

## Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio

Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge

Afrânio Lineu Kritski

O aumento global da incidência da tuberculose (TB), observada desde o início da década de 90 do século passado, alcançou seu pico em 2004 e foi seguido de uma queda lenta, associada à obtenção de cura de 85% dos casos notificados em países que adotaram a estratégia *directly observed treatment, short-course* (DOTS), proposta em 1993. Entretanto, os indicadores epidemiológicos foram diferentes em regiões onde é elevada a carga de HIV ou onde foram identificados focos de TB multirresistente (TB-MR) ou TB extensivamente resistente (TB-XDR).<sup>(1)</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no período entre 2000 e 2007, houve um aumento de 65% de casos de TB-MR. Em 2005, as taxas de TB-MR primária e adquirida foram, respectivamente, de 2,9% (variação: 2,2-3,6%) e de 15,3% (variação: 9,6-21,1%). Ocorreram cerca de 500.000 casos e, desses, apenas 30.000 (8,5%) foram diagnosticados, sendo que uma proporção menor deles teve acesso ao tratamento adequado.

Infelizmente, em razão da ausência de laboratórios capazes de realizar culturas e testes de sensibilidade de rotina, são escassos os dados sobre TB-MR/XDR no grupo de 22 países responsáveis por 80% da carga de TB no mundo, no qual o Brasil ocupa a 19ª colocação. Em uma recente revisão sistemática realizada em 32 estudos, não se observou uma associação entre a prevalência de TB-MR e o status de infecção por HIV.<sup>(2)</sup> Entretanto, na África do Sul, onde existe infraestrutura laboratorial, com elevada proporção de infecção por HIV na população geral (acima de 20%) e baixas proporções de cura no tratamento anti-TB, foi possível observar um aumento de TB-MR e inúmeros surtos de TB-XDR, principalmente em hospitais e em prisões que não adotavam medidas de controle de infecção por TB propostas desde 1999 pela OMS.<sup>(3)</sup> Em 2008, em uma análise de coorte realizada em 6 países que notificaram mais de 100 casos de TB-MR, a cura variou entre 20% e 80%,<sup>(4)</sup> e, em uma recente revisão sistemática e meta-análise, essa foi 62% (variação: 58-67%).<sup>(5)</sup>

A TB-MR está associada à elevada taxa de mortalidade, principalmente em crianças e indi-

víduos infectados por HIV. Além disso, relatos recentes têm demonstrado que, diferentemente do estabelecido desde a década de 50, algumas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes podem ser mais virulentas.<sup>(6)</sup> Por meio de modelos matemáticos, a queda na incidência de TB-MR ocorrerá apenas quando 75% dos casos de TB-MR forem detectados e 80% deles apresentem resultado favorável ao tratamento. Nesse cenário, para cumprir as metas do Plano Global OMS *Stop TB Partnership* para o controle da TB, proposto em 2006, com a perspectiva de erradicar a doença em 2050, passaram a receber elevada prioridade pela comunidade internacional as seguintes abordagens para o controle de TB-MR/XDR: a) acesso a um diagnóstico “rápido e efetivo”; b) desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doença ativa e infecção; e c) novas abordagens nas ações de controle de infecção em contatos institucionais e intradomiciliares. Indivíduos de maior risco de albergarem cepas de *M. tuberculosis* resistentes são os portadores de infecção por HIV ou de comorbidades, contatos de TB resistente, moradores de rua e pacientes atendidos em hospitais/emergências, delegacias ou prisões que não disponham de medidas efetivas de controle de infecção.

Para o diagnóstico de TB resistente, a OMS recomendou, em junho de 2008, o uso de testes moleculares e, em novembro de 2009, o uso de testes colorimétricos, mas enfatiza que, antes da incorporação de tais tecnologias na rotina clínica, é necessário que estudos de custo-efetividade e custo-benefício devam ser realizados e que o seu impacto no sistema de saúde em que será utilizado seja avaliado.<sup>(7)</sup> Como são escassos os estudos sobre a efetividade do tratamento da infecção latente por TB resistente, a abordagem dos contatos institucionais ou intradomiciliares de TB-MR não tem sido priorizada. Em um recente inquérito realizado em 25 países, 10 (40%) informaram a avaliação de contato de TB-MR em seus manuais de normas, e apenas 2 (8%) utilizavam medicamentos potencialmente ativos contra TB-MR.<sup>(8)</sup>

Com o aumento de TB-MR/XDR, a adoção do tratamento preventivo em indivíduos sob risco de albergarem tais cepas tornou-se estratégica, pois diminuirá a morbidade, a mortalidade e os custos ao sistema de saúde. A identificação recente de um novo medicamento eficaz no tratamento de TB-MR (diarilquinolina TMC207 e nitroimidazol PA-824) traz grandes perspectivas no controle de TB-MR/XDR.<sup>(9,10)</sup> No Brasil, em 2007, entre 9.048 pacientes sob risco de albergarem cepas de *M. tuberculosis* resistentes (em falência de esquema, em recidiva ou no retorno pós-abandono), testes de sensibilidade aos fármacos foram realizados apenas em 2.780 casos (30,7%). Foram notificados apenas 372 casos de TB-MR, sendo que 7,8% eram de casos infectados por HIV, e 14% deles evoluíram para o óbito.

Na análise dos dados preliminares obtidos no II Inquérito Nacional de Resistência aos fármacos anti-TB, realizado em 4.421 pacientes atendidos em 7 estados (Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Santa Catarina, Minas Gerais e São Paulo), observou-se uma taxa de resistência primária e adquirida à isoniazida de, respectivamente, 6,0% (variação: 5,2-6,8%) e 15,3% (variação: 12,6-18,0%). Para a rifampicina, essas taxas foram, respectivamente, de 1,5% (variação: 1,2-2,0%) e de 8,0% (variação: 6,1-10,4%). As taxas de TB-MR primária e adquirida foram, respectivamente, de 1,4% (variação: 1,0-1,8%) e 7,5% (variação: 5,7-9,9%).\* Comparando esses dados com aqueles relatados por Marques et al.<sup>(11)</sup> no estudo da resistência aos fármacos anti-TB, realizado em 783 amostras coletadas no estado do Mato Grosso do Sul durante 7 anos, e publicados no presente volume de nossa revista, observa-se uma menor proporção de resistência primária à isoniazida (taxa de 2,9%; variação: 2,3-3,5%) e uma similaridade em relação à proporção de multirresistência primária (1,6%). Entretanto, a multirresistência adquirida foi maior (20,3%), apesar de ter diminuído no decorrer do período do estudo (de 40% para 12%).

Pelo exposto, os níveis elevados de TB-MR adquirida descritos no estudo realizado no Mato Grosso do Sul, que abrangia toda a rede de saúde, e no II Inquérito Nacional de Resistência, indicam a necessidade de medidas urgentes nos programas de controle de tuberculose no Brasil que priorizem a detecção precoce da TB-MR, seja por meio de medidas efetivas de controle de infecção em hospitais/emergências e em prisões, seja pela implantação de testes fenotípicos ou

moleculares em laboratórios locais e de referência, assim como por meio de estudos de avaliação da eficácia e da efetividade de novos regimes terapêuticos para TB-MR ativa e latente.

Afrânio Lineu Kritski

Professor Associado de Clínica Médica e Coordenador do Programa Acadêmico de Tuberculose da Faculdade de Medicina e Complexo Hospitalar IDT-HUCFF, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil

## Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization, 2009 [cited 2010 Jan 01]. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html)
2. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*. 2009;4(5):e5561.
3. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, Vella V, Moll AP, Scott M, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):80-6.
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2008 [cited 2010 Jan 01]. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report [Adobe Acrobat document, 142p.]. Available from: [www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf)
5. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153-61.
6. Luciani F, Sisson SA, Jiang H, Francis AR, Tanaka MM. The epidemiological fitness cost of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(34):14711-5.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
8. Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):269-74.
9. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2397-405.
10. Dalcomi MP, Andrade MK, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(Suppl 1):34-42.
11. Marques M, Cunha EA, Ruffino-Netto A, Andrade, SM. Drug resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, 2000-2006. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):224-231.

\* Dados fornecidos pelo Dr. José Ueleres Braga (CRPHF-Fiocruz)