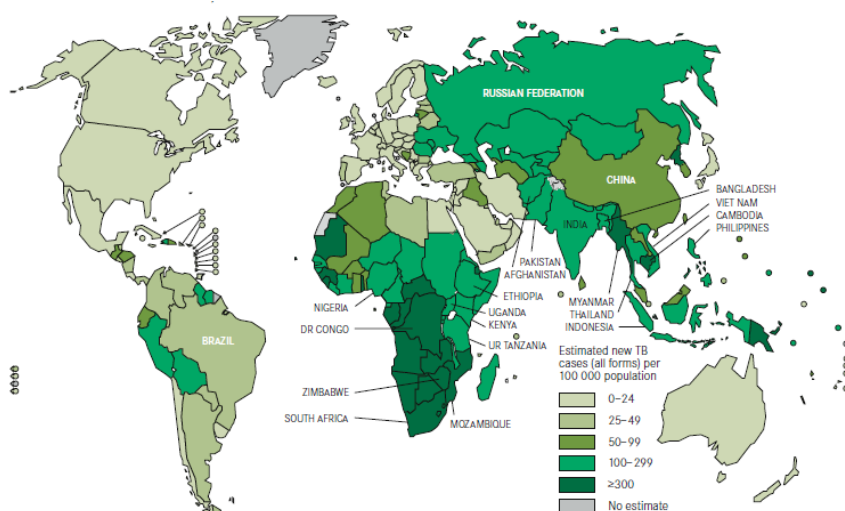
## TUBERCULOSE COMO UM PROBLEMA MUNDIAL

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente um terço da população mundial se encontra infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* <sup>[1]</sup>.

Estima-se que em 2010 tenham ocorrido 8,8 milhões de casos de tuberculose em todo o mundo (128/100.000 habitantes), atribuindo-se a esta patologia 1,2-1,5 milhões de mortes <sup>[1]</sup>. Apesar de todos os países serem afectados, a situação é mais pronunciada na África e Ásia, sendo que os cinco países com maior número de casos incidentes foram: Índia (2,0 milhões-2,5 milhões), China (0,9 milhões-1,2 milhões), África do Sul (0,40 milhões-0,59 milhões), Indonésia (0,37 milhões - 0,54 milhões) e Paquistão (0,33 milhões-0,48 milhões) <sup>[1]</sup>.

Estimativas globais em 2010 apontaram que 13% dos casos de tuberculose (1,1 milhões de casos) apresentaram co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, obtendo a sua expressão máxima na África Subsaariana onde se encontraram 82% de todos os casos do mundo <sup>[1]</sup>.

Globalmente a taxa de incidência tem vindo a diminuir de uma forma lenta mas consistente na última década (1,3% por ano) <sup>[1,5]</sup>. No entanto, esta descida encontra-se mais associada ao aumento da população a nível Mundial, pois em termos absolutos verificou-se um ligeiro aumento do número de casos <sup>[1,5]</sup>.



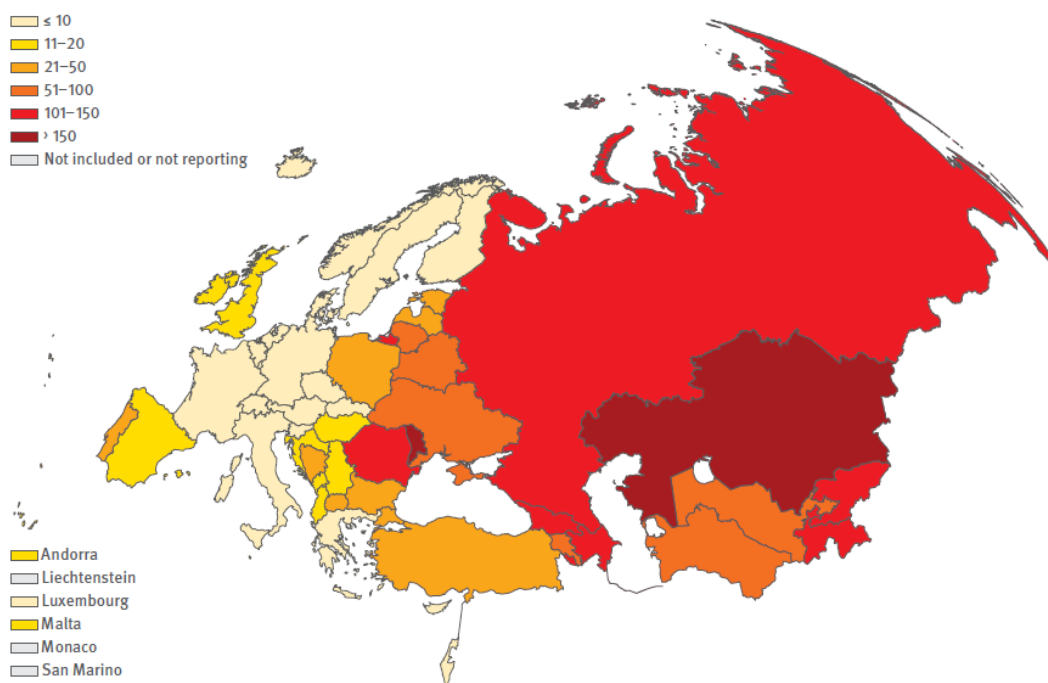
**Figura 1.** Incidência de tuberculose estimada em 2010 <sup>[1]</sup>.

## TUBERCULOSE NA EUROPA

Em 2009 foram notificados um total de 79.665 casos de tuberculose na União Europeia (15,8/100.000 habitantes), o que demonstrou um decréscimo de 3.635 casos (4,5%) comparativamente a 2008<sup>[6]</sup>.

Vinte e dois países foram considerados de baixa incidência (20,0/100.000 habitantes). Em oposição, a Roménia (108,2/100.000 habitantes) e a Lituânia (62,1/100.000 habitantes) continuaram como países de alta incidência (superior a 50,0/100.000 habitantes). A Letónia (43,2/100.000 habitantes), Estónia (30,7/100.000 habitantes), Bulgária (38,2/100.000 habitantes), Portugal (27,0/100.000 habitantes) e a Polónia (21,6/100.000 habitantes) foram considerados países de incidência intermédia (entre 20,0 a 50,0/100.000 habitantes)<sup>[6]</sup>.

No mesmo ano, da totalidade de casos de tuberculose reportados pela União Europeia, 2,3% corresponderam a doentes com co-infecção TB/VIH. Desta forma, ficou demonstrada uma diminuição na Europa da prevalência de co-infecção TB/VIH relativamente a 2008 (3,1%)<sup>[7]</sup>. Estónia, Letónia e Malta foram, no entanto, os únicos países que contrariaram esta tendência<sup>[6]</sup>.



**Figura 2.** Incidência de tuberculose entre todos os casos notificados na Europa em 2009<sup>[6]</sup>.

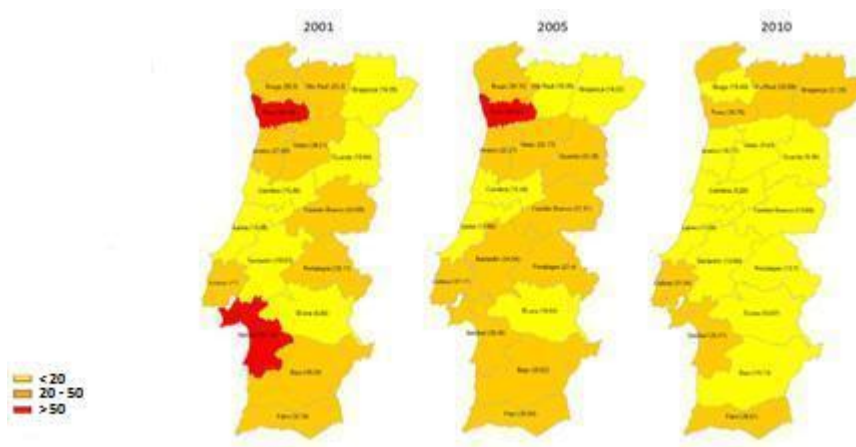
---

## TUBERCULOSE EM PORTUGAL

Em 2010 foram registados 3.559 casos de tuberculose (22,3/100.000 habitantes) sendo que, 397 casos (16%) corresponderam a cidadãos estrangeiros [2]. Com efeito, Portugal apresentou uma redução de 11% de casos notificados relativamente ao ano anterior. Esta redução tem vindo a ser consistente desde 2001, com um decréscimo anual médio de 6,4% [2]. Apesar desta realidade, Portugal continua a ser o único país da Europa Ocidental a apresentar uma taxa de Incidência Intermédia [2,6].

Embora já não tão pronunciadas, existem assimetrias na distribuição geográfica dos casos de tuberculose. Portugal deixou de ter distritos com alta incidência, contudo sete distritos (Viana do Castelo, Vila Real, Bragança, Setúbal, Faro, Lisboa e Porto) apresentaram ainda incidência intermédia [2]. Setúbal e Porto registaram os decréscimos mais significativos de taxa de incidência [2].

Da totalidade dos casos registados, 15% (391 casos) corresponderam a indivíduos com co-infecção TB/VIH [2]. Embora represente um decréscimo de 45% nos últimos dez anos, Portugal apresenta a maior prevalência de TB/VIH de toda a União Europeia [6]. Segundo dados do Núcleo de Vigilância Laboratorial e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, até ao final do ano 2010, a tuberculose foi responsável por 41% dos óbitos ocorridos em pessoas com VIH/SIDA, sendo a principal causa de morte entre estes indivíduos [2].



**Figura 3.** Evolução entre 2001 e 2010 da incidência de casos novos de tuberculose, em Portugal, por 100.000 pessoas [2].

---

## O FENÓMENO DA RESISTÊNCIA

Conhecida desde o ano 6000 A.C., a tuberculose permaneceu até ao século XIX sem identificação do agente, sem tratamento eficaz e sem medidas adequadas para travar as proporções epidémicas com que atingia sobretudo as comunidades urbanas <sup>[8-10]</sup>. Quando Robert Koch anunciou ao mundo a descoberta do agente etiológico da tuberculose, pensou-se estar perto do fim da chamada “Peste Branca” <sup>[8-10]</sup>.

Porém, a tuberculose continuou até meio do século XX como doença incurável. Só a descoberta da estreptomomicina em 1944 e dos restantes antibacilares de primeira linha (isoniazida, etambutol e rifampicina) durante os 25 anos seguintes, permitiu tratar eficazmente a doença <sup>[11-12]</sup>. De facto, a introdução nos anos 70 da combinação standard dos antibacilares de primeira linha, possibilitou a cura a uma grande proporção de doentes, que se traduziu por uma diminuição significativa da taxa de incidência da doença <sup>[1,8]</sup>.

Nessa altura cogitou-se que a Tuberculose estava a ser erradicada e que, rapidamente iria ser confinada a um simples capítulo da história da Humanidade <sup>[8]</sup>.

No entanto, os anos 80 assistiram a uma inversão desta tendência, com o ressurgimento a nível mundial da tuberculose <sup>[8]</sup>. A desactivação parcial de medidas de luta anti-tuberculosa aliado à pandemia VIH/SIDA, bem como ao fenómeno da tuberculose multirresistente (TBMR), desencadeou o que mais tarde (1993), a OMS iria designar como uma “Pandemia emergente” <sup>[1,8,13]</sup>.

A resistência aos antibacilares não é mais que um fenómeno induzido pelo Homem <sup>[14]</sup> que, amplifica as mutações espontâneas a nível dos genes do *Mycobacterium tuberculosis* <sup>[12]</sup>. Este fenómeno que ocorre, no entanto, a uma taxa bastante baixa desenvolve-se quando os anti-bacilares exercem pressão sobre a população de *Mycobacterium tuberculosis*, potenciando o crescimento e proliferação da estirpe resistente, tornando-a dominante <sup>[12]</sup>.

Desde o tratamento com recurso à monoterapia (estreptomomicina) preconizado nos anos 40, que são conhecidas resistências aos antibacilares. <sup>[8,12,15]</sup>. Esta informação alicerçou desde cedo, a necessidade da terapia combinada para o sucesso do tratamento dos doentes com tuberculose <sup>[8,12-13,15]</sup>.

---

A terapêutica ideal da tuberculose combina as acções bactericidas (isoniazida, rifampicina e estreptomicina), de prevenção de resistências (etambutol) e de esterilização (rifampicina) dos diversos fármacos, devendo a mesma ser cumprida por um período de tempo suficientemente longo (normalmente 6 meses), de forma a evitar falências de tratamento e recaídas <sup>[16-17]</sup>.

Podemos distinguir dois tipos de resistência: resistência primária e resistência adquirida <sup>[17]</sup>. A resistência primária corresponde à resistência ocorrida num indivíduo nunca antes tratado com antibacilares ou com tratamento inferior a um mês, devido à transmissão de uma estirpe resistente <sup>[17]</sup>. A resistência adquirida corresponde à resistência encontrada em doentes que tenham efectuado tratamento anterior para tuberculose. Estamos perante estirpes *Mycobacterium tuberculosis* que no início do tratamento eram susceptíveis aos antibacilares e que no decorrer do mesmo, adquiriram resistências a um ou mais fármacos utilizados no tratamento <sup>[17]</sup>.

A resistência aos fármacos é verificada através do recurso a testes de sensibilidade aos antibacilares (TSA). Estes testes permitem verificar *in vitro*, se a estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* isolada cresce na presença de um ou mais antibacilar <sup>[14]</sup>. A OMS distingue quatro categorias de resistências aos antibacilares <sup>[14]</sup>:

- Mono-resistência- resistência a apenas um antibacilar;
- Poli-resistência – resistência simultânea a mais do que um antibacilar sem que ocorra resistência simultânea à isoniazida e rifampicina;
- Multirresistência- resistência simultânea à isoniazida e rifampicina, podendo ocorrer ou não outra resistência;
- Extensivamente resistente: resistência à isoniazida e rifampicina associada a resistência a uma fluoroquinolona e a um dos três injectáveis de segunda linha (capreomicina, canamicina e ampicacina).

A emergência da resistência aos antibacilares, particularmente a TBMR, rapidamente se transformou numa emergência de saúde pública em virtude destes indivíduos serem resistentes aos dois fármacos mais eficazes no tratamento da tuberculose <sup>[18]</sup>. Esta forma de tuberculose não responde ao tratamento standard com seis meses de antibacilares de

---

primeira linha sendo necessário o recurso a outros fármacos mais tóxicos, dispendiosos e menos eficazes, aumentando o tempo de tratamento que pode ultrapassar os dois anos <sup>[18]</sup>.

Face ao novo problema da TBMR, a OMS em colaboração com a “Union Against Tuberculosis and Lung Disease” desenvolveu a estratégia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course). Trata-se de um documento de trabalho, assente em cinco pilares estruturantes, com o objectivo de emanar orientações para o controlo da tuberculose (Tabela 1) <sup>[8,14]</sup>.

- 
- Compromisso político
  - Detecção de casos por baciloscopia
  - Esquemas de tratamento padronizados e tratamento directamente observado (TOD)
  - Assegurar fornecimento sistemático dos antibacilares padronizados
  - Sistema de registo e notificação de casos
- 

**Tabela 1.** Estratégia DOTS para o controlo da tuberculose <sup>[8]</sup>.

A estratégia DOTS foi iniciada em 1995 e passados 10 anos, 189 países usavam as recomendações. Pela primeira vez a taxa de incidência a nível mundial estabilizou, a detecção de casos subiu de 15% para 62% e o sucesso terapêutico melhorou de 77% para 84% <sup>[8]</sup>.

Todavia, os progressos não foram homogéneos. Em 2005, na África Subsaariana a taxa de detecção de casos rondou os 51% e o sucesso terapêutico foi apenas de 74% <sup>[8]</sup>.

Apesar da estratégia DOTS ter trazido resultados positivos no controlo da tuberculose, a estratégia infalível continuou ainda por descobrir. Em 2005, a TBMR continuou a ser uma realidade, assumindo mesmo proporções epidémicas em alguns países <sup>[19]</sup>.

Em 2006 foi relatado uma forma mais grave de TBMR: a tuberculose extensivamente resistente (TB XDR) foi descrita pela primeira vez no relatório conjunto entre a OMS e o “US Centers for Disease Control and Prevention”. O aparecimento da TB XDR apenas veio reforçar a existência de lacunas nos planos de prevenção e controlo da tuberculose e a

---

necessidade de uma gestão adequada dos casos de resistência, como medida fundamental para evitar o fenómeno de amplificação das mesmas <sup>[12]</sup>.

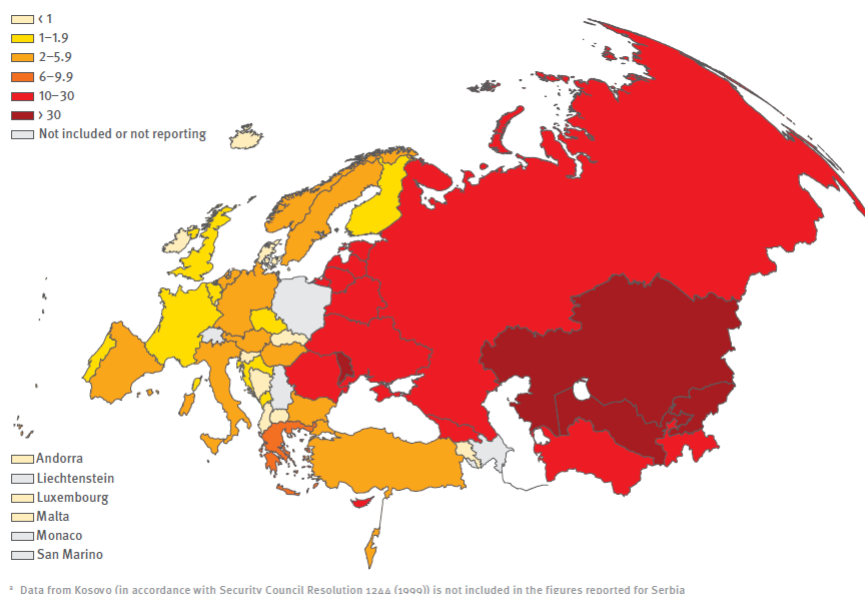
## **MAGNITUDE DO PROBLEMA DA RESISTÊNCIA**

Em 2010 a OMS estimou a existência de 650.000 casos de TBMR. Os casos de TBMR oficialmente declarados a nível mundial são maioritariamente reportados pela Europa e África do Sul <sup>[1]</sup>. Esta subnotificação dos casos de TBMR está associada à baixa proporção de doentes (5%) que realizam TSA, justificado pela insuficiente capacidade laboratorial nos países onde a carga de TBMR é elevada (China e Índia). Dos indivíduos com TBMR, apenas 16% se encontra a realizar tratamento adequado ao perfil da resistência <sup>[1]</sup>.

Na Europa em 2009, 14,6% da totalidade dos casos de tuberculose notificados corresponderam a casos com resistência a um ou mais fármacos de primeira linha, sendo que todos os países com dados sobre vigilância a resistência a antibacilares reportaram a ocorrência de casos de resistência <sup>[6]</sup>. A proporção total de casos com TBMR foi de 5,3%, o que correspondeu a um decréscimo de 0,7% em relação a 2008. As maiores proporções foram notificadas pelos estados do Báltico (17,4%), pela Roménia (14,7%) e Grécia (8%) <sup>[2,6]</sup>.

No mesmo ano, verificou-se uma proporção média, na União Europeia, de 8,1% de prevalência de resistência à isoniazida nos casos novos de tuberculose (indicador de referência para estimar o risco de desenvolvimento e expansão da multirresistência). No entanto, quatro países apresentaram proporções muito elevadas: Chipre (22,2%), Estónia (26,9%), Letónia (26,1%) e Lituânia (21,6%) <sup>[2]</sup>.

Casos de TB XDR já são conhecidos em 15 países da Europa. Em 2009 foram reportados 66 casos correspondentes a 7% da totalidade de TBMR. As maiores percentagens de TB XDR foram notificadas pela Estónia, Letónia e Portugal <sup>[2,6]</sup>.



**Figura 4.** Prevalência de TBMR entre todos os casos notificados de tuberculose na Europa em 2009 <sup>[6]</sup>.

Em Portugal, de todos os casos de tuberculose notificados durante o ano de 2009, 13,8% corresponderam a indivíduos com resistência a pelo menos um dos quatro antibióticos de primeira linha. A proporção global de TBMR foi de 1,5% <sup>[2]</sup>.

Apesar de Portugal ter apresentado uma incidência de TBMR inferior à mediana dos países da Europa ocidental, em 2010 observou-se uma elevada proporção de casos TB XDR (32%) ou seja, a forma mais grave <sup>[2]</sup> (taxa de mortalidade de 33,3% nos doentes com TB XDR *versus* 14,3% nos doentes não TB XDR) <sup>[20]</sup>. Desta forma, Portugal encontrou-se entre os três países com maior proporção de TB XDR da Europa.

## A RESISTÊNCIA AOS ANTIBACILARES EM PORTUGAL

Com a elaboração do “Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose” (PNT) em 1995 pelo Direcção-Geral da Saúde (DGS), Portugal reconheceu a tuberculose e a resistência aos antibióticos como um problema de saúde de prioridade nacional.

No mesmo ano e de forma a identificar o perfil de susceptibilidade aos antibióticos a nível nacional, foram analisados 2500 casos de tuberculose notificados entre 1982 e 1992. Da

---

totalidade de casos notificados, quase metade demonstrou sensibilidade a todos os antibacilares de primeira linha, 11% foram monorresistentes (a maior parte à isoniazida) e a multirresistência foi notificada em a 0,6% dos casos <sup>[13]</sup>.

Em 2000, o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), desenvolveu o Sistema Nacional de Vigilância da Resistência aos antibacilares (VigLab-Tuberculose) de acordo com o preconizado pela OMS e DGS <sup>[21]</sup>. Iniciado em Abril desse ano, o VigLab-Tuberculose constitui até hoje, um sistema de vigilância de base laboratorial, assente nos laboratórios nacionais que executam testes de sensibilidade aos antibacilares de primeira linha <sup>[22]</sup>. Desde então, a DGS estabeleceu que devem ser solicitados e efectuados testes de sensibilidade aos antibacilares de primeira linha, a todos os casos com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* classificados como novos e retratamentos <sup>[23]</sup>.

Em 2001, com o objectivo de monitorizar os índices de frequência bem como os resultados de tratamento da tuberculose, foi criado o Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB)<sup>[24]</sup>. Trata-se de um suporte informático, com recolha directa de dados através de formulários específicos, onde se gere a informação dos casos de tuberculose notificados nos Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDP) ou de outras estruturas em articulação com os CDP, nomeadamente Centros de Saúde, Hospitais e Centros de Atendimento a Toxicodependentes (CAT) <sup>[24]</sup>. Esta aplicação informática veio substituir a base de dados existente desde 1992, com o objectivo de ser possível cruzar a informação com o sistema de TSA bem como com o Sistema de Doenças de Declaração Obrigatórias (DDO), exportando-se também dados individualizados para o sistema de vigilância da Região Europa da OMS <sup>[24]</sup>.

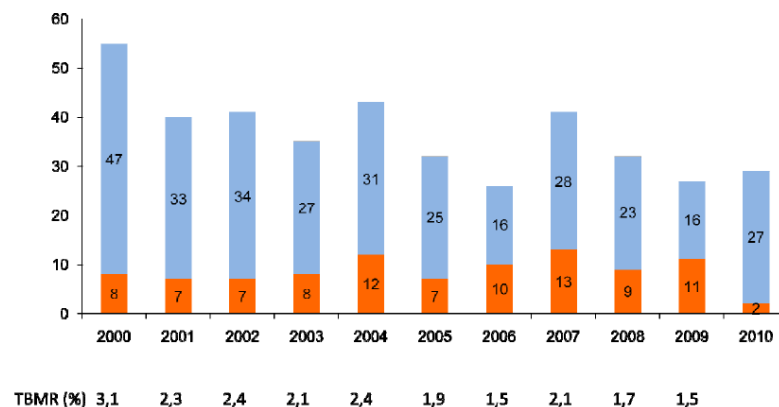
Mais tarde (2008), a equipa coordenadora do PNT da Administração Regional de Saúde do Norte, em colaboração com os responsáveis pelos oito laboratórios que na região executavam TSA em estirpes de *Mycobacterium tuberculosis*, decidiu implementar um sistema de notificação laboratorial do perfil de susceptibilidade <sup>[25]</sup> visto que, o VigLab-Tuberculose não colmatava as necessidades vigilância específicas para a região. Este sistema, que perdura na actualidade, tem como objectivo conhecer e monitorizar o padrão de resistência das estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas na Região Norte dado que, a monitorização do perfil de susceptibilidade das estirpes circulantes é fundamental para orientar estratégias de prevenção e controlo da resistência aos antibacilares <sup>[25]</sup>.

No entanto no quinquénio de 2003-2007, a TBMR tornou-se uma realidade bem evidente em Portugal. Neste quinquénio, 2% do total de casos de tuberculose notificados foram multirresistentes <sup>[26]</sup>. Novas medidas tiveram de ser implementadas para travar a evolução desta tendência.

Nesse contexto, em 2007 foi criado o Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente (CRNMR) <sup>[27]</sup>. Com a importante missão de reduzir a prevalência da TBMR bem como prevenir a sua transmissão, desde cedo se reconheceu a eficácia desta medida, muito devido à implementação em 2008 dos Centros de referência a nível regional (CRRMR) que ajustados à realidade de cada região, permitiram centralizar os casos de TBMR, auxiliando os clínicos a atingir o sucesso terapêutico nestes doentes <sup>[27]</sup>.

Deste modo, com centros especializados no tratamento de indivíduos com TBMR, bem como com a introdução de testes rápidos de detecção de multirresistência (sempre que existia suspeita de um caso <sup>[26]</sup>), permitiu a descida da taxa de incidência da TBMR <sup>[2]</sup>. Apesar desta descida, a forma mais grave de tuberculose (TB XDR) foi das mais elevadas da Europa em 2009.

Medidas adicionais terão de ser implementadas na luta contra a tuberculose. O conhecimento dos factores de risco para a resistência aos antibacilares poderá ser uma ferramenta útil para o controlo das resistências aos antibacilares.



**Figura 5.** Número de casos incidentes de TBMR por ano, de 2000-2010 em Portugal, compreendendo a multirresistência limitada às drogas de 1ª linha (barras azuis) e a XDR (barras encarnadas) <sup>[2]</sup>.

---

## QUAIS OS FACTORES DE RISCO PARA A RESISTÊNCIA A ANTIBACILARES?

Não obstante à causa microbiana, estão associados factores de risco à ocorrência de resistências aos antibacilares. Estes factores de risco podem ser divididos em duas categorias: factores que facilitam a ocorrência de resistência dentro da comunidade <sup>[14,19]</sup> e características individuais que podem potenciam a ocorrência de resistências <sup>[14,18-19,28]</sup>.

Os factores facilitadores da ocorrência de resistências dentro da comunidade estão relacionados com a deficiente execução do PNT a nível de cada país, ou com a incompleta implementação da estratégia DOTS <sup>[19]</sup>. Regimes terapêuticos inadequados ou com falhas na sua administração permitem que, a estirpe resistente se converta na estirpe dominante num individuo com tuberculose <sup>[14]</sup>. Estudos anteriores demonstram que a existência de tratamento anterior à tuberculose <sup>[15,29-31]</sup> e a má adesão ao regime terapêutico <sup>[14,17]</sup> são factores de risco para a ocorrência de resistências aos antibacilares.

A adesão ao regime terapêutico é um importante factor para o sucesso terapêutico <sup>[14,17,32]</sup>. A nível mundial mais de metade dos doentes com tuberculose não completam o tratamento, contribuindo desta forma, para o desenvolvimento de resistência aos antibacilares e para o insucesso terapêutico <sup>[33]</sup>.

Por outro lado, os indivíduos com história de tratamento anterior têm um risco quatro vezes superior de qualquer tipo de resistência e um risco dez vezes superior de TBMR <sup>[14]</sup>. A inexistência ou o tratamento inadequado de doentes com resistência aos antibacilares são uma fonte de transmissão das estirpes resistentes a que se associa uma elevada mortalidade <sup>[14]</sup>. (Tabela 2)

<b>Profissionais de saúde:</b> Esquemas terapêuticos inadequados	<b>Fármacos:</b> Fornecimento ou qualidade medicamentosa inadequada	<b>Doentes:</b> Consumo terapêutico inadequado
Guidelines inapropriadas; Não cumprimento de guidelines; Ausência de guidelines; Inexperiência; Ausência de vigilância de tratamento.	Má qualidade; Ruptura ou não fornecimento de fármacos; Inadequado armazenamento de fármacos; Dose ou combinação errada de fármacos.	Má adesão ao regime terapêutico; Falta de informação; Fracos recursos económicos (quando o tratamento não é gratuito); Falta de meio de transporte; Efeitos adversos dos fármacos; Barreiras sociais; Má absorção medicamentosa; Dependência de outras drogas.

**Tabela 2.** Causas de tratamento inadequado em tuberculose<sup>[14]</sup>.

As características individuais que podem potenciar a ocorrência de resistências referem-se, entre outras, à co-infecção por vírus da imunodeficiência humana<sup>[15,34-35]</sup>, diabetes mellitus<sup>[15]</sup>, alcoolismo<sup>[35]</sup>, toxicodependência<sup>[34,36]</sup>, sexo feminino<sup>[31,36,37]</sup> e idade<sup>[12,30]</sup>.

Estes possíveis factores de risco estão descritos em estudos epidemiológicos mais recentes mas, nem todos, reúnem consenso entre os autores. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e diabetes mellitus são reconhecidamente factores de risco para a tuberculose<sup>[8,38-40]</sup>. Contudo, os resultados dos diferentes estudos não são consistentes em demonstrar a associação entre estes e a resistência aos antibacilares<sup>[30,41-42]</sup>.

Esta associação também não é demonstrada em relação ao alcoolismo e à toxicodependência com resultados discordantes entre os diferentes estudos<sup>[30,37]</sup>.

Todavia, a idade está descrita como factor de risco para a resistência aos antibacilares. A literatura demonstra que os doentes com idade inferior a 65 anos têm um risco acrescido de

---

resistência aos antibióticos, sendo mais evidente esse risco entre as faixas etárias dos 25-44 anos e dos 45-64 anos<sup>[12,29-30,35]</sup>. A OMS invoca que a resistência nos jovens adultos está relacionada com uma transmissão recente da doença enquanto que nos indivíduos mais velhos está relacionada com infecções antigas<sup>[28]</sup>.

Em Portugal, apesar da grande proporção da forma mais grave de resistência, poucos são os estudos existentes nesta área. Sabe-se que as especificidades de cada população podem influenciar a ocorrência ou não de resistências, sendo desta forma, preponderante o conhecimento aprofundado dos factores de risco associados a cada população<sup>[28]</sup>. Este conhecimento pode conduzir a uma detecção precoce de casos resistentes, bem como um acompanhamento mais rigoroso aos indivíduos considerados em risco para a ocorrência de resistência<sup>[43]</sup>.

---

## OBJECTIVOS

O conhecimento dos factores de risco da população para a resistência aos antibacilares é preponderante para a luta contra a tuberculose. Assim, o objectivo principal da presente dissertação foi identificar os factores de risco para a resistência aos antibacilares de primeira linha na Região Norte de Portugal. Para a concretização deste objectivo, foram determinados os seguintes objectivos específicos:

1. Caracterizar a resistência aos antibacilares na região Norte de Portugal;
2. Analisar a relação entre os possíveis factores de risco e a ocorrência de resistência aos antibacilares de primeira linha.

Os métodos, resultados e discussão da investigação estão apresentados no artigo incluído na dissertação:

---

## **CAPÍTULO 2 – ARTIGO**

---

---

**RISK FACTORS FOR DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN NORTHERN PORTUGAL**

---

## SUMMARY

**Objective:** Our aim was to identify risk factors for drug resistance in tuberculosis patients registered in the North of Portugal.

**Design:** Retrospective case-control study. The medical records and drug susceptibility test data from TB patients diagnosed between 31 March 2009 and 1 April 2010 were examined. We enrolled 119 patients with any drug resistance to first line anti-TB drugs and 238 with drug-susceptible TB, matched by age group. Analyzed variables included gender, country of origin, employment situation, site of disease, previous treatment, presence of diabetes mellitus, HIV infection, alcohol abuse, intravenous drug use, abuse of other drugs and smoking habits. Multivariable conditional logistic regression were used to identify independent predictors for drug-resistant TB.

**Results:** Diabetes mellitus [adjusted odds ratio (OR): 3.54; 95% CI: 1.45-8.66], intravenous drug use (OR: 4.77; 95% CI: 1.24-18.32) and previous TB treatment (OR: 2.48; 95% CI: 1.12-5.49) were found to be risk factors for drug-resistant disease development.

**Conclusion:** Diabetes mellitus, prior tuberculosis treatment, and intravenous drug use were risk factors for drug-resistant disease. The association between diabetes and drug-resistant TB should be further explored. Identifying clinical predictors of drug resistance can allow risk patient identification and subsequent reinforcement of treatment supervision and infection control measures.

---

## INTRODUCTION

Drug-resistant tuberculosis (TB) is a worldwide threat and constitutes an unparalleled challenge for disease control. Several studies have demonstrated higher probabilities of worse outcomes in patients with drug-resistant TB <sup>[1]</sup>. Treatment of such patients is more complex, less effective, more toxic, and much more expensive than treatment of patients infected with drug-susceptible TB strains <sup>[1]</sup>.

In 2008, the World Health Organization (WHO) estimated that more than 440,000 individuals had multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) worldwide. Such patients are resistant to at least isoniazid and rifampicin, the most effective anti-TB drugs. MDR-TB patients constituted 3.6% of all TB patients registered globally <sup>[2]</sup>.

Almost 50% of MDR-TB cases are estimated to occur in China and India <sup>[1]</sup>. In Europe, in 2009, the European Centre for Disease Prevention and Control estimated a proportion of 14.6% cases resistant to one or more first line anti-TB drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol, and streptomycin) and MDR-TB patients constituted 5.3% of all registered cases of TB <sup>[3]</sup>.

Portugal is considered as having an intermediate incidence of TB (22 cases/100,000 in 2010) and the risk of disease has been consistently decreasing over the last 10 years <sup>[4]</sup>. In 2009, the proportion of cases resistant to one or more first line anti-TB drugs was 13.8% of all TB cases registered in Portugal. Resistance to isoniazid (predictor for the development of MDR-TB) was low (6.8% of all new cases). The overall proportion of MDR-TB (1.5%) is comparable with the median incidence in Europe, however, in some areas (Lisbon and Porto) MDR-TB is endemic. Another matter of concern is that the proportion of MDR-TB patients that are extensively drug-resistant (XDR-TB) (thus having the poorest outcomes because virtually untreatable) is higher in Portugal (32%) compared with the proportion in Europe (7%) <sup>[4]</sup>.

The Northern Region of Portugal has an area of 21,278 km<sup>2</sup> and about 3,689,713 inhabitants <sup>[5]</sup>. Data from drug susceptibility test (DST) laboratory notification system showed that, in this region, the incidence of MDR-TB in 2009 was 1.2% and the proportion of TB cases with any kind of drug resistance was 14% <sup>[6]</sup>.

---

International studies have identified various risk factors for drug-resistant TB; these include previous TB treatment, poor adherence to treatment regimens and inadequate regimens <sup>[7-14]</sup>. Many other risk factors for drug resistance have been identified in recent publications such as HIV co-infection, alcohol abuse and younger age <sup>[7-14]</sup>. Although in Portugal resistance to anti-TB drugs is a National TB Control Program priority, very few studies have focused on the relevant risk factors. An European systematic review evaluated 29 research reports from 12 countries, but only 1 was a study performed in Portugal <sup>[11]</sup>. However, that study did not focus on possible risk factors of drug-resistant TB. In 2006, a study in Portugal <sup>[15]</sup> described several predictive factors for the development of extensively drug-resistant TB (XDR-TB). However, the study was a comparative analysis involving only hospitalized MDR-TB and XDR-TB patients.

The aim of the present study was to identify risk factors for drug resistance in TB patients in northern Portugal.

---

## MATERIALS AND METHODS

### Setting

In Portugal, all patients with tuberculosis are treated under a National TB Control Program (NTP); patients are treated in Tuberculosis Units and medication is available through the NTP, is free of charge and is directly observed. Drug susceptibility testing is performed on every TB patient with positive *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) culture before treatment. Eight official laboratories perform DST in the Northern region and they all participate in the notification system implemented in the region since 2008 <sup>[6]</sup>.

### Design and Patients

We performed a retrospective case-control study. The medical records and the DST results for all patients diagnosed with and registered as having TB, from 31 March 2009 until 1 April 2010 in the north of Portugal, were reviewed.

Cases and suitable controls were identified by consulting the regional DST database. All patients resistant to one or more first-line anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin) were classified as cases. For each case we randomly identified two age group-matched patients (controls) showing susceptibility to all first-line drugs. All selected controls had already concluded the treatment. Age was categorized into five groups: 0-14 years, 15-24 years, 25-44 years, 45-64 years, and 65 years or older.

We reviewed medical records of all patients selected as cases and controls. Demographic characteristics and risk factor information were routinely obtained for each patient on admission to a Tuberculosis Unit. This information was collected using a structured questionnaire and stored in the National Tuberculosis Surveillance System (SVIG-TB). National guidelines determine that HIV testing should be offered to all patients unless a previous positive HIV test result has been recorded.

The variables under analysis included gender, place of birth (Portugal-born or foreign-born), employment situation (employed or unemployed), site of disease (pulmonary or extra-pulmonary), previous treatment (defined as treatment with anti-TB drugs for more than 1

---

month), presence of diabetes mellitus, HIV infection, alcohol abuse, intravenous drug use, abuse of other drugs, and smoking habits (current smoker).

This investigation was approved by the Regional Ethical Committee and the Northern Regional Coordination for NPT.

### **Statistical Analysis**

The measure of association between drug resistance and each potential risk factor was reported by odds ratio (OR) and the 95% confidence intervals (95% CI). Initially, each potential risk factor was evaluated using univariable conditional logistic regression models. Then, based on these results, a multivariable conditional logistic regression model was constructed including all factors with a  $p < 0.07$  in the univariable analysis. For the final model significant level was set at  $\alpha = 0.05$ .

Statistical analysis was performed using STATA (Statistics Data Analysis), version 9.

---

## RESULTS

During the study period, 886 patients were diagnosed with TB and treated in the Northern Region of Portugal. Mean patient age was 47.7 years (SD 18.2 years) and 71.8% (n=636) of the patients were male. Drug-resistant TB bacilli were found in 129 patients (14.6%). Resistance to isoniazid alone or in combination with other drugs was found in 42 patients (4.7%); resistance to streptomycin was seen in 95 patients (10.7%); resistance to rifampicin and ethambutol in two patients (0.2%) respectively. Results for pirazinamide susceptibility were not available. Ten of these patients were excluded because there was no clinical information available on SVIG-TB database.

We enrolled 119 patients with drug-resistant TB and 238 controls with drug-susceptible disease. The mean age of cases was 48.5 years (SD 17.3 years) and 65.5% (n= 78) were male. Resistance to one drug was found in 78 patients (65.5%); resistance to two or more drugs was seen in 31 patients (26.0%); MDR-TB was diagnosed in 10 patients (8.4%). One hundred and one patients (84.9%) had symptoms at the time of diagnosis. Sixteen patients (13.4%) were detected by risk groups screening activities and 2 patients (1.7%) by contact investigation.

In the control group, mean patient age was 48.2 years (SD 18.2 years) and 64.3% (n=153) were male.

Table 1 shows the results of univariable analysis of potential risk factors. The variables associated with drug-resistant TB were previous TB treatment, presence of diabetes mellitus, and intravenous drug use. Patients previously treated for TB now have significantly increased odds of drug-resistant TB compared to newly diagnosed patients (OR=2.52; 95% CI: 1.19-5.34; p=0.016). Diabetic patients were more likely to have drug-resistant TB than non-diabetic patients (OR=2.97; 95% CI: 1.28-6.89; p=0.011). Patients who used intravenous drugs have significantly higher odds of drug-resistant TB than those who did not use such drugs (OR=5.30; 95% CI: 1.42-19.70; p=0.013). A higher proportion of HIV-positive patients was evident among cases (13.7%) compared to the control group (10.7%). However, these values were not significantly different and HIV co-infection was not found to be a statistically significant risk factor for drug-resistant TB.

---

Multivariable analysis showed that the potential risk factors showing significant associations with drug-resistant TB in univariable analysis remained independently associated with drug-resistant TB. In the final multivariable model, previous TB treatment (adjusted OR: 2.48; 95% CI: 1.12-5.49), presence of diabetes mellitus (adjusted OR: 3.54; 95% CI: 1.45-8.66), and use of intravenous drugs (adjusted OR: 4.77; 95% CI: 1.24-18.32) were all significant risk factors for drug-resistant TB.

---

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, the present case-control study is the first investigation of risk factors for drug-resistant TB in the Northern Region of Portugal. We included in our study all drug-resistant TB cases reported in the Northern Region of Portugal during one year. Controls were matched with cases by age group and were randomly selected. The factors independently associated with drug-resistant TB were presence of diabetes mellitus, intravenous drug use, and previous TB treatment.

A link between diabetes mellitus and TB has been recognized for centuries. There is growing evidence that diabetes mellitus is an important risk factor for TB<sup>[16-21]</sup> and might affect disease presentation and treatment response<sup>[18]</sup>. WHO estimates that diabetes contribute to about 8% of new cases annually<sup>[20]</sup>. Diabetes increase the risk of failure and death combined, death and relapse among patients with TB<sup>[20-21]</sup>.

The mechanism by which diabetes can cause development of drug-resistant TB is unclear. Possible malabsorption of anti-TB drugs among diabetic patients, thus reducing the treatment effect, has been suggested<sup>[16][18]</sup>. Just as tuberculosis drug treatment affects diabetes treatment, diabetes might alter the pharmacokinetics of antituberculosis drugs. Diabetes can cause changes in oral absorption, decreased protein binding of drugs and renal insufficiency or fatty liver with impaired drug clearance<sup>[18]</sup>. Uncontrolled diabetes mellitus can increased risk of drug toxicities. Hepatic toxicity due to anti-TB drugs may also be increased in diabetic patients and potentially increased the risk of adverse treatments outcomes<sup>[19]</sup>. Other possible explanation is the association of the severity of disease in diabetic patients to an atypical radiographic pattern leading to late diagnosis and faster progression of disease<sup>[18]</sup>. This delay in diagnosis can give a higher chance to develop a random mutation in the bacterial genome conducting to drug resistant TB<sup>[17]</sup>. Learning lessons from the example of HIV associated TB, WHO prepared a “Collaborative Framework for Care and Control of TB and Diabetes”<sup>[20]</sup>. Screening will be central to the collaboration<sup>[20]</sup>. Initial screening is the least costly and the most manageable way to identify these diseases<sup>[20]</sup>.

Our results suggest that intravenous drug users are more likely to have drug-resistant TB than individuals who do not inject drugs. Intravenous drug use was also identified as a significant risk factor by other authors<sup>[12][22]</sup>. Possible explanations include late diagnosis,

---

poor compliance with treatment, and treatment default <sup>[9][23-24]</sup>. Compliance is known to be problematic in such groups <sup>[23-24]</sup>. Studies have demonstrated the deleterious effects of drug use on the immune system <sup>[24]</sup>. This fact, associated with the physiological effects of drug use and the risk behaviors of drug users may all contribute to development of poorer outcomes. Together, these physiological and epidemiologic factors may each contribute to observe that drug users are more likely to take longer to achieve negative culture <sup>[24]</sup>, drug resistance rises over time and the mortality risk is increased <sup>[24]</sup>. Another possible explanation for the association between intravenous drug use and drug resistant TB could be related to close contacts of drug users and transmission of resistant strains within this group <sup>[22][25]</sup>. As we do not have genotyping data available, we cannot exclude the existence of possible clusters. In our study only one patient was identified due to contact screening among intravenous drug users.

Previous TB treatment, a well-known risk factor for drug-resistant TB <sup>[7][10-11][14-15]</sup>, was also found to be significantly associated with drug resistance in the present study. A systematic review of studies performed in 12 European countries (Portugal was included) revealed that previous TB treatment was the strongest predictor of MDR-TB development <sup>[11]</sup>. Although drug-resistant TB can be transmitted between individuals (primary resistance), most cases arise after inadequate treatment allowing a drug-resistant strain to become dominant <sup>[10]</sup>. The use of directly observed therapy (DOT) is highly recommended to promote treatment adherence <sup>[23]</sup>. A recent study suggested that resistance is less likely to develop or to be transmitted when TB patients are under DOT <sup>[26]</sup>.

Although some studies found that patients with HIV co-infection were at a higher risk of drug-resistant TB <sup>[11-13][15]</sup>, we did not find a statistically significant association. This was unexpected, because the association of drug resistance with both intravenous drug use and the prevalence of HIV co-infection among drug users is likely. Lack of such an association could be caused by inadequate testing <sup>[2][16]</sup>, but in Portugal, in 2009, HIV testing was performed on 87% of all TB patients and HIV co-infection prevalence was 15% <sup>[4]</sup>. Another possible explanation could be related to the success of joint efforts of multiple local partners, namely drug users' support centres and street teams that care and support drug users in the community, in early identification, treatment and completion of treatment among drug users with TB <sup>[23]</sup> and HIV.

---

Considering the similar age distribution of cases and controls, we can assume that no relevant selection bias was likely to occur. We cannot exclude the occurrence of information bias and misclassification because data about co-morbidities, namely about diabetes, was based on patient information and was not laboratory confirmed. We must consider that TB patients could under report co-morbidities, but we have no reasons to believe that under reporting would be different among drug resistant and drug susceptible cases. Information about behavior factors was based on clinical judgment, which could originate both under and over reporting.

The association between diabetes and drug resistance could be explained by confounding factors, namely by obesity. We were not able to test the effect of obesity as a confounder because there was no information available on SVIG-TB to measure obesity.

---

## **CONCLUSION**

The present findings indicate that risk factors for drug-resistant TB are the presence of diabetes mellitus, previous TB treatment, and intravenous drug use. Knowledge of which factors confer risk permits identification of patients with a predisposition to development of drug resistance, thus allowing efficacious treatment regimens to be implemented. The fact that diabetes mellitus is a risk factor for drug-resistant TB development represents an enormous threat to TB control. This association should be further explored to effectively co-manage the two diseases. Identifying clinical predictors of drug resistance can allow risk patient identification and subsequent reinforcement of treatment supervision and infection control measures.

---

## REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). The global plan to Stop TB 2011-2015. 2010.
2. World Health Organization (WHO). Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)-2010. Global Report on Surveillance and Response.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/ World Health Organization Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>; [accessed 2.8.2011]
4. Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Ponto de situação epidemiológica e de desempenho. Ano 2011. Divisão de Doenças Transmissíveis.
5. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 Principais resultados. Available at: <http://www.ine.pt>; [accessed 29.07.2011]
6. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Perfil de susceptibilidade aos antibióticos de estirpe *Mycobacterium Tuberculosis* – Sistema de notificação laboratorial 2009. Ano 2010; Administração Regional de Saúde do Norte.
7. Yang X, Li Y, Wen X, *et al.* Risk factors for drug resistance in pulmonary tuberculosis inpatients. JEBM 3 (2010):162-167.
8. Caminero J A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14(4):382-390.
9. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2002; 20(36): 66-77.

- 
10. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Péres J L, *et al.* Risk factors for multidrug – resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 325-330.
  11. Faustini A, Hall A J, Perucci C A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158-163.
  12. Casal M, Vaquero M, Rinder H *et al.* A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: Risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist* 2005; 11 (1): 62-67.
  13. Kliiman K, Altraja A. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 2009; 150: 766-775.
  14. Lomtadze N, Aspindzelasvili R, Janjgava M *et al.* Prevalence and Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis in Republica of Georgia: A Population Based Study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(1): 68-73.
  15. Vilarça A, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente – Epidemiologia e factores preditivos. *Rev Port Pneumol* 2008; XIV (6): 829-842.
  16. Bashar M, Alcabes P, Rom W *et al.* Increased Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001; 120: 1514-1519.
  17. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan E *et al.* The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *CID* 2007;45: 428-435.
  18. Dooley K, Chaisson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:737-746.

- 
19. Harries A, Lin Y, Satyanarayana S *et al.* The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(11):1436-1444.
  20. Maurice J. WHO framework target tuberculosis-diabetes link. *The Lancet* 2011.vol 378.
  21. Baker M, Harries A, Jeon C *et al.* The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine* 2011; 9:81.
  22. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N *et al.* High Prevalence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis* 2008; 12(6): 635-644.
  23. Duarte R, Santos A, Mota M *et al.* Involving community partners in the management of tuberculosis among drug users. *Public Health* 2011; 125: 60-62.
  24. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and Drug Use: Review and Updat. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1): 72-82.
  25. Hannan M, Peres H, Maltez F *et al.* Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon Hospital. *Journal of Hospital Infection* 2001; 47: 91-97.
  26. Moonan P, Quituga T, Pogoda J *et al.* Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health* 2011; 11:19.

Table 1- Predictors for drug resistant TB among 357 tuberculosis patients

Variables	Cases n (%) (N=119)	Controls n (%) (N=238)	<i>P value</i>	Unadjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
<u>Gender</u>					
Male	78 (65.5)	153 (64.3)		Reference	
Female	41 (34.5)	85 (35.7)	0.803	0.94 (0.58-1.53)	
<u>Country of origin</u>					
Portugal	114 (95.8)	232 (97.5)		Reference	
Foreign- born	5 (4.2)	6 (2.5)	0.399	1.67 (0.51-5.46)	
<u>Employment situation</u>					
Employed	53 (48.2)	103 (45.0)		Reference	
Unemployed	57 (51.8)	126 (55.0)	0.752	0.92 (0.54-1.56)	
<u>Site of disease</u>					
Pulmonary	104 (87.4)	207 (87.0)		Reference	
Extra- pulmonary	15 (12.6)	31 (13.0)	0.913	0.96 (0.51-1.84)	
<u>Previous treatment</u>					
No	98 (85.2)	222 (93.3)		Reference	
Yes	17 (14.8)	16 (6.7)	0.016	2.52 (1.19-5.34)	2.48 (1.12-5.49)
<u>Co morbidities</u>					
<b>Diabetes</b>					
No	105 (88.2)	228 (95.8)		Reference	
Yes	14 (11.8)	10 (4.2)	0.011	2.97 (1.28-6.89)	3.54 (1.45-8.66)
<b>HIV Infection</b>					
No	88 (86.3)	183 (89.3)		Reference	
Yes	14 (13.7)	22 (10.7)	0.359	1.48 (0.64-3.39)	
<u>Behaviour Factors</u>					
<b>Alcohol abuse</b>					
No	100(84.0)	200 (84.7)		Reference	
Yes	19 (16.0)	36 (15.3)	0.875	1.05 (0.57-1.95)	
<b>Intravenous Drugs</b>					
No	106(89.8)	227 (95.8)		Reference	
Yes	12 (10.2)	10 (4.2)	0.013	5.30 (1.42-19.70)	4.77(1.24-18.32)
<b>Other Drugs Abuse</b>					
No	111 (93.3)	223 (94.1)		Reference	
yes	8 (6,7)	14 (5.9)	0.715	1.22 (0.42-3.52)	
<b>Current smoker</b>					
No	118 (99.2)	232 (97.5)		Reference	
Yes	1 (0.8)	6 (2.5)	0.273	0.29 (0.03-2.65)	

---

## **CAPÍTULO 3 – DISCUSSÃO**

---

---

## DISCUSSÃO

A prevenção da resistência aos antibacilares de primeira linha constitui, a nível mundial, uma das principais medidas para o controlo da tuberculose <sup>[18]</sup>.

No triénio 2008-2010, a Administração Regional de Saúde do Norte registou 14,1% de casos com resistência a pelo menos um dos quatro antibacilares de primeira linha na região <sup>[43]</sup>. Tratou-se de uma proporção ligeiramente superior à registada a nível nacional em 2009 (13,8%) o que traduz que a resistência aos antibacilares constitui uma ameaça ao controlo da tuberculose na região Norte de Portugal.

A presente investigação foi desenvolvida com o objectivo de identificar os factores de risco para a ocorrência de resistência aos antibacilares na região Norte de Portugal. Este estudo caso-controlo, o primeiro nesta região, envolveu todos os casos (119 indivíduos) com qualquer tipo de resistências aos antibacilares que foram notificados desde 31 de Março de 2009 até 1 de Abril de 2010. Todos os casos foram emparelhados com dois controlos (seleccionados aleatoriamente) segundo a faixa etária. Os controlos seleccionados terminaram o tratamento durante o período em estudo demonstrando-se sempre sensíveis a todos os antibacilares.

A investigação demonstrou que neste período, foram notificados 14,8% de indivíduos com resistências aos antibacilares de primeira linha. Tratou-se de uma percentagem mais elevada do que a registada na mesma região durante triénio 2008-2010.

Os resultados do estudo sugeriram serem factores de risco independentes para resistência a antibacilares, a utilização de drogas endovenosas (OR ajustado: 4.77, 95% IC: 1.24-18.32), a presença de diabetes mellitus (OR ajustado: 3.54, 95% IC: 1.45-8.66) e história de tratamento anterior à tuberculose (OR ajustado: 2.48, 95% IC: 1.12-5.49).

A associação entre a resistência aos antibacilares e a utilização de drogas endovenosas é consistente com estudos anteriores <sup>[34,36]</sup>. Esta associação poderá estar relacionada com a transmissão de estirpes resistentes devido a contactos próximos (“clusters”) <sup>[36]</sup>. Esta transmissão acontece devido à associação de outros factores epidemiológicos que estão muito relacionados com os utilizadores de drogas endovenosas: detenção em ambiente prisional, residência comunitária ou sem abrigo <sup>[44]</sup>. Os longos períodos de contacto entre os

---

utilizadores de drogas poderão contribuir para o aumento da transmissão da estirpe resistente entre estes <sup>[44]</sup>. Dado que em Portugal é apenas efectuada a genotipagem dos casos de multirresistência, não nos foi possível verificar a concordância entre as estirpes nestes indivíduos. No entanto, neste estudo apenas um caso de resistência a antibacilares foi detectado em actividades de rastreio de contactos entre os utilizadores de drogas. Outra possível explicação está relacionada com factores comportamentais que conduzem ao atraso no diagnóstico da tuberculose e à má adesão ao regime terapêutico entre estes indivíduos. A utilização de drogas endovenosas constitui um factor preditor para a não adesão ao tratamento <sup>[36,45]</sup>. A adesão ao regime terapêutico é crucial para o sucesso terapêutico, para o controlo da tuberculose e para a prevenção de novos casos na comunidade <sup>[45]</sup>. Desta forma, a associação dos factores comportamentais com os factores epidemiológicos poderão contribuir para o desenvolvimento de resistências aos antibacilares nos indivíduos utilizadores de drogas endovenosas <sup>[44]</sup>.

Os resultados do estudo sugeriram que os doentes com diabetes tiveram um risco 3,54 vezes superior de desenvolver resistência aos antibacilares quando comparados com os não diabéticos. Este resultado é consistente com estudos anteriores <sup>[46-47]</sup>. A diabetes triplica o risco do desenvolvimento de tuberculose contribuindo anualmente para o aparecimento de um número significativo de novos casos <sup>[48]</sup>. A OMS estima que até 2030 o número de diabéticos triplique devido à mudança do padrão alimentar, dos estilos de vida e à obesidade. Este aumento será mais significativo nos países em desenvolvimento onde a carga global de tuberculose é também mais elevada. Desta forma, é expectável que 80% dos diabéticos se localizem nestes países, pelo que a diabetes representa a nova ameaça para o controlo da tuberculose <sup>[48]</sup>.

A base biológica para a associação das duas doenças não está ainda completamente compreendida <sup>[49]</sup>. No entanto, existem estudos que sugerem que a diabetes deprime o sistema imunitário, o que facilita a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e a sua progressão para doença activa <sup>[39-40]</sup>. Apesar do mecanismo do desenvolvimento de resistências nos doentes diabéticos ainda não ser totalmente compreendido, os diferentes estudos apontam que o padrão radiológico atípico apresentado pelos doentes diabéticos poderá provocar um atraso no diagnóstico da doença <sup>[4,40]</sup>. Este atraso pode levar a uma rápida progressão da doença aumentando também a probabilidade de ocorrência de resistências <sup>[47]</sup>.

---

Outra possível explicação está associada à má absorção medicamentosa por parte dos doentes diabéticos, o que reduz a eficácia do tratamento, conduzindo ao desenvolvimento de resistências <sup>[40]</sup>. A diabetes altera a farmacocinética dos antibacilares o que provoca baixas concentrações da medicação no organismo conduzindo ao insucesso terapêutico ou resistência aos antibacilares <sup>[40]</sup>. Em consequência, os doentes diabéticos necessitam de mais tempo para atingirem baciloscopias negativas, aumentando assim a probabilidade de ocorrência de resistência aos antibacilares <sup>[4]</sup>. Seguindo o exemplo da estratégia adoptada para o controlo da pandemia TB/VIH, a OMS preconiza o rastreio das duas doenças nos doentes portadores destas patologias. Esta será a forma mais eficaz de travar uma futura pandemia <sup>[4,48]</sup>. Em todo o caso, é necessário desenvolver futuras investigações com o objectivo de identificar o mecanismo responsável pela resistência aos antibacilares em doentes diabéticos.

Neste estudo, os doentes que tiveram tratamento anterior à tuberculose apresentaram um risco 2,48 vezes superior para o desenvolvimento de resistências aos antibacilares do que os novos casos de tuberculose. Este é um factor de risco bem conhecido para a resistência aos antibacilares e encontra-se documentado pela OMS <sup>[14]</sup>. A prevalência da resistência entre os doentes com tratamento anterior é significativamente maior do que a observada nos casos novos de tuberculose <sup>[12,17]</sup>. Apesar de ser possível a ocorrência da resistência primária, a resistência aos antibacilares está muito relacionada com a prescrição de esquemas terapêuticos inadequados bem como com a má adesão ao regime terapêutico <sup>[29,38]</sup>. Desta forma, esquemas terapêuticos padronizados e a adopção da TOD são cruciais para a prevenção da resistência aos antibacilares <sup>[50]</sup>.

Na região Norte de Portugal, a co-infecção por vírus da imunodeficiência humana demonstrou não ser factor de risco para a resistência aos antibacilares (OR 1.48 95% IC: 0.64-3.39). Embora a associação entre a co-infecção por vírus da imunodeficiência humana e a resistência aos antibacilares provoque controvérsia entre os autores, este resultado é contudo consistente com estudos anteriores <sup>[30,42]</sup>. Uma das possíveis explicações para este resultado poderá estar associada ao rastreio preconizada a nível nacional aos doentes portadores das duas patologias. Em 2009, 87% dos doentes com tuberculose foram rastreados, minimizando assim o atraso no diagnóstico das doenças o que limita a ocorrência de resistências aos antibacilares.

---

## **CAPÍTULO 4 – CONCLUSÕES**

---

---

## CONCLUSÕES

- Entre 31 de Março de 2009 até 1 de Abril de 2010 foram notificados 14,8% de indivíduos com qualquer tipo de resistência aos antibacilares de primeira linha na região Norte de Portugal. Tratou-se de uma proporção mais elevada do que a registada quer nível nacional (13,8%) quer a nível europeu (14,6%) no ano de 2009.
- A investigação demonstrou ser factor de risco independente para a resistência aos antibacilares a utilização de drogas endovenosas.
- Os resultados da investigação sugerem que a diabetes é um factor de risco independente para a resistência aos antibacilares de primeira linha. No entanto, são necessários mais trabalhos de investigação para compreender o mecanismo que conduz os doentes diabéticos ao desenvolvimento de resistências aos antibacilares.
- O estudo demonstrou que os indivíduos com história de tratamento anterior têm risco acrescido de resistência aos antibacilares de primeira linha.

A identificação dos factores de risco para a resistência aos antibacilares constitui uma importante ferramenta para a identificação precoce dos casos de resistência bem como à supervisão de forma mais intensa dos indivíduos em risco, contribuindo desta forma para o controlo da tuberculose.

---

## **CAPÍTULO 5 – BIBLIOGRAFIA**

---

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva: WHO, 2011.
2. Direcção – Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT). Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho. Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose. Lisboa: DGS, 2011.
3. Betts R, Chapmar S, Penn R. A practical approach to infectious disease. Philadelphia, USA 2003: 341-362.
4. Harries A, Lin Y, Satyanarayana S, *et al.* The looming epidemic of diabetes associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15(11): 1436-1444.
5. World Health Organization. The global plan to stop TB, 2006-2015. Geneva, WHO, 2006.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: ECDC, 2011.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis Surveillance in 2008. Stockholm : ECDC, 2010.
8. Harries AD. 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.
9. Briz T, Nunes C, Alves J, *et al.* O controlo da tuberculose em Portugal: uma apreciação crítica epidemiológica global. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2009; 27(1): 19-54.
10. Lawn S, Zumla A. Tuberculosis- Seminar. *The Lancet.* 2011; 378:57-72.
11. Davies P. Multi-drug Resistant Tuberculosis. *Priory online medical journal* 1999. Disponível em: <http://priory.com/cm01/TBMultid.htm> [acedido 2.11.2011]

- 
12. Chiang C-Y, Centis R, Migliori GB. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future. *Respirology* 2010; 15: 413-432.
  13. Constant C, Ferreira P, Valadas E, *et al.* Tuberculose Multirresistente. *Acta Médica Portuguesa* 2004; 17:157-166.
  14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: WHO, 2008.
  15. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002; suppl 36: 66-77.
  16. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, *et al.* Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol* 2010; 16(4):559-572.
  17. Direcção Geral de Saúde. Tratamento da Tuberculose: Linhas Orientadoras para programas nacionais. Lisboa: DGS, 2006.
  18. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)-2010. Global Report on Surveillance and Response. Geneva: WHO, 2010.
  19. Caminero J. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(4): 382-390.
  20. Vilariça A, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - Epidemiologia e factores preditivos. *Rev Port Pneumol* 2008; XIV(6): 829-842.
  21. Antunes ML, Aleixo-Dias J, Antunes AF, *et al.* Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(3): 223-231.
  22. Furtado C, Brum L. Vigilância laboratorial de resistência aos antibacilares em Portugal em 2000. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(4): 279-291.
  23. Direcção-Geral da Saude. Resistência aos antibióticos em Tuberculose. Circular Normativa n<sup>o</sup>9/DT de 29/05/2000. Lisboa : DGS, 2000.

- 
24. Direcção- Geral da Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB). Substituição da aplicação informática e suporte do registo clínico dos casos. Circular Normativa nº6/DT, 13/03/2001. Lisboa: DGS, 2001.
  25. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose. Perfil de susceptibilidade aos antibióticos de estirpe *Mycobacterium Tuberculosis* - Sistema de notificação laboratorial 2009. Administração Regional de Saúde do Norte, 2010.
  26. Direcção - Geral da Saúde. Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. Circular Normativa nº12/DSCS/PNT de 17/07/2008. Lisboa : DGS, 2008.
  27. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Centro de referencia regional para a tuberculose multirresistente. Administração Regional de Saúde do Norte, 2009.
  28. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis- 4th ed. Geneve : WHO, 2009.
  29. Faustini A, Hall A, Perucci C. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158-163.
  30. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez J, *et al.* Risk Factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 325-330.
  31. Lomtadze N, Aspindzelashvili R, Janjgava M, *et al.* Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Republic of Georgia: a population based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1): 68-73.
  32. Direcção- Geral da Saúde. As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. Lisboa : DGS, 2011.
  33. Munro S, Lewin S, Smith H, *et al.* Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PloS Med* 2007; 4(7): e238.
  34. Casal M, Vaquero M, Rinder H, *et al.* A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: Risk factors in four European Countries. *Microb Drug Resist* 2005; 11(1): 62-67.
  35. Kiliman K, Altraja A. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ann Inter Med* 2009; 150: 766-775.

- 
36. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, *et al.* High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis* 2008; 12(6): 635-644.
37. Toungousova O, Caugant D, Sandven P, *et al.* Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(5): 406-414.
38. Suchindran S, Brouwer E, Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic Review. *PLoS ONE* 2009; 4(5):e5561.
39. Restrepo B, Camerlin A, Rahbar M, *et al.* Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bulletin of the World Health Organization* 2011; 89: 352-359.
40. Dooley K, Chaisson R. Tuberculosis and diabetes mellitus: converge of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 737-746.
41. Kim H-R, Hwang S, Kim E-C, *et al.* Risk factors for multidrug-resistant bacterial infection among patients with tuberculosis. *Journal of hospital infection* 2011; 77: 134-137.
42. Espinal M, Laserson K, Camacho M, *et al.* Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(11): 887-893.
43. Administração Regional de Saúde do Norte, I.P. A Tuberculose na Região de Saúde do Norte 2000-2010. Porto : ARSN, 2011.
44. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and Drug Use: Review and Update. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1): 72-82.
45. Duarte R, Santos A, Mota M, *et al.* Involving community partners in the management of tuberculosis among drug users. *Public Health* 2011; 125: 60-62.
46. Bashir M, Alcázar P, Rom W, *et al.* Increased Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001; 120: 1514-1519.
47. Chang J, Dou H, Yen C, *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Assoc* 2011; 110(6): 372-381.
-

- 
48. World Health Organization. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva : WHO, 2011.
49. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan E, *et al.* The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *CID* 2007; 45: 428-435.
50. Moonan P, Quitugua T, Pogoda J, *et al.* Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health*. 2011; 11:19.

---

**ANEXOS**

---

---

---

**ANEXO 1**

**Parecer da Comissão de Ética**



**ARS NORTE**  
Administração Regional  
de Saúde do Norte, I.P.

1/2

### **PARECER Nº 115/2011**

(sobre o estudo “Tuberculose - Factores de risco para resistência a antibióticos na Região Norte de Portugal”)

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) da Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN) iniciou o Processo nº 115.11CES, com base num pedido de parecer da investigadora, enviado por correio eletrónico e datado de 02/11/2011.

#### **A - RELATÓRIO**

**A.1.** Os documentos para apreciação são os seguintes: protocolo do estudo; declaração da orientadora científica do estudo e da coordenadora do Programa de Luta contra a Tuberculose da Região Norte (responsável pelo fornecimento dos dados); declaração da investigadora comprometendo-se a enviar a esta CES uma cópia do relatório final do estudo em formato digital; mensagens de correio eletrónico desta CES solicitando esclarecimentos sobre o projeto e respetivas respostas da investigadora;

#### **A.2.** Resumo do estudo

A investigadora, Marta Cristina Dias Gomes, enfermeira especialista em Saúde Pública, responsável pelo Serviço de Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho EPE, pretende realizar um estudo no âmbito de uma tese de mestrado em Saúde Pública da Faculdade Medicina da Universidade do Porto, sob a orientação da Professora Doutora Raquel Duarte Bessa de Melo.

O estudo tem como objetivo «*identificar os factores de risco para a ocorrência de qualquer resistência a antibióticos de primeira linha na Região Norte de Portugal*». Metodologicamente tratar-se-á de um «*estudo caso-controlo, com todos os casos de tuberculose com teste de susceptibilidade aos antibióticos de primeira linha registados entre 31 de Março de 2009 e 1 de Abril de 2010 em residentes na região de saúde do Norte de Portugal*», prevendo-se um total de 432 indivíduos a serem estudados. Para a identificação dos casos e dos controlos e para a recolha da informação dos factores de risco serão utilizadas bases de dados da ARSN e do Sistema de Vigilância para a Tuberculose. Os dados em questão não serão anonimizados na sua fonte por impossibilidade técnica, mas o seu fornecimento será feito exclusivamente à investigadora e será mediado pela coordenadora do Programa de Luta contra a Tuberculose da Região Norte. Para acesso aos dados, atendendo à inexecutabilidade da sua anonimização na fonte e à grandeza da série de indivíduos sob estudo, não foi prevista a solicitação do consentimento aos respetivos titulares. A análise estatística será a prevista para estudos de casos-controlo de identificação.

#### **B – IDENTIFICAÇÃO DAS QUESTÕES COM EVENTUAIS IMPLICAÇÕES ÉTICAS**

**B.1.** A pertinência e valor social e científico do estudo encontram-se plenamente justificados.

**B.2.** A metodologia proposta é claramente explícita e adequada à prossecução dos objetivos.

**B.3.** No recrutamento dos participantes considera-se que o pedido de consentimento informado, não sendo exequível, poderá ser dispensado dado o interesse público da investigação e sendo assegurada a jusante da investigadora toda a confidencialidade e privacidade devidas aos indivíduos.

Rua de Santa Catarina, 1288  
4000-447 Porto

Tel. 22 551 24 00  
Fax 22 550 98 15

arsn@arsnorte.min-saude.pt  
www.arsnorte.min-saude.pt



Ministério da Saúde



**ARS NORTE**

Administração Regional  
de Saúde do Norte, L.P.

2/2

### **C – CONCLUSÕES**

Face ao exposto, a CES delibera dar parecer favorável à autorização deste estudo.

A relatora, *Mónica Granja*

Aprovado em reunião do dia 18 de novembro de 2011, por unanimidade.

*Rosalvo Almeida*, Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da ARSN

Rua de Santa Catarina, 1288  
4000-447 Porto

Tel. 22 551 24 00  
Fax 22 550 98 15

arsn@arsnorte.min-saude.p  
www.arsnorte.min-saude.p

---

**ANEXO 2**

**Autorização para a realização da investigação**



**ARS NORTE**  
Administração Regional  
de Saúde do Norte, I.P.

DELIBERADO CONCORDAR  
27/12/2011

COMUNICAÇÃO  INFORMAÇÃO  PARECER  Nº 120 DATA: 18 nov '11

DE: Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte

PARA: Conselho Diretivo da ARS Norte

ASSUNTO: Parecer n.º 115/2011

Dr. Castanheira Nunes  
Presidente C. D.  
Dr. Ponciano Oliveira  
Vogal C. D.

Dr. Rui Carradas  
Vogal C. D.

ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO NORTE, I.P.  
EXARADO Nº AC TA Nº 11  
REUNIÃO DE 2011 12 27

Levo ao conhecimento desse Conselho o Parecer n.º 115/2011 (Sobre o estudo "Tuberculose - Factores de risco para resistência a antibióticos na Região Norte de Portugal"), aprovado na reunião do dia 18 de novembro, por unanimidade.

Informo que o mesmo foi já comunicado, por correio eletrónico, oficiosamente, com a indicação de que deve aguardar a decisão desse Conselho.

A Consideração Superior

  
Rosalvo Almeida  
Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da ARSN