

Criança doente, Edvard Munch, 1885-86

TUBERCULOSE

Patogénese, diagnóstico e
tratamento

www.heldernovaisbastos.pt
hnovaisbastos@med.up.pt



Objectivos

1. Impacto da tuberculose em Portugal e no Mundo
2. Identificar vias de transmissão da tuberculose
3. Descrever a patogénese e imunobiologia da interacção patogénio-hospedeiro
4. Caracterizar a heterogeneidade da tuberculose
5. Diagnosticar tuberculose e infecção latente
6. Tratar tuberculose e infecção latente

Uma doença de elevado impacto humano e económico

>1.8 milhões de mortes por ano

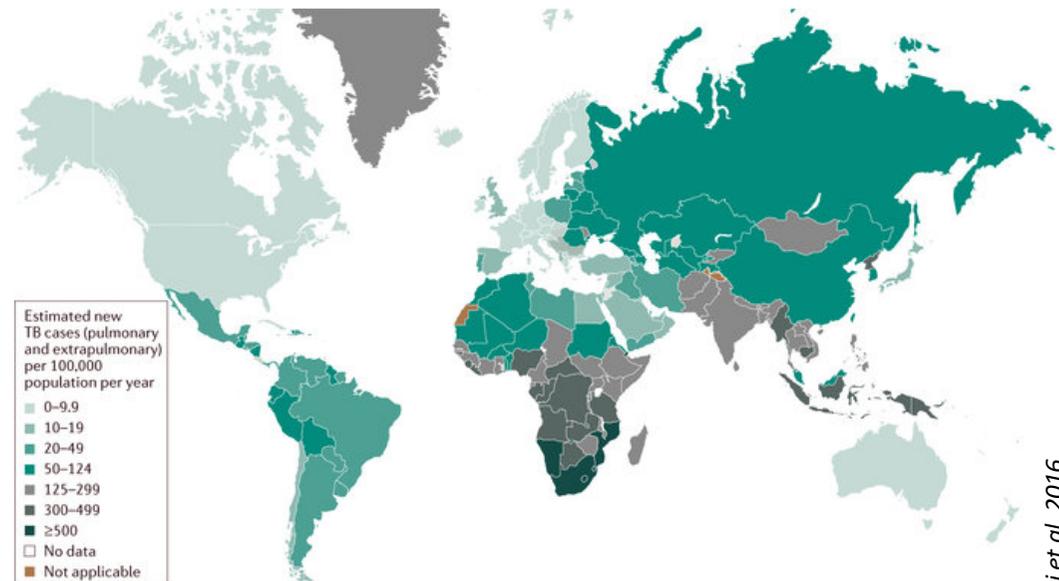
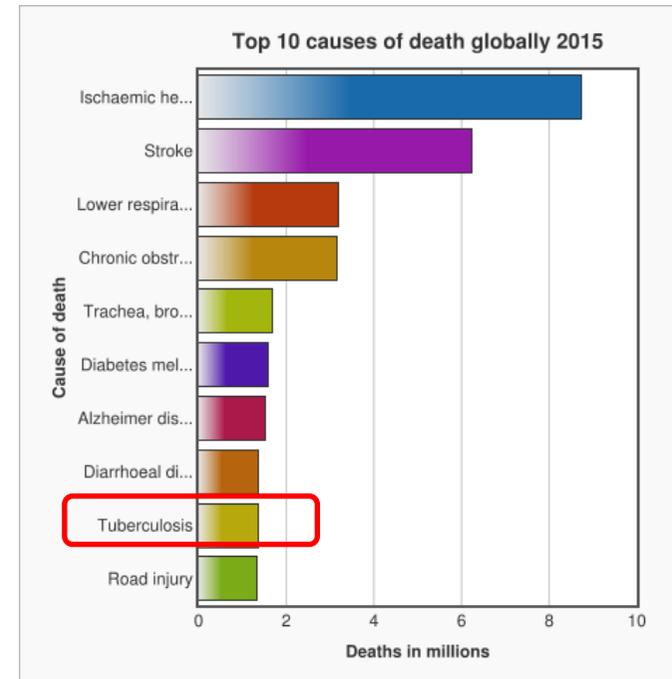
±10 milhões de novos casos por ano

2 biliões de pessoas com infecção latente

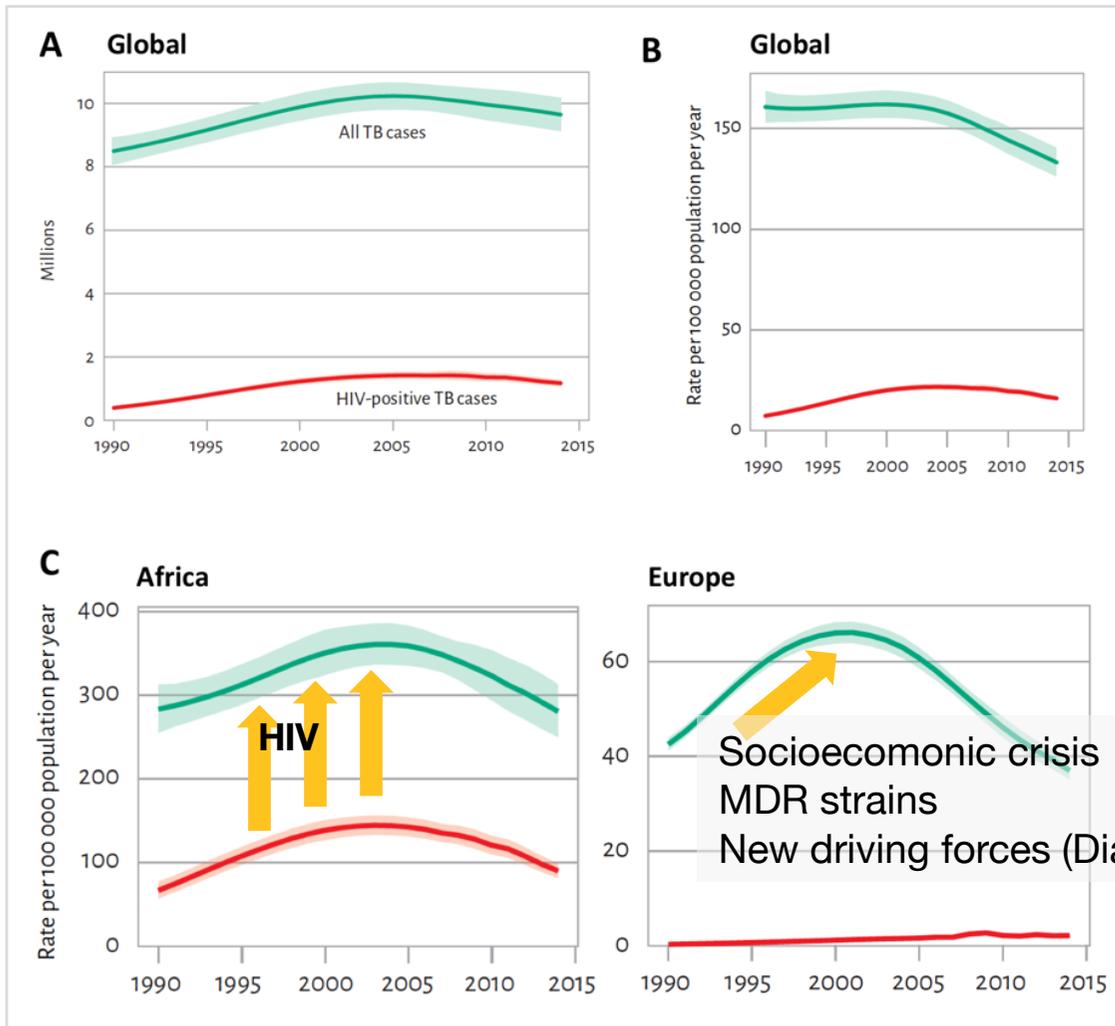
Casos de resistência aos anti-bacilares reportados em todos os países

Custa mais de EUR 5.9 biliões/ano na UE

Impacto económico: 0.52% PIB

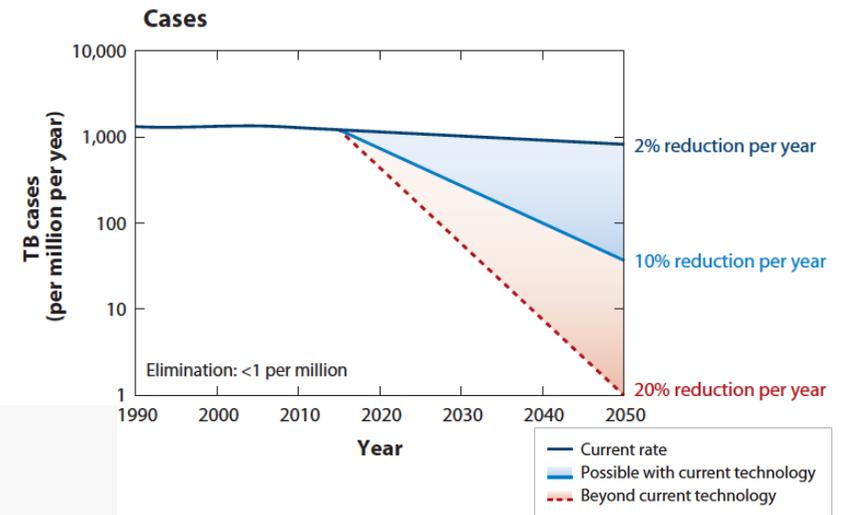


Trends in TB incidence from 1990 to 2014



TB Eradication by 2050 is beyond current technology:

- Decades old tools
- Inaccurate epidemiological models
- Knowledge gaps on host-pathogen interaction



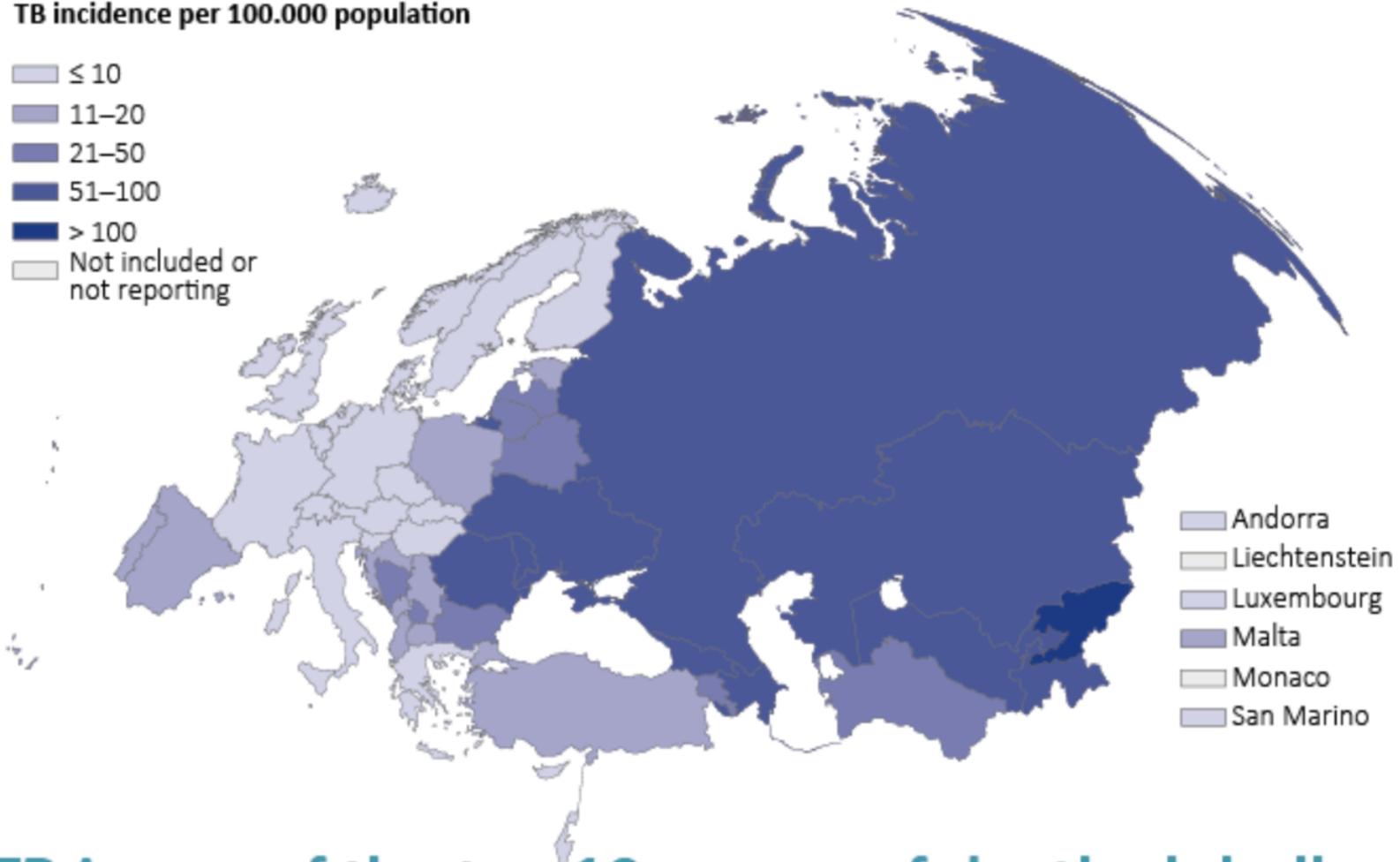
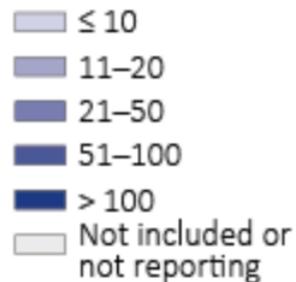
Dye, et al. *Annu Rev Public Health* 2013

WHO Global Tuberculosis Report, 2016

Bastos HN (2017). "Identification of human and pathogen molecular variants associated to tuberculosis heterogeneity" (Doctoral dissertation)

Each day 1000 people fall sick with TB in the WHO European Region

TB incidence per 100.000 population

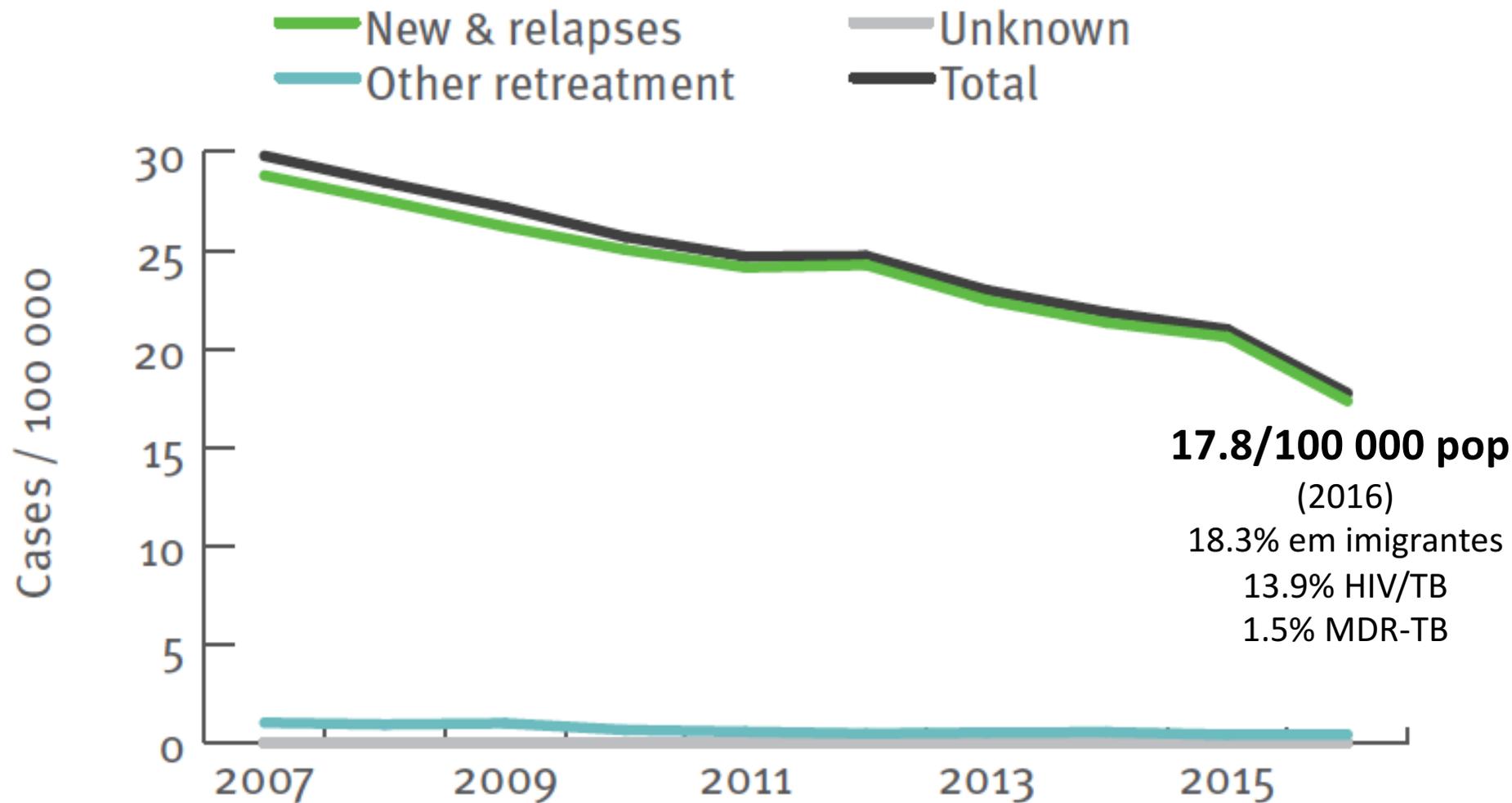


TB is one of the top 10 causes of death globally

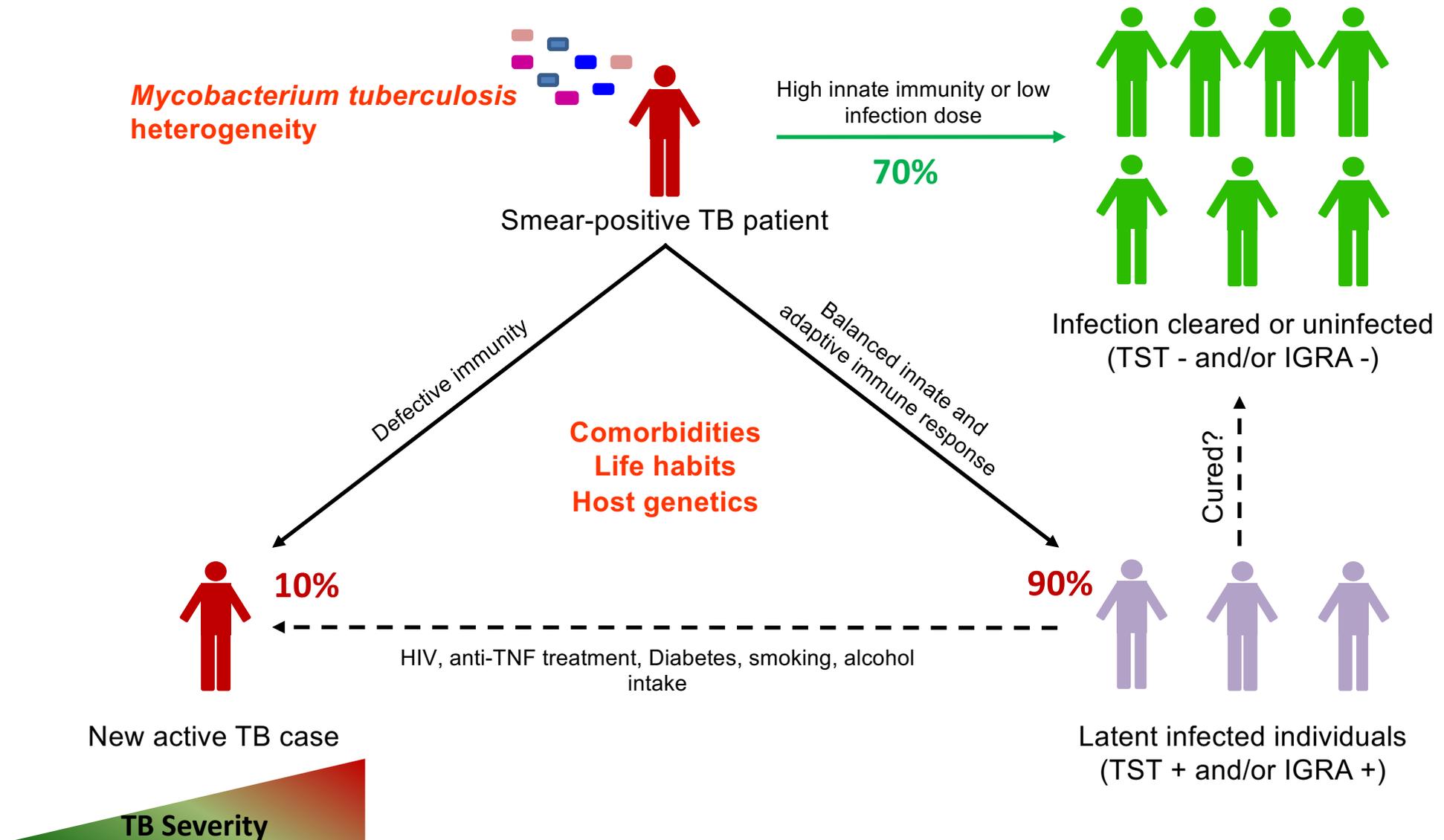
Each day, 70 people in the WHO European Region lose their lives to TB. Countries in the east are most affected.

Evolução da incidência de TB em Portugal

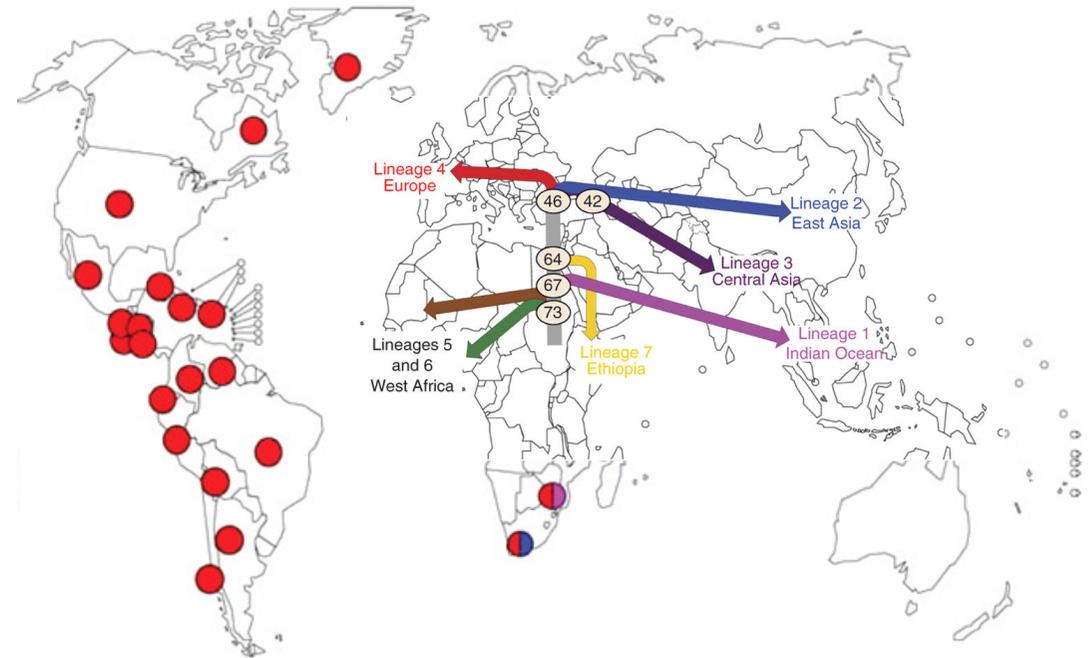
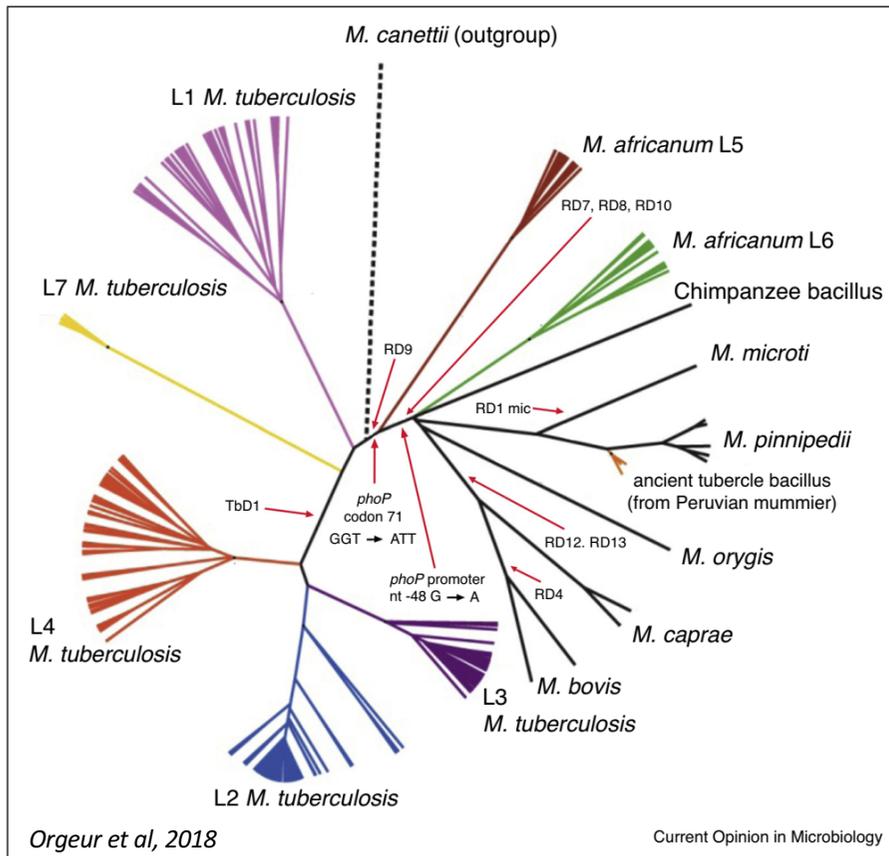
Tuberculosis notification rates by treatment history, 2007–2016



Tuberculosis is a heterogeneous disease

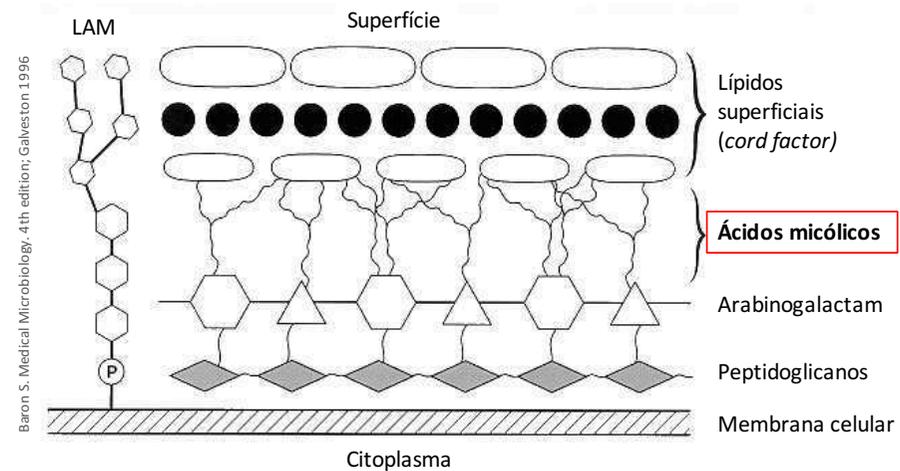


Filogenia global de *M. tuberculosis* complex

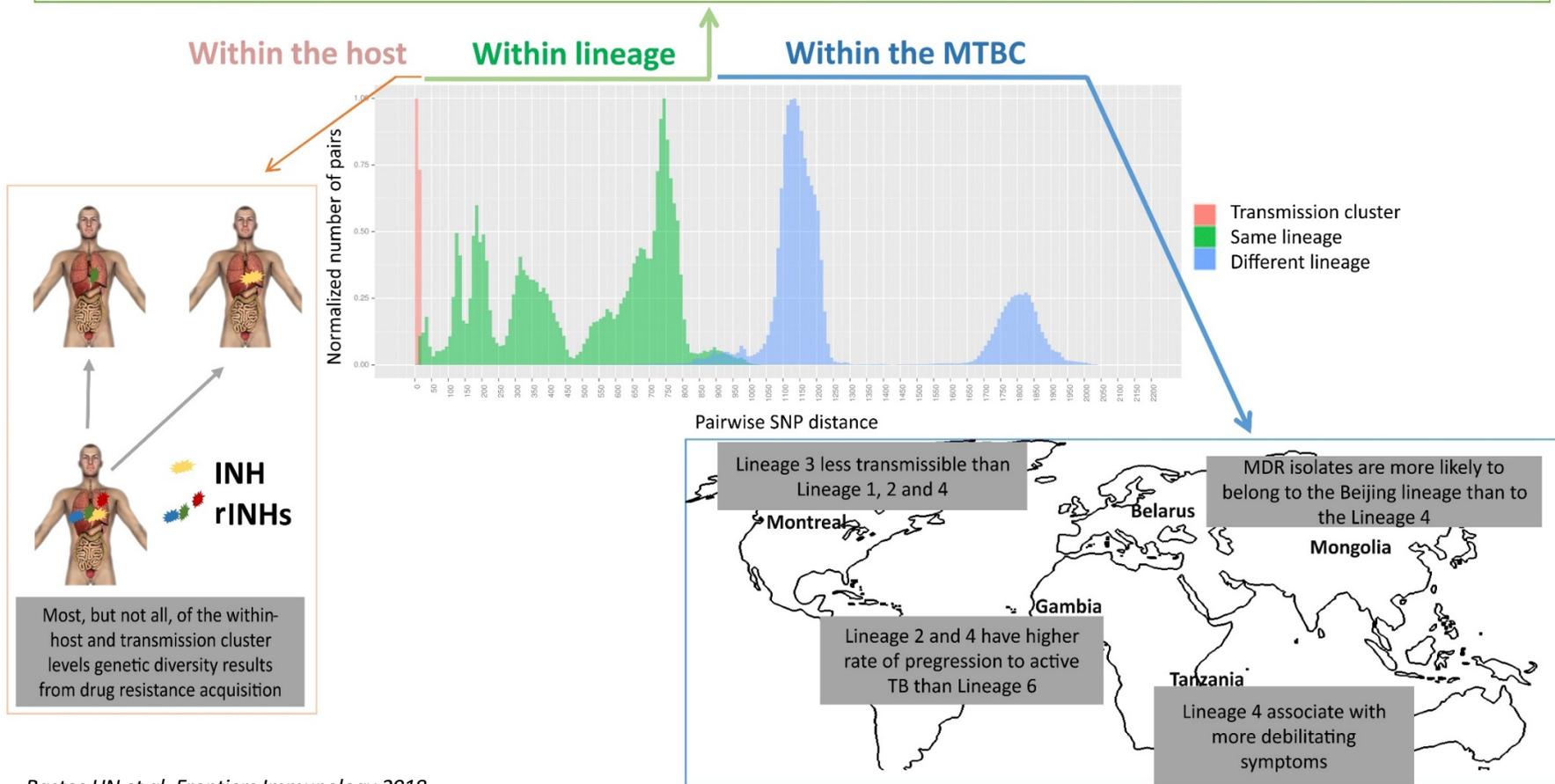
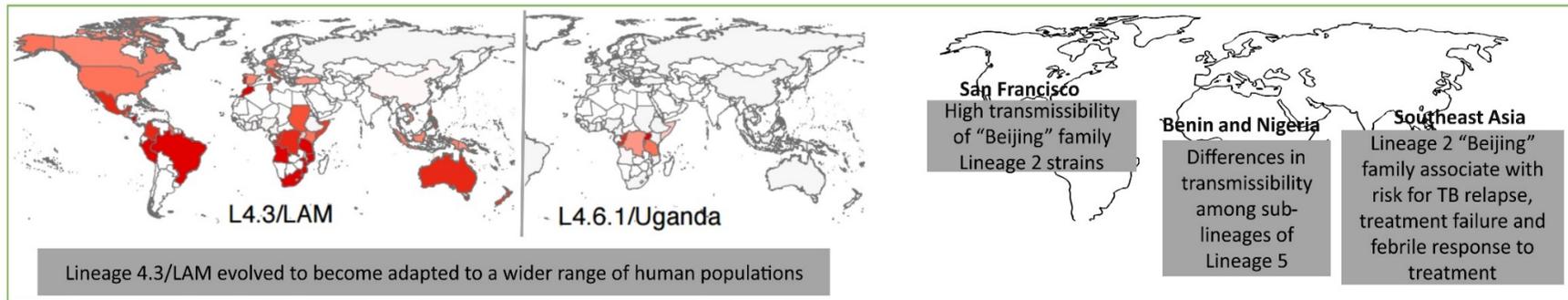


From many seminal works by Sebastien Gagneux and co-workers

MTBC: *M. tuberculosis*, *M. africanum*,
M. bovis, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*,
M. pinnipedii



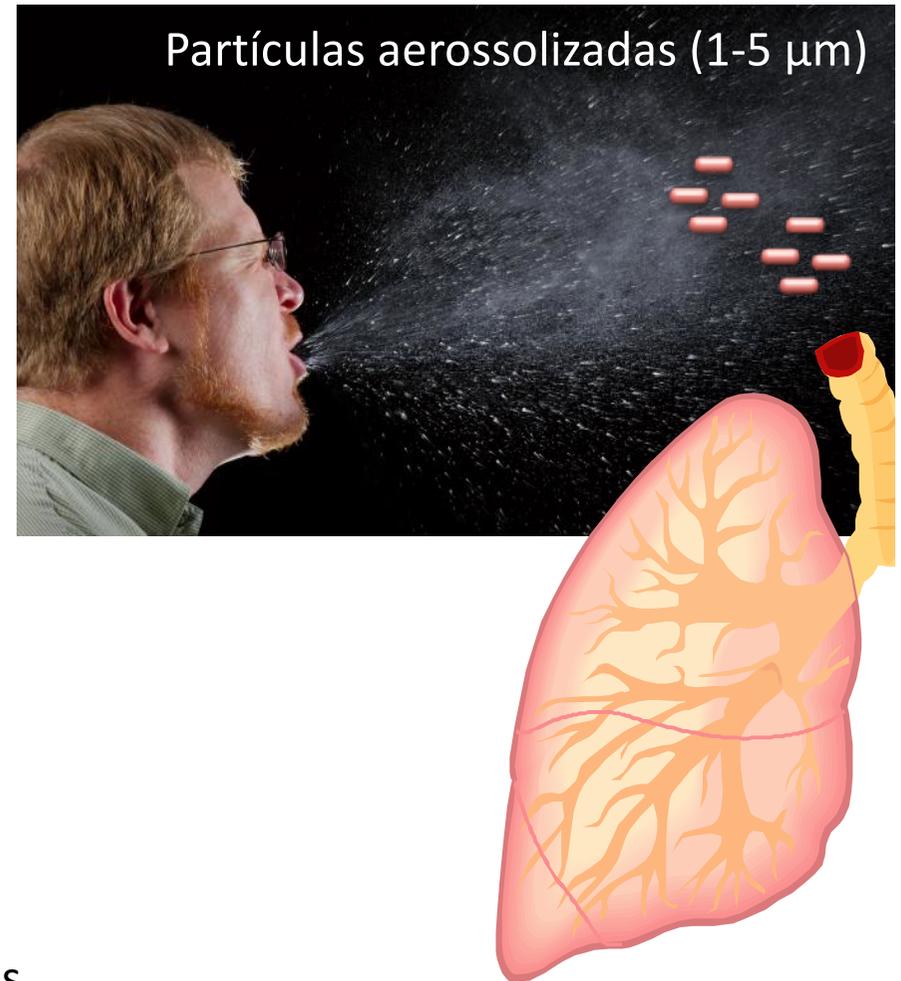
Impacto da diversidade filogenética de *M. tuberculosis*



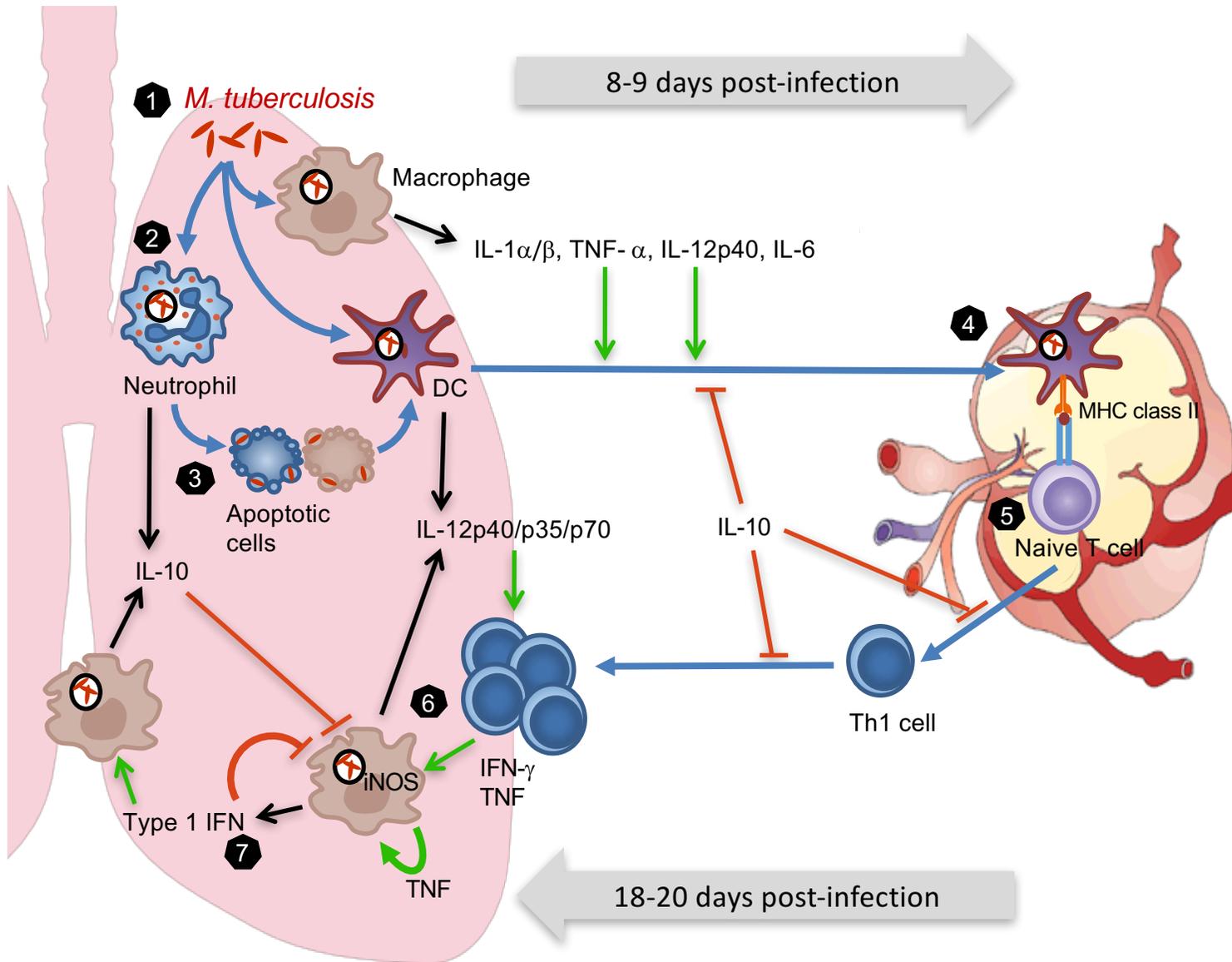
Transmissão

Determinantes da probabilidade de transmissão:

- **Susceptibilidade** do indivíduo exposto
- **Infeciosidade** do doente com TB
 - Tosse
 - Envolvimento respiratório (laríngeo)
 - Procedimentos indutores de aerossóis (broncoscopia, expectoração induzida, nebulizações)
 - Cavitação
 - Baciloscopia positiva ($ID_{50} < 10$ BAAR)
- Factores **ambientais**
 - Concentração de aerossóis
 - Espaços fechados, pequenos, mal ventilados
- **Exposição**
 - Proximidade, frequência, duração



(Imuno)patogénesis



- 1** Aerosol infection with *M. tuberculosis*
- 2** Bacteria is taken up by the resident phagocytes
- 3** Infected macrophages or neutrophils undergo apoptosis, delivering the compartmentalized antigen in apoptotic bodies to DCs
- 4** DCs traffic rate to lymph nodes is influenced by innate cytokines and chemokines
- 5** Naive T cell differentiation toward a Th1 phenotype
- 6** Bacterial control is enhanced through phagosome maturation and induction of microbicidal factors, including iNOS. TNF promotes intracellular killing and is required for long term maintenance of the tuberculous granuloma
- 7** Certain hypervirulent *M. tuberculosis* strains induce the secretion of type 1 IFN by macrophages, which acts in an autocrine way or via IL-10 production to inhibit Th1 immune response

Infecção latente

- Infecção pelo *M. tuberculosis*
- Estado quiescente, não replicativo (mas viável)
- Sem evidência de doença activa (clínica ou imagiológica)

Tuberculose (doença)

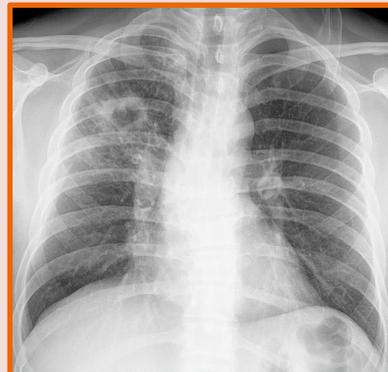
- Sintomas constitucionais (febre, sudorese, astenia, anorexia, emagrecimento)
- Manifestações respiratórias (tosse, expectoração, hemoptises, dispneia)
- Sintomas específicos de órgão (TB extratorácica)



Latent TB infection
Normal Chest X-ray



Mild active TB
Mild upper-lobe infiltrates



Moderate active TB
Small (<4 cm) right upper-lobe cavitation

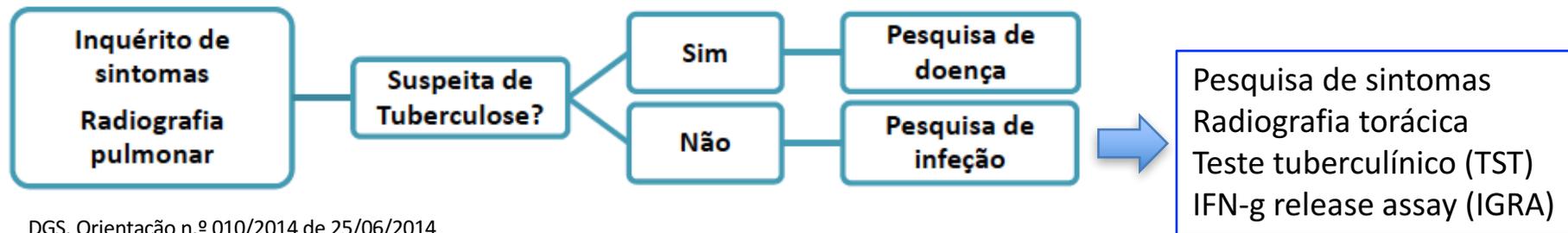


Severe active TB
Large cavitations and extensive lung consolidations

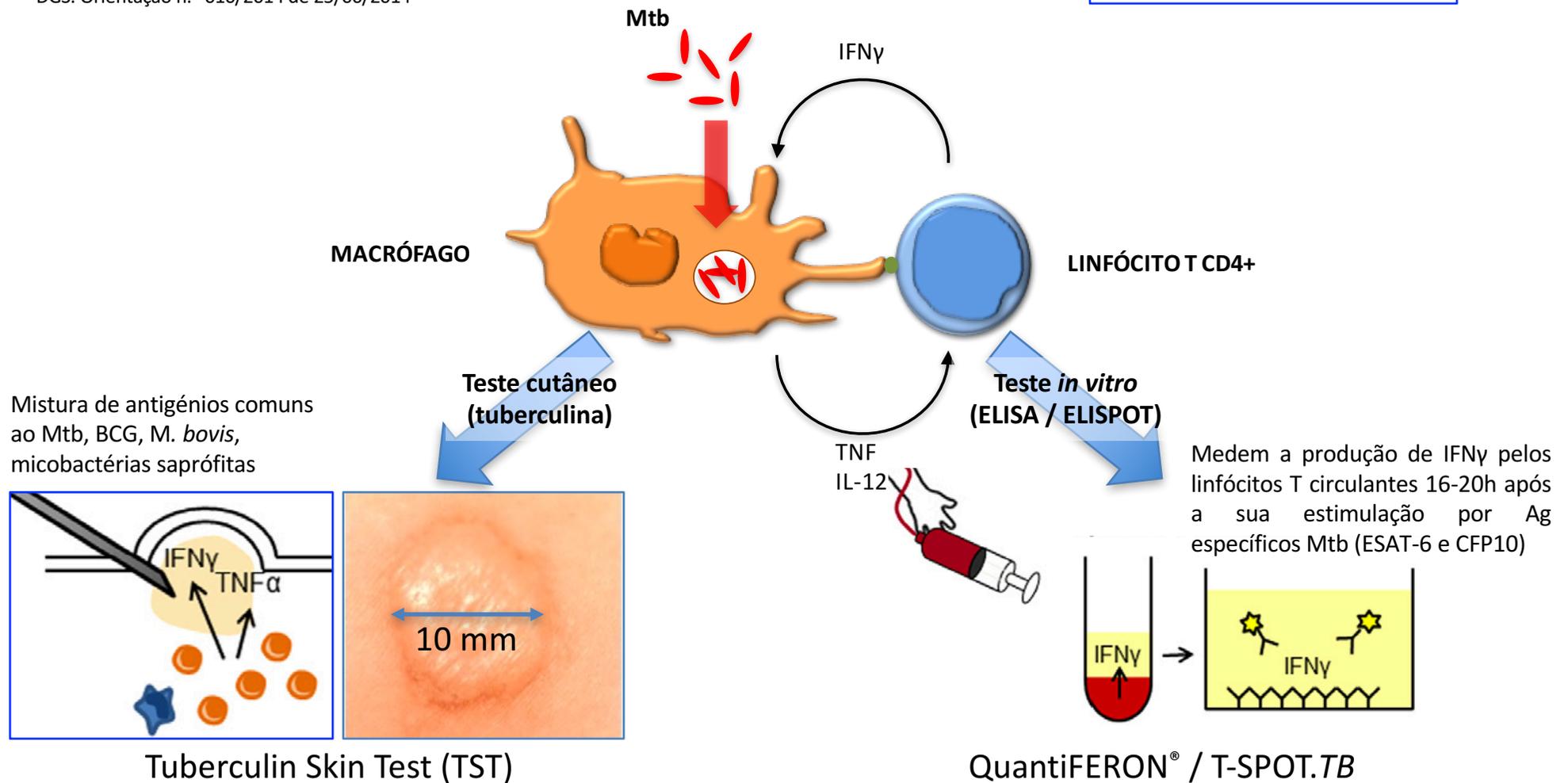


Severe active TB
Miliary tuberculosis in HIV-positive patient

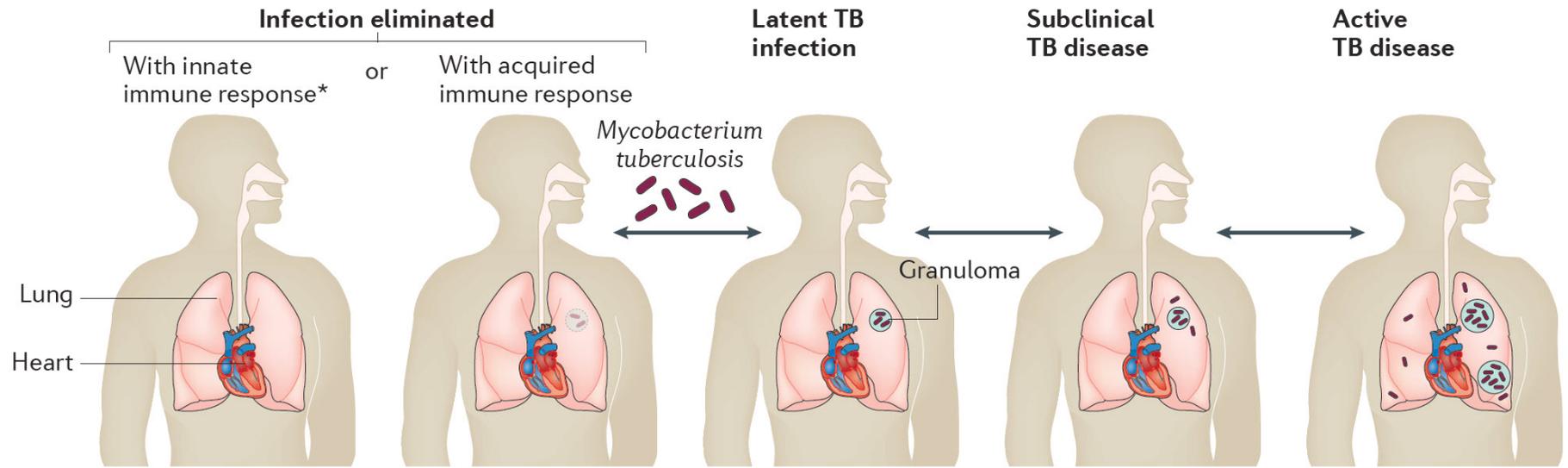
Diagnóstico (rastreo) de Infecção Latente



DGS. Orientação n.º 010/2014 de 25/06/2014



Diagnóstico (rastreamento) de Infecção Latente



	Infection eliminated With innate immune response*	or	Infection eliminated With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative		Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative		Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative		Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative		Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No		No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None		None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None		None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

<https://naturemicrobiologycommunity.nature.com>

LIMITAÇÕES

- Detecta somente uma resposta imune adaptativa a antígenos do *M. tuberculosis*
- Não faz a distinção entre TB doença e infecção latente
- Pode persistir positivo mesmo após infecção antiga e resolvida
- Pode persistir positivo após tratamento (dúvida quanto a reinfeção)
- Pode ser falsamente negativo em imunocomprometidos

TST

Vantagens

- Fácil de executar
- Barato
- Não exige infra-estrutura laboratorial

Desvantagens

- Execução e leitura operador-dependente
- > 1 vinda Unidade de Saúde
- Falsos + (vacinação BCG, infecção MNT) e Falsos - (má execução, anergia em imunodeprimidos)
- VPP varia com a prevalência TB na população*

- Reacção só tem tradução entre as **3-8 semanas pós-exposição**
- Leitura: **48-72 horas após a execução do teste**

Sensibilidade depende do *cut-off*:

- ≥ 5mm 95-99%
- ≥ 10mm 91-95%
- ≥ 15mm 67-80%

IGRA

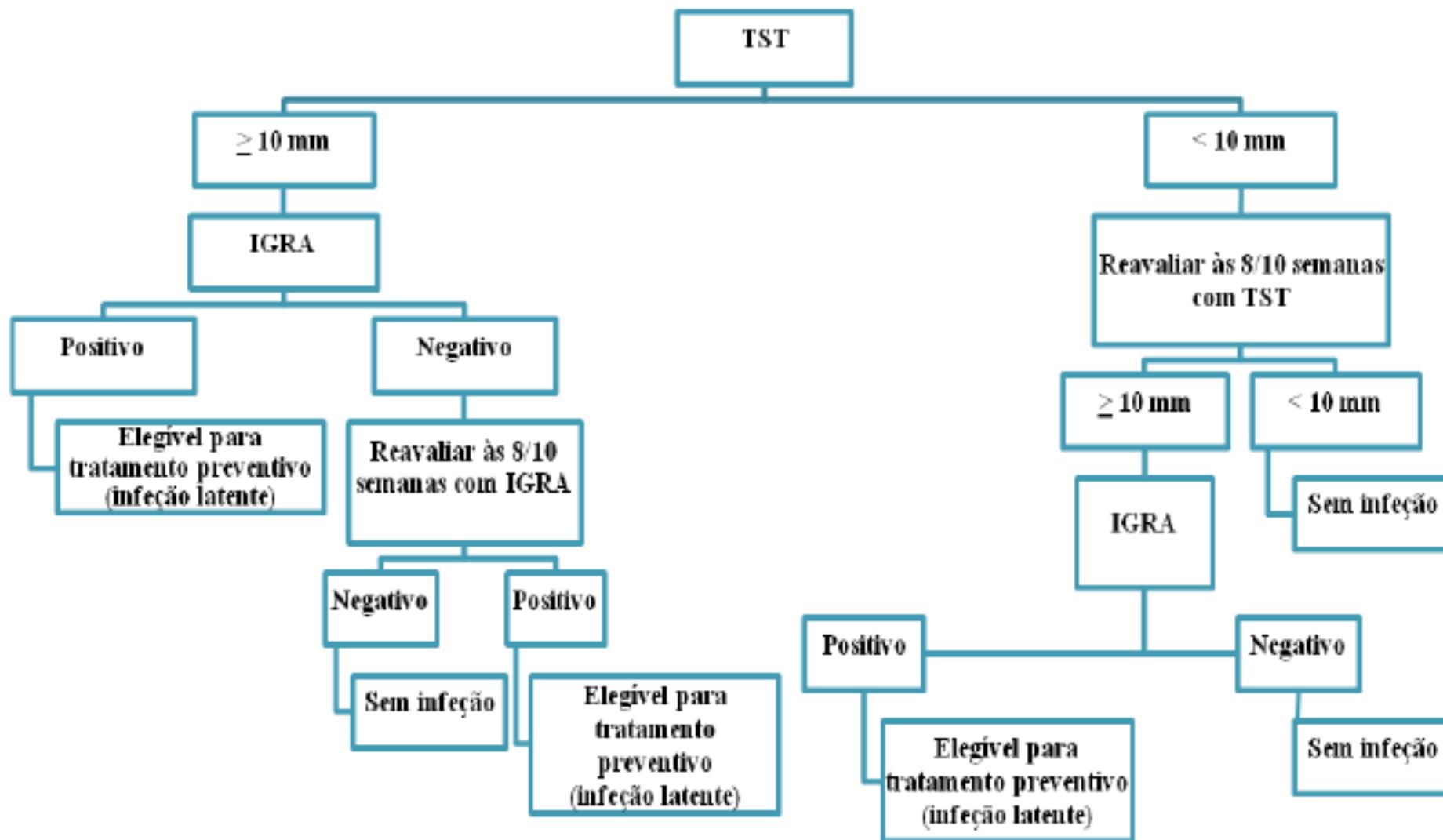
Vantagens

- ↑ Especificidade (89-100%)
- ≈ Sensibilidade (58-89%)
- Não afectada pela vacinação com BCG
- < n^o de reacções cruzadas MNT
- Ex-vivo (< efeitos 2^o)
- 1 visita ao centro

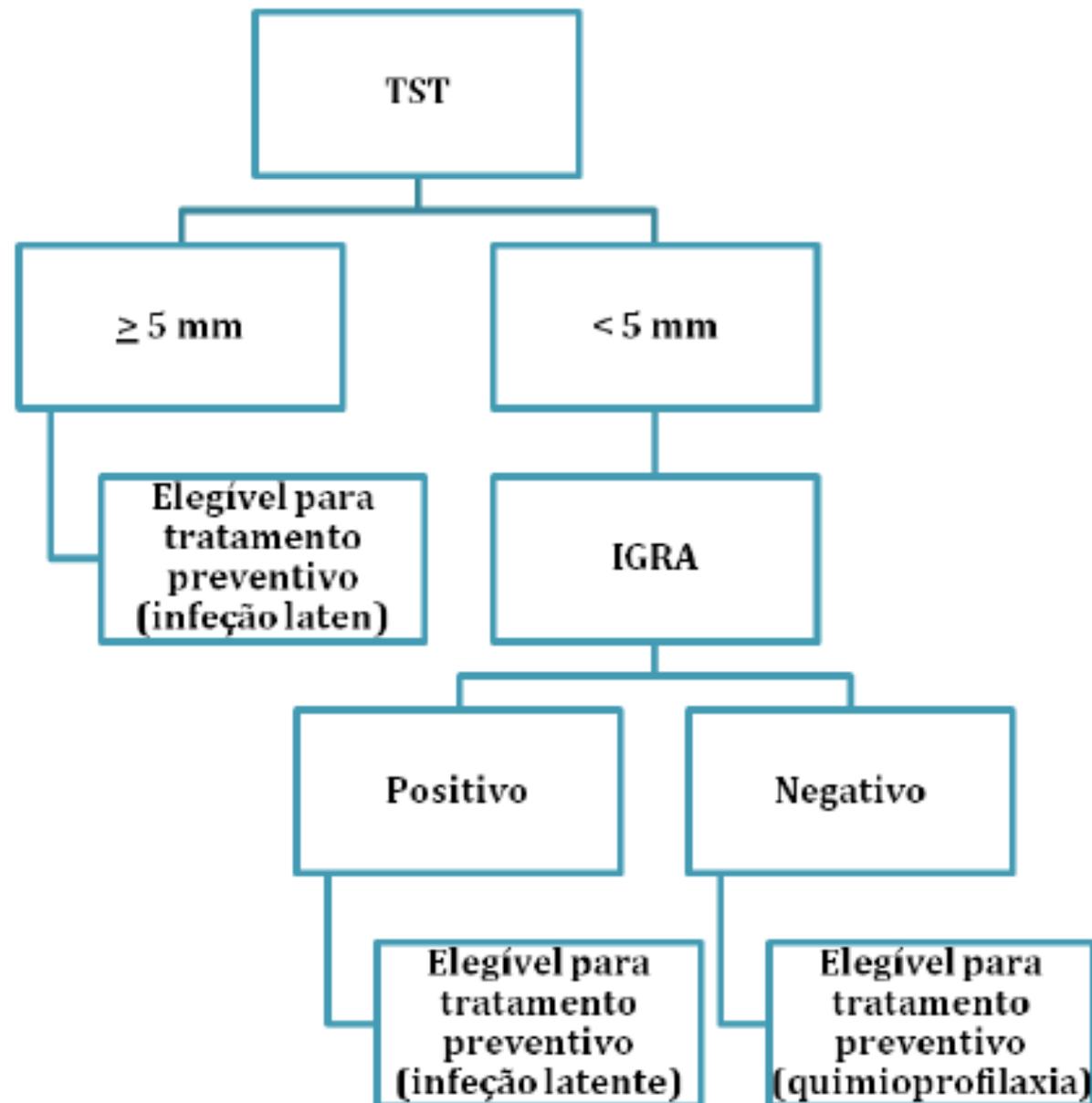
Desvantagens

- Dispendioso, nem sempre disponível
- Exige laboratório equipado
- Pessoal para recolha de sangue e cuidadoso manuseamento das amostras
- Falsos +: *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*

Algoritmo de rastreio do imunocompetente



Algoritmo de rastreio do imunocomprometido



Candidatos a diagnóstico (e tratamento) de Infecção Latente

Risco ↑ de TB = Elegíveis tratamento

Infecção recente*	Condições clínicas associadas a > risco de progressão para doença activa
<ul style="list-style-type: none">• Contactos próximos com doentes bacilíferos (≥ 8h/dia)• Profissionais de risco (hospitais, laboratórios de TB, prisões, abrigos, lares)• Conversão tuberculínica nos últimos 2 anos• Imigrantes de países de ↑ incidência de TB (nos últimos 5 anos)• Pessoas com estadia > 1 mês em países de ↑ incidência de TB	<ul style="list-style-type: none">• Infecção VIH• Utilizadores de drogas• Sequelas de TB não tratadas• Co-morbilidades: silicose, IRC, Diabetes, neoplasia, AR• Tratamento imunossupressor (CT > 10mg/dia)• Candidatos a tratamento com anti-TNF α

* Imunocomp: 10% doença (5% em 2 anos e 5% ao longo da vida); Imunodeprim: 7-10%/ano

Tratamento de Infecção Latente

Isoniazida (H): 5mg/Kg/dia (ATS e ERS)

- 6 H (BTS) »» 70% imunocompetentes
- 9 H (ATS) »» 90% imunodeprimidos, incluindo candidatos a anti-TNF α
- 12 H (estudo com mais eficácia) »» 93% (mas apenas 60.5% com tratamento completo)

Outros esquemas

- 4R (Rifampicina 10 mg/Kg/dia, máx 600 mg) toxicidade/intolerância H
contactos de doentes com resistência H
- 3HR Para indivíduos pouco aderentes
- 6ZE ou 6Z+FQ Para contactos de doentes TB-MDR

Ponderar risco (toxicidade) / benefício

- **Contraindicações absolutas:** TB doença
- **Contraindicações relativas:** Hepatite aguda (H)
IPs ou ITR-NN (R)
Idade – Ponderar risco/benefício

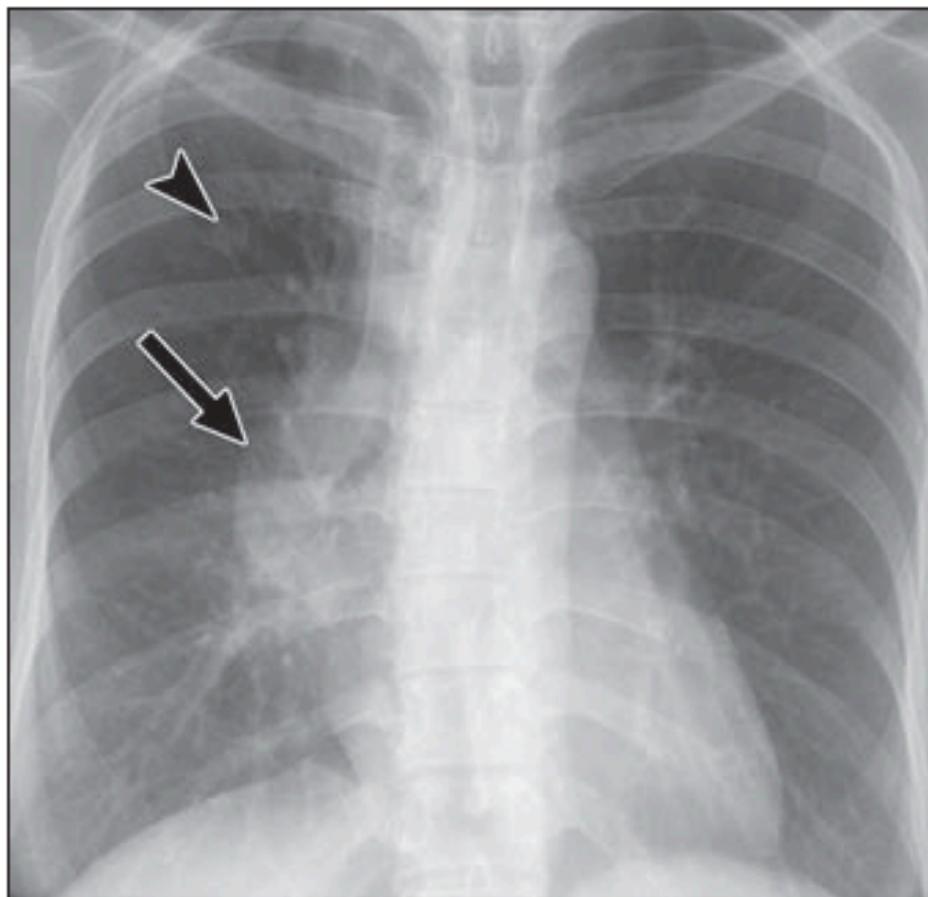
TUBERCULOSE - DOENÇA

Apresentação clínica

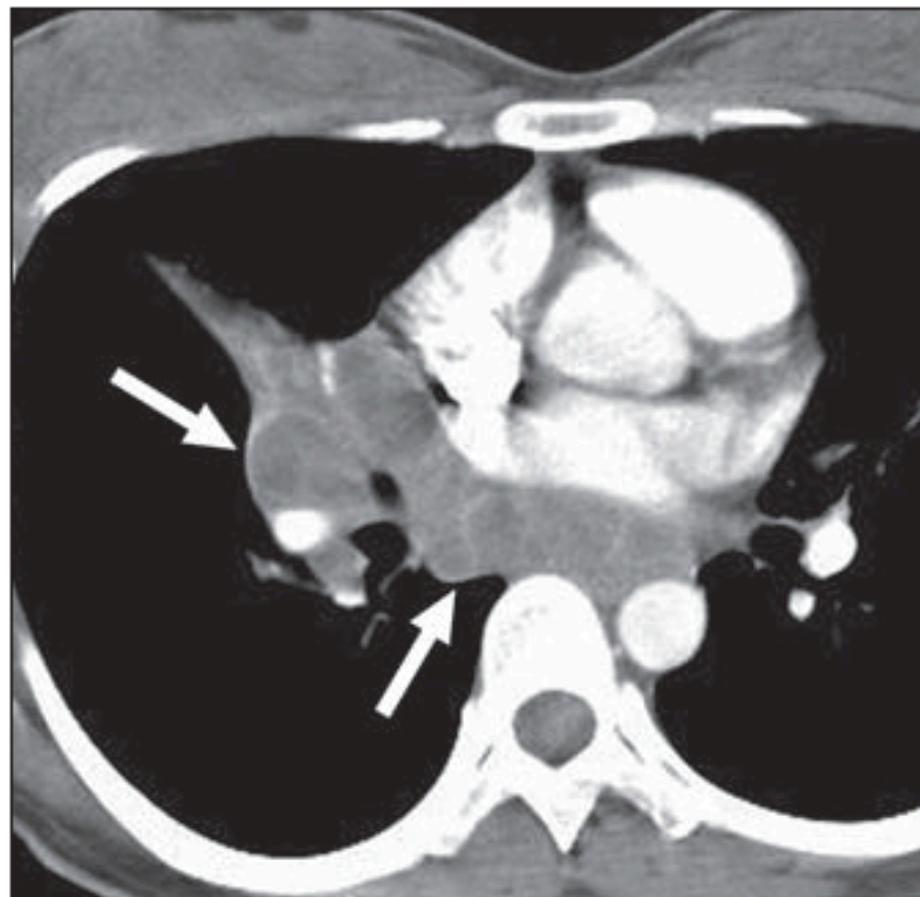
- Sintomas Gerais (+frequentes):
 - Febre
 - Anorexia
 - Astenia
 - Emagrecimento
 - Hipersudorese noturna
 - Tuberculose pulmonar:
 - Tosse
 - Hemoptises
 - Toracalgia
 - Dispneia
 - Tuberculose extrapulmonar
- Exame objectivo
 - Sangue (Inespecíficas):
 - Anemia
 - Leucocitose (linfocitose)
 - Aumento PCR e VS
 - Hiponatremia

Imagiologia

Tuberculose pulmonar **primária**



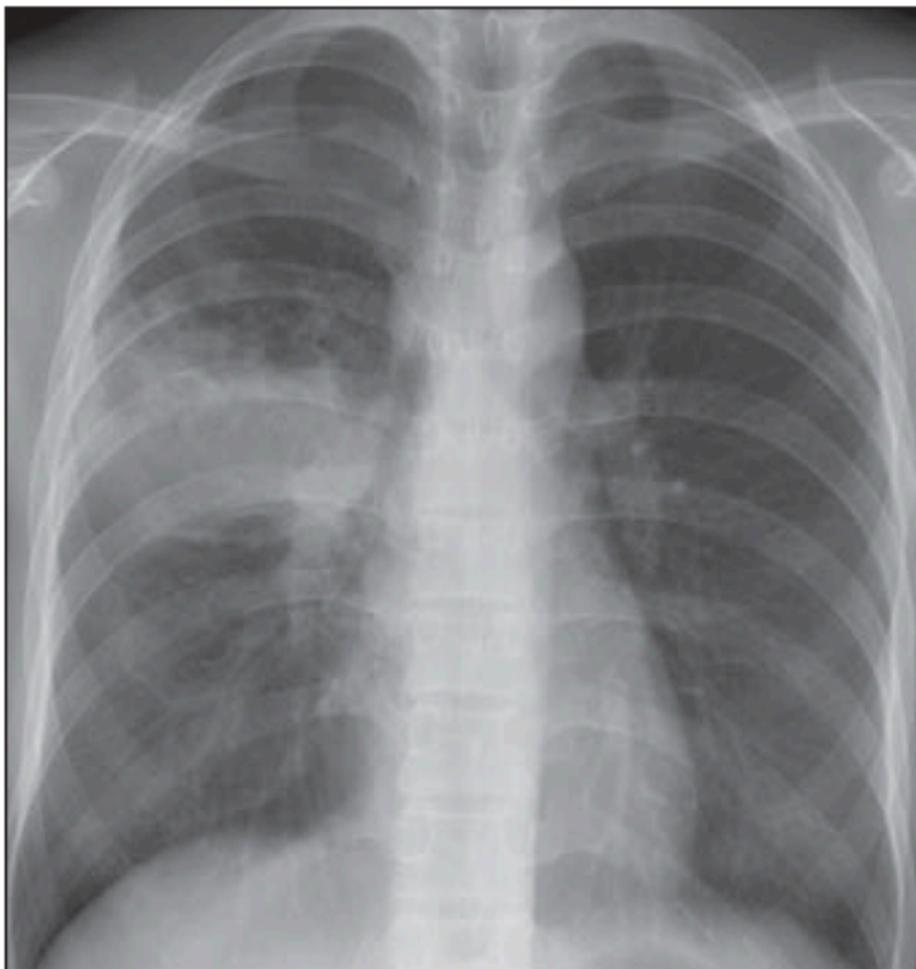
A



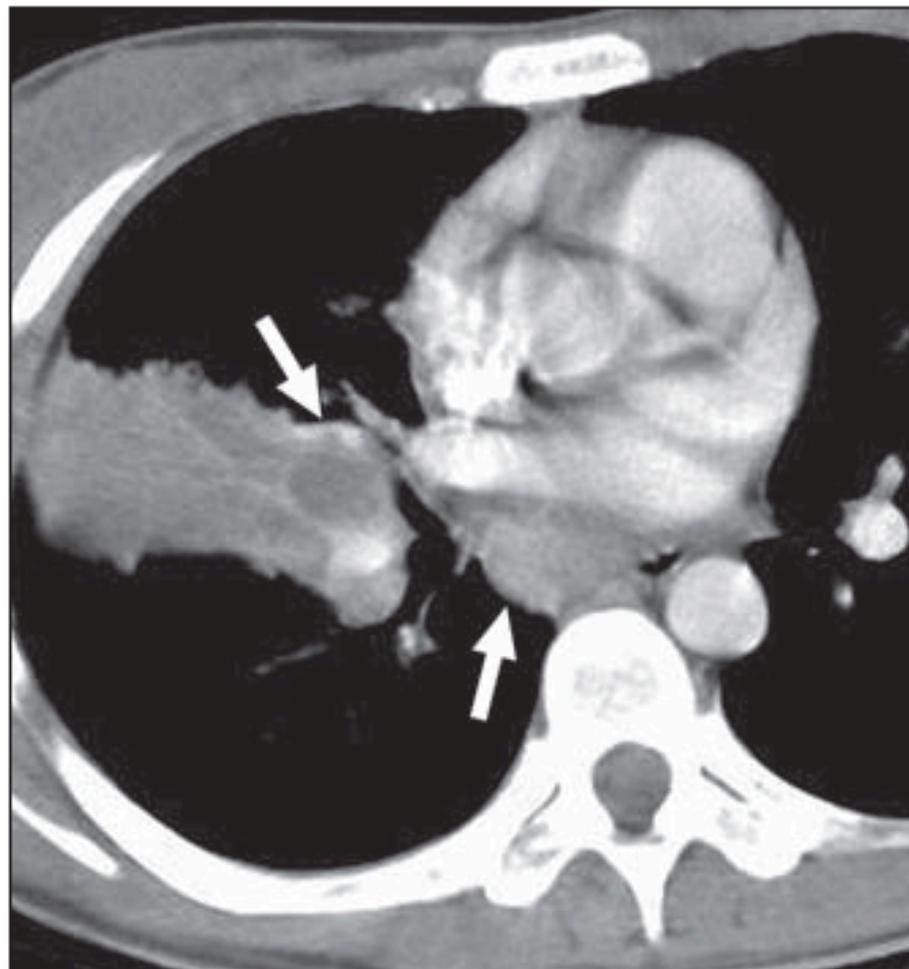
B

Imagiologia

Tuberculose pulmonar **primária**



A



B

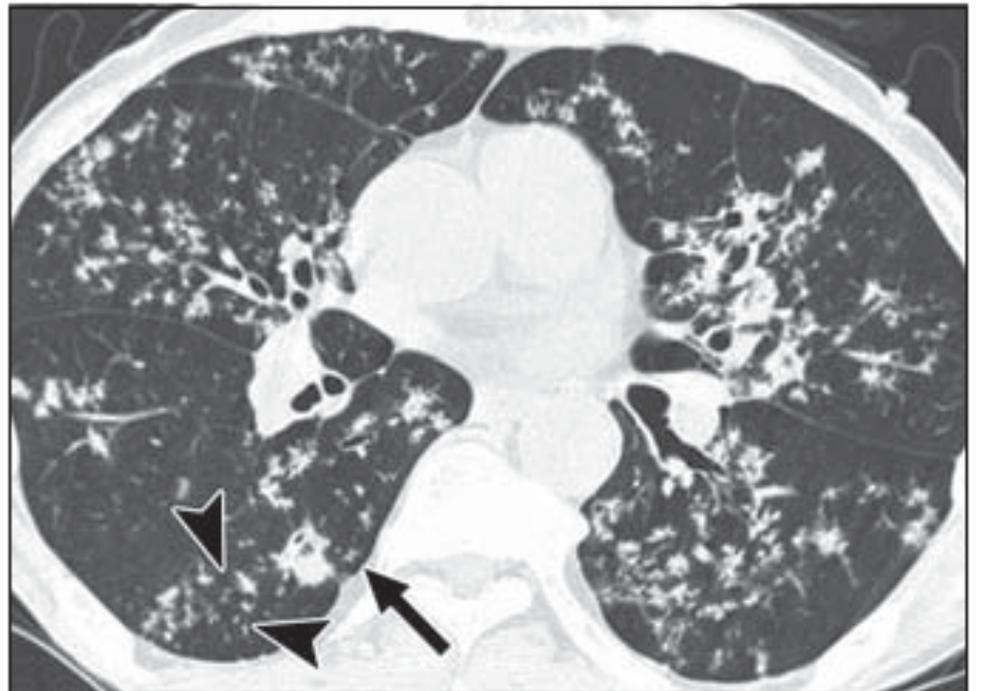
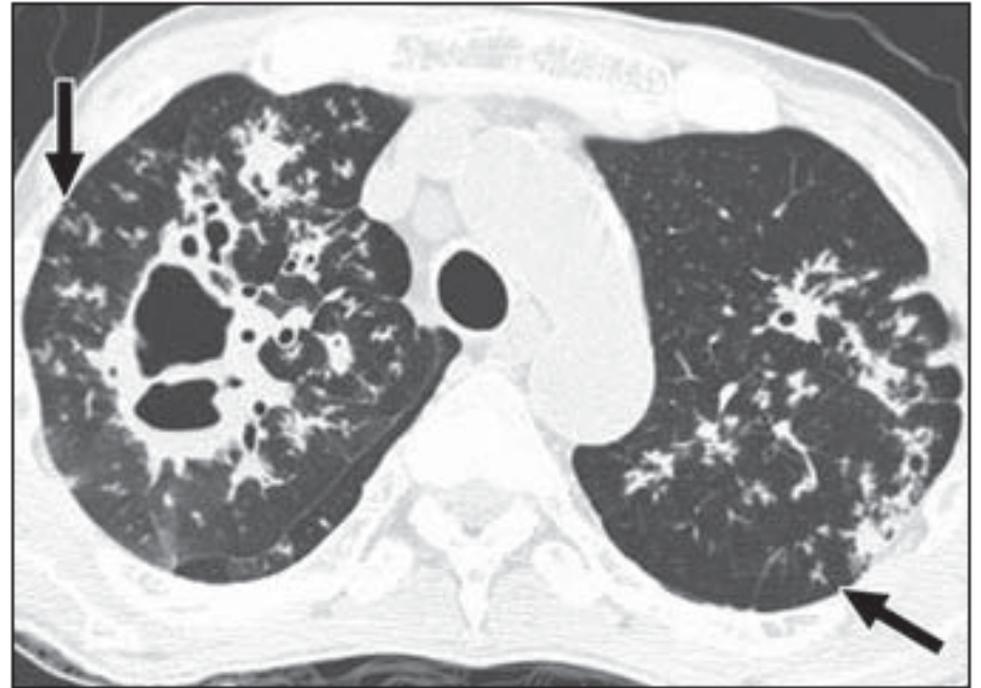
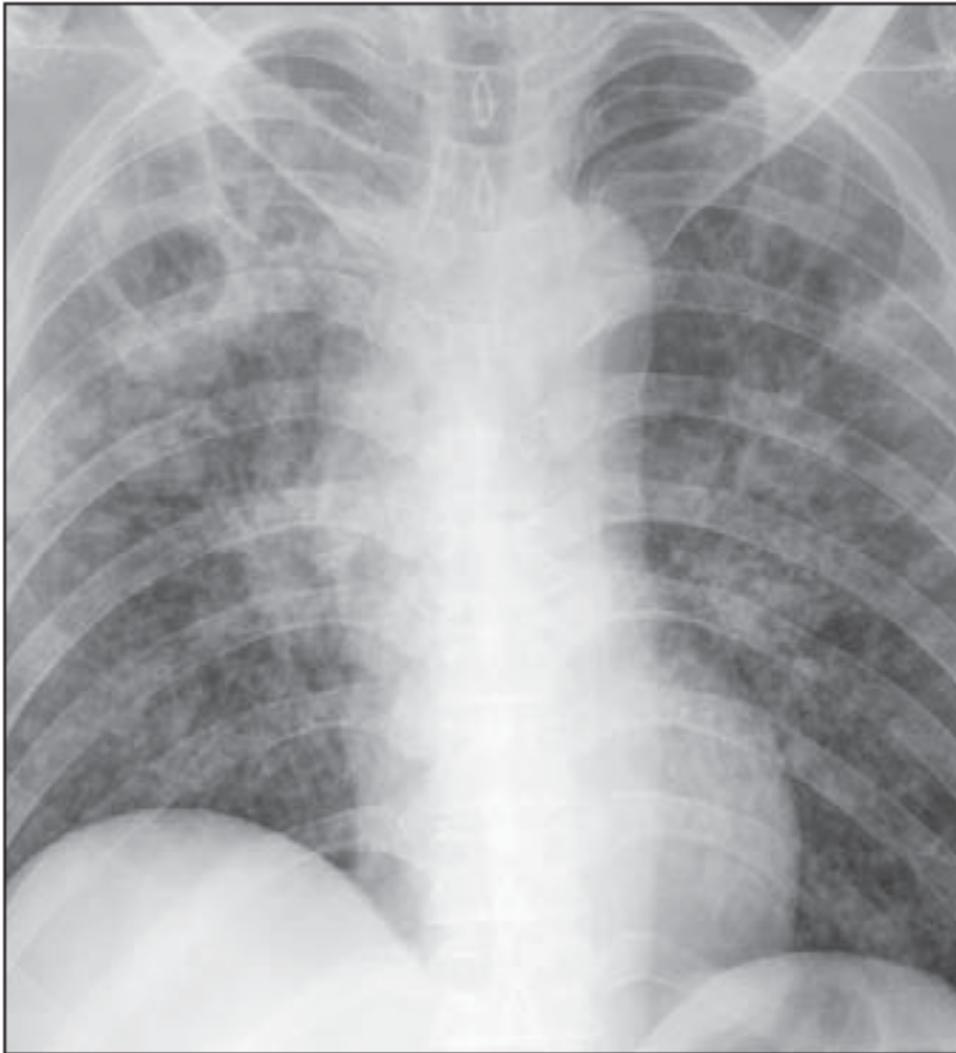
Imagiologia

Tuberculose pulmonar **pós-primária**

- Condensação pulmonar
 - segmentos a apical e posterior LS ou segmento apical LI
(+++)
- Nódulos e opacidades lineares (25%)
- Cavitação (20-45%)
- Tuberculoma (5%)
- Adenopatia hilar ou mediastínica (5-10%)
- Derrame pleural (15-20%)

Imagiologia

Tuberculose **pós-primária**

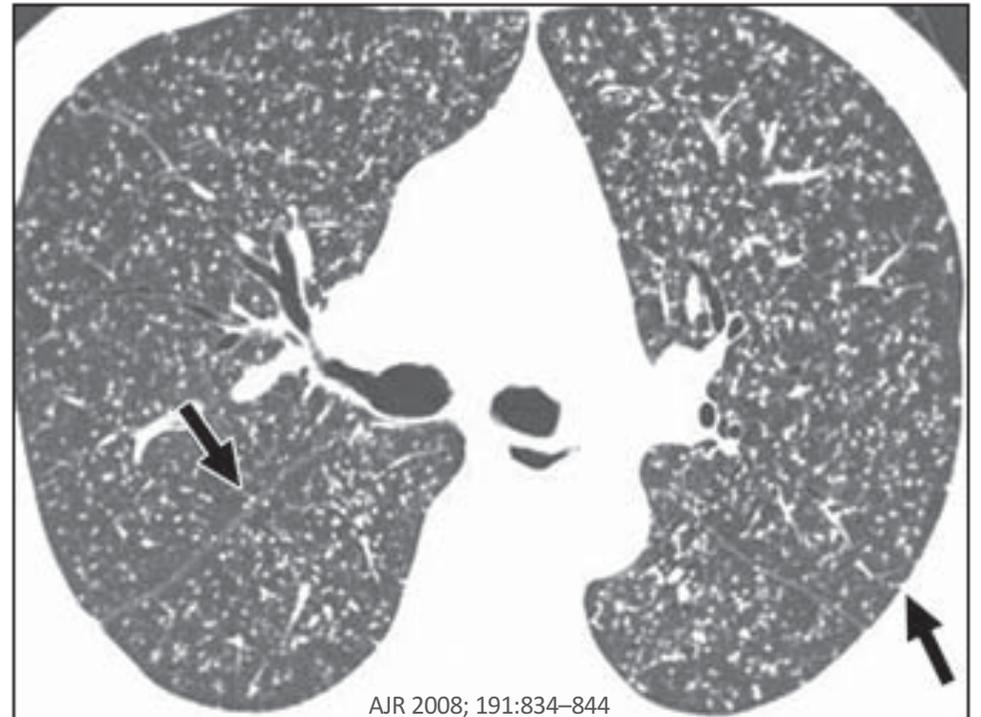


Imagiologia

Tuberculose miliar

- Disseminação hematogénea
 - 2-6% TB primária
 - + frequente na pós-primária

- TC tórax
 - Micronodularidade difusa
 - Espessamento septal interlobular
 - Fina reticulação intralobular
 - Opacidades *vidro despolido* (ARDS)



DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

ESTUDO MICROBIOLÓGICO (EXAME DIRECTO E CULTURAL):

- **Expectoração**
 - ≥ 3 amostras (3 dias consecutivos; $> 8h$ de intervalo);
 - Valor 3ª amostra questionável ($\uparrow S$ de 2 a 5%)
- **Expectoração induzida** (solução salina hipertónica 3-15%)
 - Fácil execução, bem tolerado, baixo custo
 - Boa rentabilidade diagnóstica: amostras seriadas (> 3)
 - Medidas de isolamento respiratório
- **LB/LBA**
 - Exame invasivo e custo elevado
 - Colheita de expectoração pós-procedimento e na manhã seguinte

Preferir LBA se:

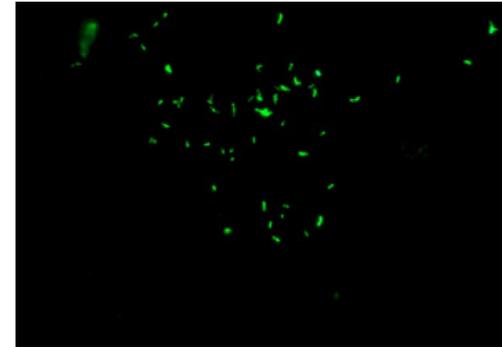
- Indução da expectoração é ineficaz
- Possível diagnóstico alternativo
- Atraso na obtenção de amostras é inaceitável

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

- **Exame micobacteriológico directo**

- Microscopia de fluorescência

- Auramina (amarelo-fluorescente)
- Mais rápido
- Mais sensível (ampliação 250-450x)
- Não necessita de descontaminação



- Coloração Ziehl-Nielsen

- Fucsina básica (avermelhada)
- Menos sensível (ampliação 1000x)
- Necessita de descontaminação da amostra



DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

- **Exame micobacteriológico directo**

Vantagens

- Rápido (< 24h)
- Fácil execução
- Baixo custo
- Quantificação carga bacilar

Desvantagens

- Baixa sensibilidade 20-80%
 - positivo só se $>10^4$ bacilos/ml
 - paucibacilares, crianças, idosos, imunodeprimidos
- Baixa especificidade
 - Não distingue MNT/MT
 - Bacilos vivos / mortos

1. **Detecção de novos casos**
2. **Grau de infecciosidade (carga bacilar)**
3. **Monitorização da resposta à terapêutica (Δ carga bacilar)**

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

- **Exame micobacteriológico cultural**



- Meios de crescimento

- **Sólidos (Lowenstein-Jensen)**

- Leitura quantitativa – contagem colónias
- Crescimento moderado: 2 a 3 semanas
- Resultado definitivo aos 60º dia
- Monitorização do tratamento



- **Líquidos (Middlebrook)**

- Enriquecidos; > S que o meios sólidos
- Crescimento rápido: 5 a 15 dias
- Resultado definitivo aos 42º dia
- Sistemas automáticos ou semi-automáticos de leitura (BACTEC)



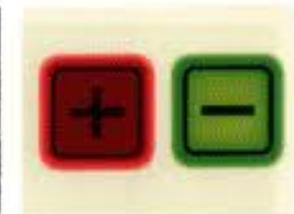
Step 1: Select workflow



Step 2: Scan tube at instrument



Step 3: Load where indicated by green LED



Step 4: Remove positives and completed negatives as they occur

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

- Exame micobacteriológico cultural

Vantagens

- > Sens (80-95%) e Especif (98%)
- Positivo se > 10 bacilos/mL

Desvantagens

- Moroso

1. Identificação da espécie
2. Teste sensibilidade antibacilares
3. Eficácia tratamento

Exame cultural positivo ► Diagnóstico de tuberculose activa

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

- **Teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN)**
 - Se forte suspeita de TP mas com ED (–)
 - Se fraca suspeita de TP (doentes assintomáticos) mas com ED (+)

Vantagens

- Rápido e precoce (24-48h)
- Específico *MTB-Complex*
(< 10 bacilos) – E 95%
- S variável (nº bacilos)
 - ↑ ED +
 - ↓ ED -, paucibacilares e extra-pulmonar

Desvantagens

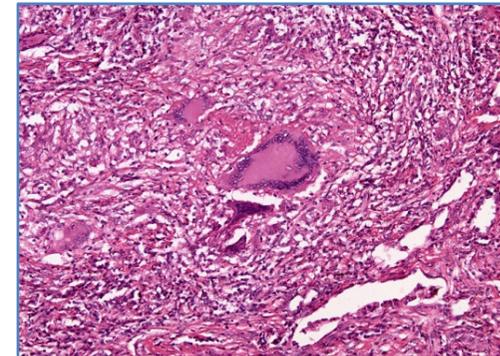
- Caro (14x ED)
- ↓ S amostras extra-pulmonares
- Falsos +
 - Contaminação da amostra
 - Bacilos não viáveis
- Falsos -
 - Presença de inibidores
 - Paucibacilares

ED POSITIVO + TAAN POSITIVO »» Confirmação Dx

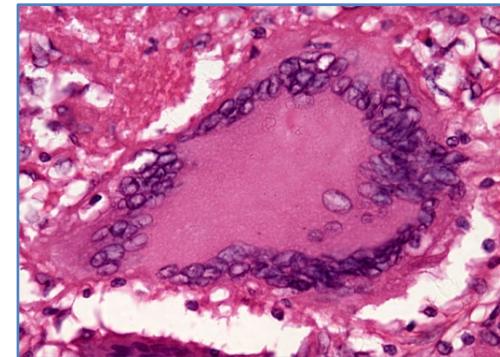
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR

Anatomia Patológica

- **Granuloma epitelióide**
 - Orla de linfócitos
 - Necrose de caseificação central
 - Células gigantes multinucleadas Langerhans



Particularmente útil na tuberculose extra-pulmonar



DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PLEURAL



Toracocentese

Bioquímica

- Sempre exsudado | frequente proteínas totais $> 5\text{g/dL}$
raro glucose baixa ou $\text{pH} < 7,30$
- ADA | sens 92%, esp 90%

Contagem diferencial células

- Linfocitose (maioria $> 50\%$ linfócitos)
numa série de 254 doentes, só 6,7% com $< 50\%$ linfócitos

Cultura + em 35% ($>$ em infectados HIV)

BACTEC melhor que Lowenstein-Jensen

Exame directo BAAR | quase sempre negativos (excepto empiema ou em imunodeprimidos)

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PLEURAL



→ Toracocentese

ADA >70 U/L + razão L/N >0,75

ADA 40-70 U/L + razão L/N >0,75

TRATAR

Clínica atípica

Clínica sugestiva

ADA <40 U/L

Clínica sugestiva

Biopsia pleural

Cultura + em 55%

TRATAMENTO DE TUBERCULOSE

BIOLOGIA DO *M. TUBERCULOSIS*

- Crescimento em **aerobiose**
- **Multiplicação lenta** (tempo de duplicação=20 h)
- Grande potencial de crescimento **extra e intracelular**
- Capacidade em crescer **intermitentemente** e permanecer **quiescente** durante longos períodos
- Grande capacidade de desenvolvimento de **mutantes resistentes**

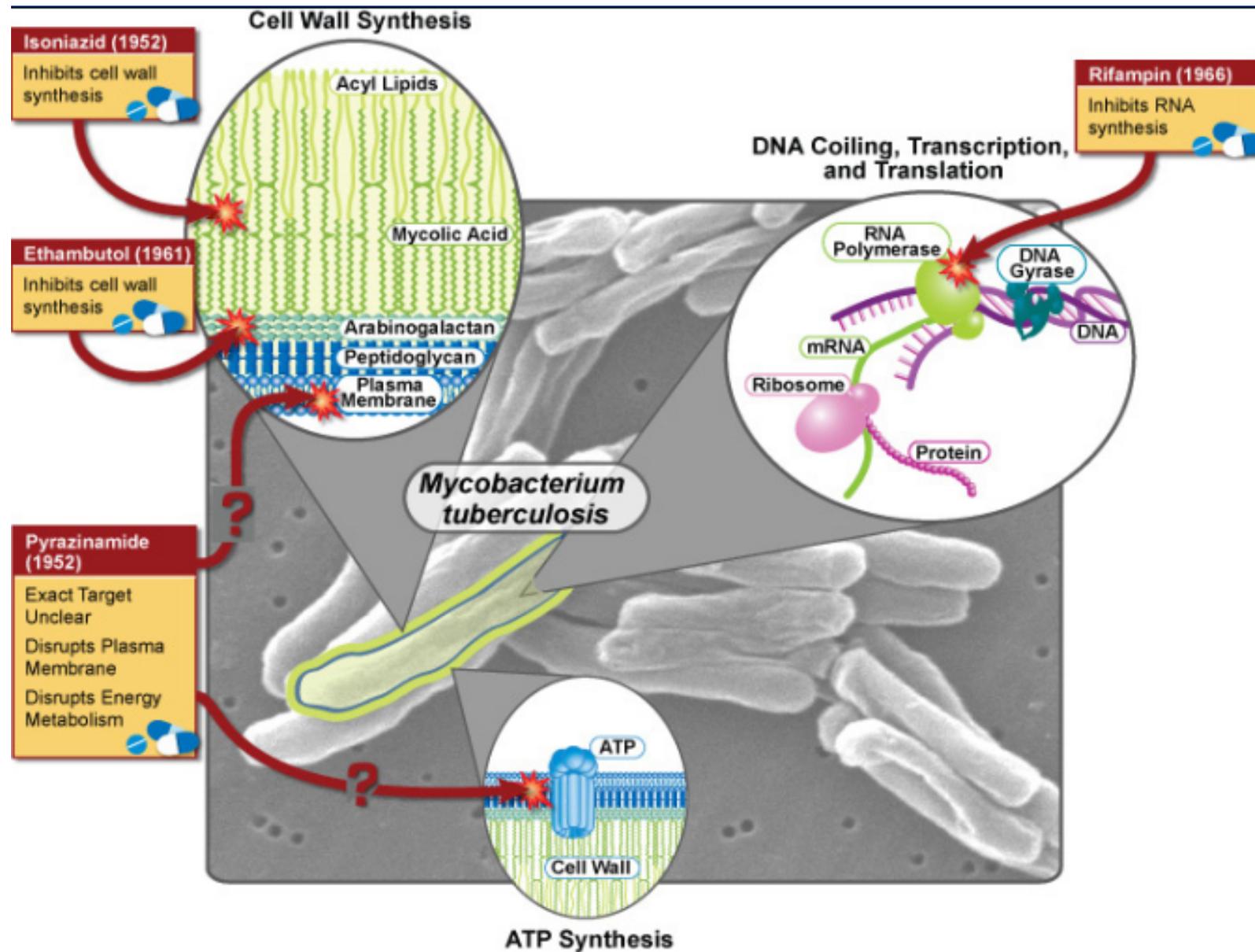
PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

- Poliquimioterapia
- Tratamento prolongado
 - 1ª fase: Diminuir rapidamente o número de bacilos
 - 2ª fase: Esterilizar as lesões e prevenir recidivas
- Administração diária em toma única (TOD)

TRATAMENTO DE TUBERCULOSE

Fármacos antituberculosos	
1º grupo (1ª linha, via oral)	Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E)
2º grupo (injectáveis)	Estreptomicina (S), Canamicina, Amicacina, Capreomicina
3º grupo (fluoroquinolonas)	Ofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina
4º grupo (2ª linha, via oral)	Etionamida, Protionamida, Cicloserina, Terizidona, PAS
5º grupo	Clofazimina, Linezolide, Amoxicilina + Ác. Clavulânico, Tiocetazona, Imipenem/Cilastina, Claritromicina

Actividades específicas dos fármacos de 1ª linha orais



TRATAMENTO DE TUBERCULOSE

Actividades específicas dos fármacos

Tipo de actividade	Fármaco e grau de actividade
Bactericida	H, S > R, E
Esterilizante	Z, R > H
Prevenção de resistências	H, R > E, S

Mtb Intracavitária	Mtb Intracelular	Mtb em Focos caseosos sólidos	Mtb Quiescente
<ul style="list-style-type: none">• Aerobiose• Crescimento rápida• pH neutro	<ul style="list-style-type: none">• Anaerobiose• Crescimento lento• pH ácido	<ul style="list-style-type: none">• Anaerobiose• Crescimento intermitente• pH neutro	
HSRE	ZHR	RH	

REGIMES DE TRATAMENTO

- **Fase inicial:** esquema padrão com quatro fármacos (INH, RIF, PZA, EMB)

2 meses (56 doses)

Após fase inicial completa, negatificação cultural, conhecimento TSA 1ª linha



Morte rápida bacilos (bactericida)
Melhoria rápida sintomas
Prevenção de resistências

- **Fase de continuação:** dois fármacos (INH, RIF)

4 meses (126 doses)

7 meses (217 doses)

10 meses (296 doses)

▪ Esquema clássico

Esterilização
Prevenção de recidivas

▪ Lesões cavitadas
▪ Cultural + aos 2 meses
▪ Fase inicial sem Z
▪ Silicotuberculose

▪ TB óssea ou do SNC
▪ Fase inicial sem R (10 a 16 m.)

▶ TOD 5 dias/semana = TOD 7 dias/semana

REGIMES DE TRATAMENTO

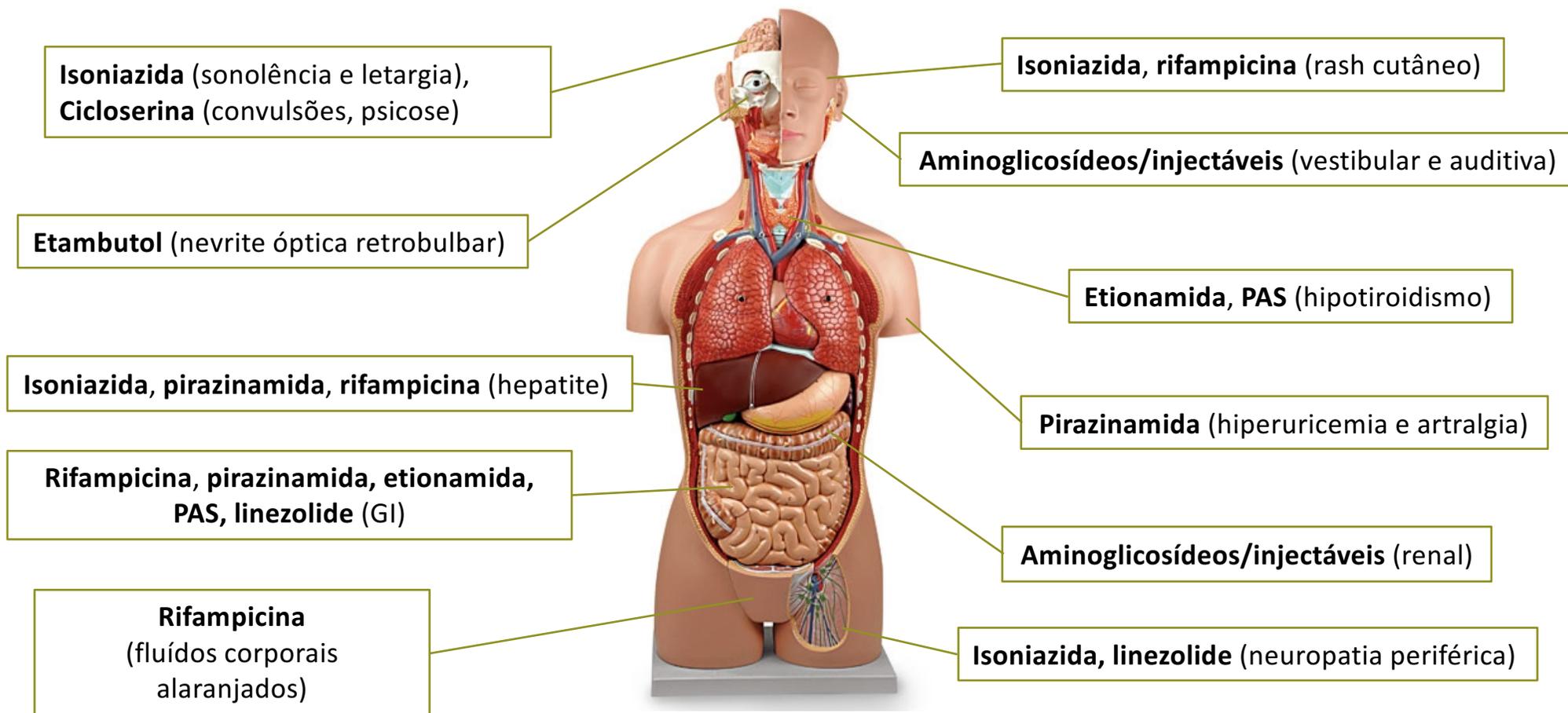
▶ PREPARAÇÕES COM COMBINAÇÃO NUMA DOSE FIXA

▶ RIFATER – H 50mg; R 120mg; Z 300mg

▶ RIFINAH – H 150mg; R 300mg

Grupo	Fármaco	Dose (mg/Kg)	Dose média e máxima (mg)
1	H	5	300 (300)
	R	10	600 (600)
	Z	25 (20-30)	1500 (2000)
	E	20 (15-25)	1200 (2000)
	RIF	5	300 (300)
2	S	15	1000 (1000)
	Km	15-20	750 - 1000 (1000)
	Am	15-20	750 - 1000 (1000)
	Cm	15-20	750 - 1000 (1000)
3	OfX	7,5-15	600 - 1000
	Lfx	500	500 - 1000
	Mfx	400	400

Toxicidade mais frequente



FACTORES DE RISCO



TUBERCULOSE RESISTENTE

- **Mono-resistente**

Resistente a 1 fármaco de primeira linha | H, R, Z, E

- **Poli-resistente**

Resistente >1 fármaco de 1ª linha, excepto H ou R

- **Multi-resistente**

Resistente a H e R

- **Extensivamente resistente**

Resistente a H e/ou R + qualquer Q + pelo menos 1 injectável

Factores de risco para resistência

Com tratamento prévio

- Falência de esquemas de tratamento
- Recidiva ou re-tratamento após abandono
- Mau regime terapêutico | não TOD; ruptura de stock
- Co-morbilidades com má-absorção, diarreia

Risco exposicional

- Exposição a casos TB resistente
- Reclusão ou exposição em instituições com surtos ou elevada prevalência de TB resistente
- Residência ou viagem a regiões de elevada prevalência de TB resistente
- Profissionais de saúde
- Toxicodependência
- Infecção HIV



Indicação para
teste molecular
de resistências

Mensagens finais

- TB é ainda uma das doenças com maior morbi-mortalidade a nível global
- O espectro da TB inclui infecção latente, doença subclínica e doença activa com severidade variável
- Pode atingir qualquer órgão, mas envolve quase sempre o pulmão
- O rastreio de infecção latente inclui pesquisa de sintomas, Rx, TST e IGRA
- O tratamento de infecção latente habitual é 6H ou 9H em casos de alto risco
- O diagnóstico de TB (doença) é confirmado por exame cultural positivo, ou exame directo e TAAN positivos
- O tratamento de TB (doença) clássico é de 2HRZE (56 doses) + 4HR (126 doses)
- A toxicidade aos anti-bacilares é frequente, sendo a mais relevante a hepatotoxicidade e a digestiva