

Assunto: **RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM TUBERCULOSE**

Nº 9/DT
Data: 29/05/00

Para: Administrações Regionais de Saúde, Centros de Saúde, Centros de Diagnóstico Pneumológico, Autoridades de Saúde, Hospitais, outros Serviços que dispensam tratamentos os tuberculosos e Laboratórios de Patologia Clínica / Análises Clínicas

Contacto na DGS: Dr. Fonseca Antunes — Núcleo de Tuberculose

NORMA

O conhecimento da resistência aos antibióticos em tuberculose teve grande impulso com o desenvolvimento do Programa Global da Vigilância da Resistência aos Antibacilares, proposto em 1994 pela Organização Mundial da Saúde e pela União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares (OMS/UICTDP) (1). Este Programa foi aplicado em Portugal, sob a responsabilidade conjunta do Núcleo de Tuberculose e Doenças Respiratórias da Direcção-Geral da Saúde (DGS) e do Laboratório de Tuberculose e Micobactérias do Porto do Centro de Bacteriologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) (2).

Com a finalidade de reduzir a morbilidade e mortalidade da tuberculose, a vigilância da resistência aos antibacilares permite:

- conhecer o padrão de resistência aos antibióticos em tuberculose;
- avaliar e reforçar a qualidade do tratamento da tuberculose;
- identificar grupos populacionais com risco acrescido de resistência aos antibióticos, por forma a adoptar as medidas de acção necessárias e apropriadas para a prevenção do desenvolvimento e transmissão da resistência aos antibióticos em tuberculose.

Para a prossecução das recomendações estabelecidas pela OMS/UICTDP e tendo em conta que a vigilância da resistência aos antibacilares, juntamente com a monitorização dos resultados terapêuticos, constituem um instrumento essencial para avaliar os programas de controlo da tuberculose, torna-se imperioso estabelecer na prática clínica e laboratorial procedimentos uniformes, quer quanto à periodicidade da requisição e realização de antibiograma dos casos com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis complex*, quer quanto aos métodos laboratoriais a considerar.

A DGS estabelece que **devem ser solicitados e efectuados testes de sensibilidade aos antibióticos de primeira linha a todos os casos com isolamento de *Mycobacterium tuberculosis complex*, classificados como novos e retratamentos (recidivas, insucessos terapêuticos, interrupção do tratamento e crónicos).**

Para efeitos de requisição e realização do antibiograma consideram-se as definições seguintes (3):

Caso novo	Doente com diagnóstico actual de tuberculose e sem história anterior de tratamento para a tuberculose por tempo superior a 30 dias. Incluem-se os doentes com diagnóstico actual de tuberculose com história de quimioprofilaxia anterior.
Caso recidiva	Doente previamente tratado para tuberculose activa e declarado curado.
Caso de insucesso Terapêutico	Doente com tratamento iniciado anteriormente para tuberculose, confirmada por microscopia ou cultura e que, ao fim de 5 meses, manteve exames bacteriológicos positivos, ou depois de ter tido exames negativos tornou-se novamente positivo, implicando uma mudança de regime terapêutico.
Caso de interrupção do tratamento	Doente com tratamento iniciado anteriormente e que, por qualquer razão interrompeu o tratamento por mais de 2 meses. Incluem-se os casos de incumprimento das doses prescritas, e os casos em que a interrupção se deve a efeitos adversos importantes.
Caso crónico	Doente que depois de ter completado um regime de retratamento não é declarado curado ou tratamento completado.
Poliresistência	Resistência a mais de uma droga
Multiresistência	Resistência simultânea à isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outras drogas
Resistência primária	Presença de bacilos resistentes em doentes de tuberculose nunca tratados anteriormente, como definido em "caso novo".
Resistência adquirida	Resistência que surge num doente durante o tratamento.

Tendo em conta que a frequência real de resistência primária ou adquirida não pode ser medida, adopta-se, para efeitos de vigilância epidemiológica, a definição de resistência inicial nos casos seguintes (4):

- *resistência inicial em casos de retratamento* — presença de bacilos resistentes em doentes com tuberculose activa, tratada por um período superior a um mês. Exclui-se casos de quimioprofilaxia.
- *resistência inicial em casos novos* — presença de bacilos resistentes em doentes com tuberculose activa, nunca tratados anteriormente por um período igual ou superior a um mês.

São considerados métodos válidos para o estudo da sensibilidade aos antibióticos do *Mycobacterium tuberculosis*, o método das proporções em meio de Lowenstein-Jensen ou Middlebrook e o método das proporções em meio líquido por técnicas aprovadas a nível internacional (5,6,7). O direito de cada laboratório na escolha do método que considere mais adequado à sua realidade associa-se em termos nacionais ao dever de colaborar em avaliações regulares dos testes de sensibilidade aos antibióticos utilizados em tuberculose. É da responsabilidade do INSA, como Laboratório de Referência, o desenvolvimento e coordenação de um sistema regular de controlo de qualidade dos métodos utilizados entre todos os laboratórios que integram a rede nacional de laboratórios de micobactérias.

Para assegurar um adequado nível de qualidade na realização dos testes de

sensibilidade aos antibióticos tem sido recomendado que os laboratórios deverão efectuar pelo menos dez antibiogramas por semana (8). Para a prossecução desta iniciativa, e tendo em conta a realidade nacional, estabelece-se que, numa fase inicial, os laboratórios que não realizem pelo menos cinco antibiogramas se articulem com a rede nacional de laboratórios de micobactérias para a execução das prova de sensibilidade necessárias.

No âmbito das responsabilidades do INSA no que respeita à vigilância laboratorial, todos os resultados dos antibiogramas deverão ser declarados ao INSA, através de um sistema de registo desenvolvido para o efeito, por forma a proceder-se, em articulação com o Núcleo de Tuberculose e Doenças Respiratórias da DGS, à vigilância da resistência aos antibióticos em tuberculose em Portugal.

AVALIAÇÃO

A avaliação será efectuada através do cálculo da proporção de testes de sensibilidade aos antibióticos efectuados para os casos novos e retratamentos entre o total de casos de *Mycobacterium tuberculosis complex* isolados.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. World Health Organization Tuberculosis Programme and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Document WHO/TB/94.178, Geneva, 1994.
2. 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.
3. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, et al. Standardized tuberculosis treatment outcome in Europe. *Eur Resp J* 1998; 12:505-510.
4. Rieder HL, Watson JM, Raviglione M, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Eur Resp J* 1996; 9:1097-1104.
5. Canetti G, Fox W, Khomenko A, et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bull World Health Organ* 1969; 41:21-43.
6. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18:689-696.
7. Rastogi N, Goh K, David H. Drug susceptibility testing in Tuberculosis: A comparison of proportion methods using Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 and 7H11 agar media and a radiometric method. *Res Microbiol* 1989; 140:405-417.
8. Bosne-David S, David HL. Estratégia clínico-laboratorial frente à Tuberculose Multirresistente. *Rev Port Doen Infec* 1998; nº 1-2:45-53.

O DIRECTOR - GERAL

Prof. Doutor José Luís Castanheira