

Tuberculose Multirresistente em Adolescente sem Fatores de Risco

Multidrug-Resistant Tuberculosis in an Adolescent With No Risk Factors

Marta Alves¹, Susana Soares¹, Paula Mota², António Costa³, Ana Antunes^{4,5}, Raquel Duarte^{5,6,7}

1. Serviço de Pediatria, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

2. Serviço de Patologia Clínica, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

3. Serviço de Pneumologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

4. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

5. Centro de Referência Regional para a Tuberculose Multirresistente, Vila Nova de Gaia, Portugal

6. EpiUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

7. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:168-72

Resumo

A multirresistência, apesar de ser um fenómeno de baixa incidência em Portugal, ameaça os progressos realizados no controlo da tuberculose. Descreve-se o caso clínico de uma adolescente de 15 anos com tuberculose pulmonar multirresistente diagnosticada por teste molecular, posteriormente confirmada por testes fenotípicos. Sem história de exposição conhecida. Após identificação de estirpe multirresistente, iniciou terapêutica de acordo com teste de suscetibilidade aos antibióticos, com pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, etionamida e cicloserina, com conversão dos exames culturais às seis semanas de tratamento. Aos 6,5 meses de negatificação suspendeu amicacina, mantendo os restantes antibióticos. Concluiu tratamento com sucesso após 20 meses de terapêutica. O rastreio de contactos revelou-se inconclusivo. A multirresistência acresce dificuldades ao tratamento da tuberculose, nomeadamente na escolha do esquema terapêutico e na adesão ao mesmo e na adesão terapêutica. Para além de ser ilustrativo destas dificuldades, este caso demonstra a importância de centros com experiência no manuseio de uma situação clínica rara na adolescência, em Portugal.

Palavras-chave: Adolescente; Antituberculosos/uso terapêutico; Portugal; Tuberculose Pulmonar; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos

Abstract

Although its incidence in Portugal is low, multidrug resistance threatens progress made in tuberculosis control. We describe the case of a 15-year-old girl with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis diagnosed by molecular tests, subsequently confirmed by phenotypic tests. There was no known history of exposure to tuberculosis. Therapy was initiated with pyrazinamide, amikacin, moxifloxacin, ethionamide and cycloserine. After identification of a multi-resistant strain, therapy was initiated according to susceptibility testing to antituberculosis drugs, with pyrazinamide, amikacin, moxifloxacin, ethionamide and cycloserine, and culture tests were negative after six weeks of treatment. By 6.5 months of negative microbiologic exams, amikacin was suspended, maintaining the other antitubercular drugs. Treatment was successfully completed after 20 months of therapy. Tracing of contacts proved inconclusive. Multi-drug resistance complicates the treatment of tuberculosis, including the choice of treatment and adherence. As well as illustrating these difficulties, this case demonstrates the importance of centres with experience in handling a clinical condition that is rare in adolescents in Portugal.

Keywords: Adolescent; Antitubercular Agents/therapeutic use; Portugal; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Tuberculosis, Pulmonary

Introdução

A tuberculose (TB) permanece uma causa *major* de morbilidade e mortalidade a nível mundial. A emergência da tuberculose multirresistente (TBMR) é uma ameaça aos progressos realizados em termos do controlo desta doença. A TBMR define-se como uma forma da doença causada por estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* simultaneamente resistentes *in vitro* à isoniazida e rifampicina.

O tratamento da TBMR implica o uso de maior número de fármacos, com maior número de efeitos secundários possíveis, uma duração de tratamento mais prolongada, associando-se a custos mais elevados e possivelmente menor adesão ao tratamento, com riscos para a saúde pública.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2014, 3,3% dos novos casos de TB tenham sido de TBMR, não se tendo alterado significativamente a proporção de novos casos a nível global, sobretudo à custa dos países em vias de desenvolvimento.^{1,2}

Em Portugal, a TB tem vindo a diminuir, encontrando-se em 2014 com uma taxa de incidência de 20 casos por 100 000 habitantes, permitindo a sua definição como país de baixa incidência.^{3,4} No entanto, a distribuição da doença é assimétrica, mantendo-se uma incidência intermédia (> 20 casos/100 000 e < 50 casos/100 000 habitantes) no Porto, em Lisboa, Setúbal e no Algarve.⁴ A TBMR manteve-se estável, com 22 casos em 2012, 17 em 2013 e 23 em 2014 (representando 1% do total de casos de TB notificados).^{3,4} Não existem dados nacionais publicados sobre a incidência da TBMR em crianças em Portugal, dado tratar-se de uma situação muito rara.

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, de 15 anos de idade, caucasiana, sem antecedentes patológicos relevantes, observada por tosse produtiva com oito dias de evolução, associada a toracalgia direita, com características pleuríticas. A paciente referia anorexia com um mês de evolução e perda ponderal aproximada de quatro quilogramas neste período. Negava febre, hipersudorese noturna ou astenia. Não tinha história de viagens recentes e negava hábitos tabágicos, etílicos, consumo de drogas ou comportamentos sexuais de risco. Do calendário vacinal constava a vacina BCG ao nascimento. Não tinha realizado qualquer prova tuberculínica prévia. Residia em meio rural, no seio de uma família de baixo índice socioeconómico, com o pai (65 anos) e a mãe (55 anos), saudáveis, ambos agricultores. Tinha nove irmãos da linha paterna, não conviventes.

Encontrava-se eupneica, apirética e normotensa. Apresentava um índice de massa corporal de 17,3 kg/m². Não apresentava alterações na auscultação pulmonar, adenomegalias ou organomegalias palpáveis. O restante exame era normal.

O radiograma torácico mostrava uma área hipotransparente com broncograma aéreo projetada no terço superior do hemicampo pulmonar direito, em topografia paramediastínica, com imagem hipertransparente na sua vertente superior e vários micronódulos adjacentes (Fig. 1).

A tomografia computadorizada (TC) torácica mostrava consolidação do parênquima pulmonar do lobo superior direito (LSD), com duas imagens cavitadas (22 e 11 mm de maior diâmetro), coexistindo outros focos de densificação do parênquima no LSD, micronódulos centrilobulares e áreas com padrão "tree in bud". Estavam ausentes adenopatias nas cadeias mediastínicas, axilares e nos hilos pulmonares (Fig. 2).

A avaliação laboratorial revelou hemograma sem anemia, 10 900 leucócitos / μ L (71% neutrófilos, 20% linfó-



Figura 1. Radiograma torácico da doente no momento do diagnóstico.



Figura 2. Tomografia computadorizada torácica no momento do diagnóstico.

citos), função hepática, renal, ionograma e estudo da coagulação sem alterações. Apresentava parâmetros inflamatórios elevados (proteína C reativa 65 mg/L, velocidade de sedimentação 76 mm/s). O teste tuberculínico foi positivo (induração de 15 mm).

A doente foi internada em quarto individual com pressão negativa, adotando-se medidas de isolamento respiratório e iniciou colheita de expetoração para estudo micobacteriológico.

O exame direto da expetoração identificou bacilos álcool-ácido resistentes. Ao terceiro dia de internamento iniciou tratamento antibacilar empírico quádruplo (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol), ao qual se adicionou piridoxina para prevenção do desenvolvimento de neuropatia periférica.

Uma vez que a doente residia num concelho do distrito do Porto, com uma incidência de TBMR reportada pelo Sistema de Vigilância de Tuberculose (SVIG-TB) superior à média da região norte e nacional, procedeu-se à realização

de teste molecular de deteção de resistência à rifampicina (ensaio Xpert MTB/RIF), que foi positivo, detetando *M. tuberculosis* e o gene associado a resistência *rpoB*.

Após obtenção deste resultado, realizou-se teste molecular de deteção de resistência à isoniazida, o qual foi positivo, confirmando tratar-se de uma TBMR. Ao sétimo dia de internamento e após contacto com o Centro de Referência Regional para a TBMR (CRRTBMR), foi suspensa a isoniazida, a rifampicina e o etambutol e iniciou terapêutica antibacilar com pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, etionamida e cicloserina, em regime de internamento.

As culturas em meio *Loewenstein-Jensen* e meio líquido confirmaram o crescimento de *M. tuberculosis* resistente à rifampicina e isoniazida. As culturas foram enviadas para teste de susceptibilidade aos antibacilares (TSA) de primeira e segunda linha para o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). O TSA de primeira linha mostrou resistência à isoniazida, rifampicina e estreptomina e sensibilidade à pirazinamida e etambutol. O TSA aos antibacilares de segunda linha mostrou sensibilidade à amicacina, capreomicina, ofloxacina, etionamida, ácido para-aminosalicílico (PAS), cicloserina e linezolid.

Durante o internamento a doente não apresentou sinais ou sintomas de toxicidade medicamentosa. O estudo analítico (com função renal, hepática e tiroideia) realizado após dois meses de tratamento era normal. Os marcadores víricos para vírus de imunodeficiência humana (VIH), hepatite B e C foram negativos. Os rastreios vestibular e auditivo de base da doente foram normais, mantendo-se sem evidência de ototoxicidade em reavaliações trimestrais, enquanto realizou este fármaco. Repetiu colheitas de expectoração quinzenalmente, tendo apresentado três amostras negativas ao exame direto após um mês e meio de terapêutica, possibilitando a alta hospitalar. A doente manteve terapêutica diária com os cinco antibacilares, em regime de toma observada diretamente (TOD) com a vigilância do Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) da área de residência, sob a orientação do CRRTBMR. Inicialmente a medicação foi administrada por profissional de enfermagem, no domicílio da doente, e posteriormente realizou TOD na escola que frequentava.

Aos oito meses de tratamento e 6,5 meses de baciloscopias negativas, suspendeu amicacina e aos 15 meses de tratamento suspendeu a pirazinamida.

Durante todo o tratamento foi efetuado controlo bacteriológico mensal, com exames micobacteriológicos persistentemente negativos. Manteve um controlo analítico sem alterações, e não apresentou lesões de novo no controlo imagiológico. Foi realizada TC torácica após 16 meses de tratamento, sem evidência de doença ativa, mostrando estrias fibroretráteis.

No decorrer do tratamento não se verificou o recrudescimento dos sintomas respiratórios. No ambulatório referiu efeitos secundários relacionados com a medicação, nomeadamente náusea, vómitos pós-prandiais e anorexia, os quais cederam com a instituição de tratamento sintomático.

Após 20 meses de tratamento e 18 meses de negatificação terminou o tratamento com sucesso. Mantém-se clinicamente bem 18 meses após o término do tratamento.

Dos contactos identificados pela saúde pública, nenhum apresentava doença ativa ou infeção latente por *M. tuberculosis*. Não se identificou nenhuma relação entre este caso e outros casos de TBMR da mesma região.

Discussão

Apesar do nível de multirresistência não ser elevado em Portugal, a TBMR não se restringe a fatores de risco ou faixas etárias.⁵ Contudo esta forma de infeção é rara na infância e adolescência.

Os adolescentes são considerados um grupo etário particularmente vulnerável à tuberculose, devido a alterações hormonais e do metabolismo proteico e do cálcio inerentes a este período de crescimento rápido.^{6,7}

Na adolescência, a TB assemelha-se mais frequentemente às formas do adulto, com apresentação sintomática, achados radiológicos do tipo infiltrado ou cavitação e baciloscopias positivas, como se verificou neste caso.^{7,8} O facto de serem frequentemente bacilíferos, facilita o diagnóstico, porém acarreta maior preocupação em termos do controlo da infeção.⁶⁻⁸

Embora a doente não tivesse qualquer contacto conhecido com TBMR, residia numa área geográfica com uma elevada incidência de multirresistência, constituindo indicação para a sua deteção precoce,^{6,9,10} justificando o uso da biologia molecular. Assim foi possível diminuir o período de infecciosidade e a transmissão de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes na comunidade e minimizar a aquisição de maior nível de resistências resultante de exposição indevida a monoterapia.⁹ O ensaio MTB/RIF deteta simultaneamente *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina através de um processo de reação em cadeia de polimerase (PCR) e RT-PCR (transcriptase reversa-PCR) em tempo real. Na deteção de resistência à rifampicina apresenta elevada sensibilidade (95%), com valor preditivo negativo elevado (> 98%) em cenários de baixa ou elevada incidência de resistência à rifampicina. Apresenta especificidade de 98%, com valor preditivo positivo (VPP) superior a 90% em cenários de elevada incidência de resistência. Em cenários de baixa incidência, o VPP é adversamente afetado, podendo ser melho-

rado por uma seleção criteriosa dos doentes a testar.¹¹ Apesar da experiência com antibacilares de segunda linha em crianças ser limitada, estes fármacos parecem ser eficazes e razoavelmente bem tolerados.^{6,7,12} A frequência dos efeitos colaterais nos adolescentes é mais parecida com a das crianças (0,3-1,3%) do que com a dos adultos (2-3%).⁷ Esta faixa etária apresenta risco de consumo de álcool, drogas e outros medicamentos com metabolização hepática, pelo que a anamnese durante as consultas de seguimento deve inquirir ativamente sobre consumos. A pirazinamida pode causar hepatotoxicidade. No entanto, com o seu uso nas doses recomendadas (30-40 mg/kg/dia), a incidência de hepatite medicamentosa é menor nas crianças do que nos adultos.¹³ Relativamente aos aminoglicosídeos, o fármaco de eleição na pediatria é a amicacina, que foi o fármaco utilizado neste caso, não apresentando resistência cruzada com a estreptomina e permitindo a monitorização dos níveis plasmáticos.¹² Como efeitos adversos, a amicacina pode causar nefrotoxicidade, dor no local de administração, alterações eletrolíticas ou ototoxicidade. Estudos recentes demonstraram que as concentrações em pico e em vale não são preditoras de ototoxicidade, sendo antes a área sob a curva (concentração em função do tempo) e os dias cumulativos de tratamento, os preditores primários de ototoxicidade.¹⁴ As fluoroquinolonas podem ter efeitos adversos gastrointestinais e, muito raramente, músculo-esqueléticos. Este grupo de fármacos foi utilizado por longos períodos em crianças com TBMR sem efeitos adversos significativos,¹² sendo a levofloxacina e a moxifloxacina as que exibem maior atividade bactericida.¹² A cicloserina e a etionamida apresentam neurotoxicidade, recomendando-se a utilização de piridoxina para prevenção de neuropatia periférica, como foi feito no caso descrito.¹⁵ Nos adolescentes os efeitos colaterais do foro gastrointestinal são os mais comuns,⁷ como aconteceu neste caso, com o aparecimento de sintomas gastrointestinais durante o tratamento ambulatorio, os quais puderam ser tratados com medicação sintomática. Na abordagem inicial o internamento foi útil para efetuar colheitas de expectoração e necessário para isolamento até se confirmar a conversão, visto a doente ser bacilífera.^{6,12} Após a alta hospitalar, foi efetuado TOD, como é recomendado a todos os doentes com TBMR. A atividade escolar foi retomada logo que possível após a alta hospitalar, mantendo TOD.^{6,12} Estas medidas visaram a melhoria da adesão à terapêutica. É fundamental assegurar o cumprimento do tratamento e evitar a disseminação destas estirpes na comunidade. Os adolescentes atravessam mudanças comportamentais e emocionais que podem dificultar a adesão tera-

pêutica.⁶⁻⁸ O tratamento eficaz e precoce dos efeitos colaterais medicamentosos e o envolvimento da escola na TOD (e também numa perspetiva de educação para a saúde), foram medidas utilizadas, com bons resultados. O sucesso deste caso, expresso numa boa evolução clínica, radicou num conjunto de fatores, dos quais se destacam a deteção precoce da multirresistência, com instituição de terapêutica adequada e uma gestão eficaz do caso sob a orientação do CRRTBMR.

O CRRTBMR local (ativo desde 2009), ao qual o caso foi notificado, como é procedimento habitual, discutiu connosco a terapêutica, a decisão de internamento e o seguimento. Foi igualmente responsável pela escolha do esquema terapêutico, pela aquisição dos fármacos de segunda linha e sua disponibilização à instituição onde o doente foi tratado, até à cura. Os doentes com TBMR são observados periodicamente no centro de referência, com o intuito de avaliar a progressão da doença e a ocorrência de efeitos adversos, articulando com os outros clínicos envolvidos. O CRRTBMR teve ainda como atividade o delineamento com a equipa de saúde pública, da estratégia para rastreio de contactos e a decisão relativamente ao resultado dos rastreios.¹⁶ Para o sucesso na cura desta doente contribuíram uma eficiente comunicação entre estruturas de saúde e uma supervisão cuidada do tratamento, ultrapassando dificuldades médicas e psicossociais.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- As técnicas de biologia molecular têm um grande impacto na deteção precoce da multirresistência, permitindo a instituição precoce do tratamento mais adequado a esta situação.
- O tratamento da tuberculose multirresistente envolve o uso de maior número de fármacos e uma duração mínima total de 20 meses.
- A tuberculose no adolescente apresenta algumas particularidades. Estes são mais frequentemente bacilíferos do que as crianças, o seu universo de contactos é mais alargado e apresentam maiores dificuldades de adesão à terapêutica.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Recebido: 14/04/2016

Aceite: 30/11/2016

Correspondência

Marta Alves

martaalves@chaa.min-saude.pt

Hospital Senhora da Oliveira, Rua dos Cutileiros, Creixomil,
4835-044 Guimarães, Portugal

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WHO; 2015.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
3. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Portugal – infeção VIH, SIDA e tuberculose em números – 2014. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2014.
4. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Portugal – infeção VIH, SIDA e tuberculose em números – 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015.
5. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de luta contra a tuberculose. Ponto da situação epidemiológica e de desempenho (dados provisórios). Lisboa: DGS; 2013.
6. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2014.
7. Cruz A, Hwang K, Birnbaum G, Starke J. Adolescents with tuberculosis: A review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:937-41.
8. Sant'Anna CC, Schmidt CM, March MF, Pereira SM, Barreto ML. Radiologic findings of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Braz J Infect Dis* 2011;15:40-4.
9. Gomes M. As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2011.
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. WHO: Geneva; 2011.
11. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy update. Geneva: WHO; 2013.
12. Mellado Pena MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D. Documento de consenso de la Sociedad Espanola de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr* 2009;71:447-58.
13. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep* 2011;3:51-64.
14. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola N, Williams S, Sirugo G, Gumbo T. Amikacin concentrations predictive of ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6337-43.
15. Seaworth BJ, Griffith DE. Adverse reactions. In: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, editor: Drug-resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians. 3rd ed. San Francisco: CITCCDPH; 2016. p.245-76.
16. World Health Organization. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis. Copenhagen: WHO; 2013.