



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JORGETTE VERÓNICA MENDES DUMBY

UM CASO DE SOBREVIVÊNCIA DE TUBERCULOSE
EXTENSIVAMENTE RESISTENTE

PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. MARIA CELESTE SILVA ALCOBIA

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL DA SILVA ROBALO CORDEIRO

MARÇO/2017

Índice

Abreviaturas	2
Título	4
Resumo	5
Abstract	6
Palavras-Chave/keywords	7
Introdução.....	8
Caso Clínico	9
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Referências Bibliográficas	28
Consentimento Informado	30

Índice das figuras e tabelas

Figura 1	12
Figura 2	16
Figura 3.1.....	18
Figura 3.2.....	18
Tabela 1	19

Abreviaturas

°C – Graus centígrados

AA – Ar Ambiente

bpm- batimentos por minuto

CDP- Centro de Diagnóstico Pneumológico

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

C.K – Creatinina Kinase

cpm – ciclos por minuto

FC – Frequência cardíaca

Fig. – Figura

G.G.T – Gamaglutamiltransferase

Hb – Hemoglobina

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

i.d – Uma vez por dia

Kg/m² - Quilograma por metro quadrado

L – Litro

L.D.H – Lactato Desidrogenase

LLBA – Líquido Lavado Bronco-Alveolar

mmol/L – micromol por litro

mg – miligrama

mL – mililitro

mmHg – milímetros de Mercúrio

MV – Murmúrio Vesicular

O₂ - Oxigénio

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS - Ácido Para- AminoSalicílico

PCR – Proteína C – Reactiva

PaCO₂ – Pressão de Dióxido de Carbono no sangue arterial

PaO₂ – Pressão de Oxigénio no sangue arterial

SpO₂ – Saturação Periférica de oxigénio

TA – Tensão Arterial

TB – Tuberculosis/Tuberculose

T.G.O – Transaminase Glutâmica Oxalacética

T.G.P –Transaminase Glutâmica Pirúvica

U/L – Unidade por Litro

UT – Unidades de Tuberculina

VCM – Volume Corpuscular Médio

TB-XDR/XDR-TB – Tuberculose extensivamente resistente

Título

Um Caso de Sobrevivência de Tuberculose
Extensivamente Resistente

A Survival Case of Extensively Drug
Resistance Tuberculosis

Resumo

Os casos de Tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) são raros, embora esta situação se possa alterar drasticamente, devido a capacidade cada vez mais comum, que os microorganismos têm para adquirir resistências.

A importância de selecionarmos, sempre esquemas terapêuticos compostos pela associação de vários fármacos é a melhor e mais eficaz forma de tratarmos a doença, dado reduzir o aparecimento de resistências futuras. A Tuberculose, é ainda a doença infecciosa com maior taxa de incidência e mortalidade no mundo.

A divulgação destes casos raros, assumiu grande utilidade na abordagem e realização de tratamento eficaz destas situações, pelos médicos que lidam com esses casos, de modo a que possam obter o diagnóstico precoce e o sucesso terapêutico. A TB-XDR apresenta altas taxas de mortalidade, em parte, por existir pouca informação fidedigna.

O Sr. J.M.C.S.M. 48 anos, esteve internado na enfermaria de Pneumologia durante 281 dias, tendo dado entrada com sintomas constitucionais inespecíficos, mas que o seu histórico médico de antecedentes de tuberculose há doze anos, com má adesão à terapêutica, o que provavelmente muito contribuiu para a resistência actual, fizeram logo suspeitar desta doença. O doente estava desempregado e numa família disfuncional. Tinha antecedentes de consumo excessivo de álcool e tabaco.

Há muita informação importante, que podemos reter com este trabalho, mas duas são fundamentais: é fulcral tratar sempre a Tuberculose com mais de dois antibacilares e os esquemas terapêuticos devem ser cumpridos até ao fim e com os fármacos correctos.

Abstract

XDR-TB is still rare but this scenario might drastically change because of the natural capacity of microorganisms in acquiring resistance being more common. Although the choice to prescribe associations of antibiotics as a better way to treat the disease is one of the strategies to diminishes it, Tuberculosis is still the infectious disease with the highest incidence and mortality in the world. It is important to share XDR-TB cases so doctors can be able to diagnose and treat it earlier as it has a huge mortality rate and the background literature is too poor. Mr. J.M.C.S.M. 48y, was in our Pneumology ward for 281 days as he entered with such general symptoms but his past medical history of Tuberculosis with suboptimal treatment adherence, which contribute to existence of resistance made us diagnosed it very promptly. The patient was unemployed, with dysfunctional family and heavy consume of alcohol and tobacco.

We can conclude too many important things from here, but two are essential about resistance: it is important to treat always a TB with more than two antibiotics and that the therapeutically regimen should always be completed without failures and with the right drugs.

Palavras-Chave/keywords

Tuberculose/Tuberculosis; Caso clínico/Case report ; *Mycobacterium tuberculosis* /*Mycobacterium tuberculosis*; TB-XDR/XDR-TB; MDR/MDR

Introdução

Existem muitos artigos na literatura médica sobre tuberculose multirresistente, e acentuada escassez de registos sobre tuberculose extensivamente resistente (1).

A tuberculose é uma doença provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis* que pode atingir qualquer órgão ou sistema, mas o órgão alvo por excelência é o pulmão(2).

Trata-se da doença infecciosa com maior incidência e mortalidade no mundo, existindo 9 milhões de novos casos e 1.5 milhões de mortes só no ano de 2013 (segundo dados da OMS)(3, 4). O tratamento assenta no uso de antibacilares e a sua resistência resulta de uma pressão selectiva sobre esta micobactéria, exercida durante mais de 50 anos de recurso à terapêutica antibacilar. A emergência de estirpes resistentes, coloca uma grave ameaça ao controlo desta doença.

Os casos de Tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) embora raros, têm vindo a aumentar(4, 5), devido a capacidade cada vez mais comum, que os microorganismos têm para adquirir resistências.

O tratamento nestes casos, é potencialmente mais tóxico, e mais caro(6) do que o tratamento de um caso de Tuberculose sensível(5, 7) e deve ser personalizado(4). A realização de testes de sensibilidade aos antibióticos é fundamental(8).

Quando se evidencia resistência para a rifampicina e para a isoniazida, estamos perante um caso de multi-resistência – TB-MDR. A tuberculose extensivamente resistente – TB-XDR, para além dos fármacos envolvidos na multi-resistência, verifica-se também resistência para uma fluoroquinolona e para pelo menos um de três fármacos injectáveis de segunda linha(4, 5, 9).

Caso Clínico

J. M. C. S. M.

Género: Masculino

Data de nascimento: 10-05-1965

Idade: 48 anos (na altura do primeiro contacto com a equipa médica)

Raça: Caucasiana

Profissão: Desempregado à data do internamento (actividade laboral na área da construção civil)

Naturalidade: Coimbra

Residência: S. Silvestre - Coimbra

História pregressa:

J.M.C.S.M. no dia 03/03/2014, foi trazido ao serviço de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra – CHUC- HUC, por mal-estar geral, grande debilidade, com queixas de astenia, anorexia, prostração, sudorese nocturna, tosse com expectoração escassa, febre de predomínio vespertino, perda ponderal (não quantificada) e arrepios de frio com cerca de um mês de evolução. Referiu ainda dejecções líquidas, de coloração esverdeada, para a qual realizou antibioterapia (Amoxicilina+ Ácido clavulânico 1000mg 2id durante 8 dias– terminou um dia antes da vinda para as urgências), sem melhoria das queixas.

Ao exame objectivo doente apático, e pouco colaborante. Febril (38,7 °C), hemodinamicamente estável : TA 110/61 mmHg ; FC – 70 bpm ; SpO2: 96% em ar ambiente (AA). Peso: 61 kilos; altura : 1,70 metros; IMC: 21,1 kg/m².

Pele e mucosas: Coradas e hidratadas. Apresentava algumas telangiectasias faciais.

Sem sinais de dificuldade respiratória. Auscultação cardíaca: rítmica, sem sopros. Auscultação Pulmonar: Murmúrio vesicular (MV) mantido. Roncos dispersos, sem broncospasmo.

Abdómen: Mole e depressível. Indolor à palpação. RHA mantidos e timpanismo generalizado.

Membros inferiores: Sem edemas. Sem sinais de insuficiência venosa profunda. Várias cicatrizes extensas de intervenções cirúrgicas anteriores, em contexto de traumatismo.

Raiz da coxa direita apresentava um pequeno orifício, com drenagem espontânea de exsudado de cor amarelada.

Antecedentes Patológicos:

- Dislipidemia
- Hipertensão Arterial
- Tuberculose Pulmonar em 2002
- Antecedentes de várias cirurgias ortopédicas de etiologia traumática.
- Hábitos tabágicos de 30 UMA
- Hábitos alcoólicos > 80 gramas por dia.

Medicação habitual:

- Tiaprida 100mg
- Amissulprida 50mg
- Lorazepam 1mg
- Captopril 25mg
- Vitaminas do complexo B

Medicação prescrita no Hospital Sobral Cid, onde era seguido em consulta de desintoxicação alcoólica.

Diagnóstico diferencial:

- Reativação da tuberculose
- Neoplasia pulmonar ou hepática (+++ pelos sintomas constitucionais)
- Quadro pneumónico arrastado por outro agente infeccioso.

Realizou no serviço de urgência vários exames complementares de diagnóstico, com destaque para:

- ✓ PCR – 6,93 mg/dL ;
- ✓ Hemograma com leucograma: Hb - 11,6 g/dL; hematócrito – 33% ; HCM – 33,5pg; VCM - 95.8 fL ; eritrócitos – 3,47000/L; plaquetas – 289000/L; leucócitos: 9.5000/L com neutrofilia 78,4%; linfócitos – 10,1% ;
- ✓ Bioquímica: fosfatase alcalina (241 U/L); G.G.T (410 U/L); bilirrubina total (1,9 mg/dL); TGO (120 U/L); TGP (44 U/L) ; L.D.H(319 U/L); azoto ureico (7 mg/dL); creatinina (0,49 md/dL); osmolalidade (249 mosm/kg);
- ✓ Ionograma: hiponatremia (125 mmol/L) ; hipocaliemia (3 mmol/L)
- ✓ Gasometria: pH – 7,53 ; Sp O2 – 97% em AA; PCO2 – 27,1 mmHg; PO2 – 79,6 mmHg; HCO3 – 22,3 mmol/L

- ✓ Telerradiografia do tórax (figura 3.1);
- ✓ Exame micobacteriológico directo e cultural da expectoração com pesquisa de BAAR – Bacilos Ácido-Alcól Resistentes positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex-MTC* ;
- ✓ Serologias para o Vírus da Imunodeficiência Humana e hepatites, negativas.
- ✓ Exame micobacteriológico das fezes com pesquisa de BAAR (12/03/2017) em exame directo e cultural positivo (25/06/2014) com identificação da estirpe: *MTC*.
- ✓ Exame micobacteriológico da urina com pesquisa de BAAR (13/03/2017) negativo (23/05/2014) para *MTC*.

Pela detecção genómica do MTC registou-se resistência à rifampicina e à isoniazida, sendo esta a base para elaborar esquema terapêutico até resultado definitivo do antibiograma nomeadamente aos antibacilares de segunda linha que só viríamos a obter em Julho deste mesmo ano.

Concluiu-se tratar-se de uma Tuberculose Pulmonar e foi instituído o seguinte esquema terapêutico: Cicloserina 250mg 3id; Amicacina 750mg/2ml id ; Pirazinamida 2000mg id; Etambutol 1500mg/ml id; Levofloxacina 500mg id. Iniciou também correcção dos restantes parâmetros alterados.

Foi realizado o teste de sensibilidade aos antibióticos:

- ✓ Sensível a: pirazinamida, capreomicina, cicloserina, PAS, amicacina e linezolid.
- Resistente (desde o início da terapêutica) a: estreptomina, isoniazida, etambutol, etionamida, rifampicina e canamicina.
- Resistente (depois de alguns meses de tratamento): moxifloxacina.

No internamento:

O doente esteve internado durante 281 dias no nosso hospital. Ao longo destes dias foram aparecendo várias intercorrências e uma evolução nem sempre favorável da sintomatologia clínica.

No 12º dia de internamento, iniciou um quadro clínico com suspeita de Colecistite aguda alitiásica, com dor no hipocôndrio direito, hepatomegália e febre. TA: 97/61 mmHg e FC: 96 bpm. Analiticamente: TGO>TGP; FA – 360 U/L ; GGT – 240 U/L ; Bilirrubina Total – 3,3 mg/dL ; Bilirrubina Directa – 1,9 mg/dL. Ecograficamente: derrame peritoneal,

hepatoesplenomegália, dilatação da veia porta e alterações sugestivas de colecistite aguda.

Optou-se por pausa alimentar e terapêutica médica (piperacilina+tazobactam), com resolução parcial. As alterações das provas hepáticas eram tão acentuadas que conduziram a um ajuste no esquema terapêutico.

O doente manteve-se indisposto, sonolento e prostrado nos três dias seguintes. Ao exame objetivo: alternância períodos de apirexia com picos febris (o maior registado foi de 39,9°C); no abdómen - área endurecida na região do hipocôndrio e flanco direito; hipofonese cardíaca e ronos dispersos à auscultação cardiopulmonar. Optou-se pela realização de nova Ecografia abdominal com punção da vesícula biliar sob analgesia local - colecistostomia percutânea – com drenagem de líquido límpido (Figura 1).



Figura 1 Fígado de volume e morfologia normais e textura globalmente mais reflectiva do que o normal, compatível com infiltração esteatósica difusa. Não apresenta formações nodulares nem outras alterações texturais hepáticas. Vesícula biliar de parede espessada (5 mm) e estratificada, contendo lama biliar, alterações compatíveis com quadro de colecistite. Não há dilatação das vias biliares. Ligeiro derrame peri-hepático. Ausência de derrame peritoneal. A punção da vesícula foi feita por via trans-hepática tendo sido aspirado bÍlis límpido, sem aspecto purulento.

Exame micobacteriológico de Líquido biliar: Negativo.

Após mais três dias de evolução, doente emagrecido (perda de cinco quilos); continuava com temperaturas de 38,8°C e mantinha queixas de dor abdominal (já não tão intensas,

com melhoria da PCR). Optou-se por medicar com piperacilina+tazobactam. Durante exame objectivo também se identificou uma fistula na região coxofemoral direita, para a qual foi pedido uma radiografia (dois planos), Ressonância Magnética e colaboração dos colegas de Ortopedia, dado a febre atingir os 40°C e suspeitar-se de uma Osteomielite. Estes exames mostraram alterações de osteíte e cicatrizes de abordagem cirúrgica anterior na coxa direita. A fistula encerrou espontaneamente.

As alterações vesiculares obtiveram melhorias nos exames de controlo após alguns dias. No dia 28/03/2014, efectuou prova de Intradermo reacção, a 2 UT com leitura às 72 horas com 13 mm de induração.

Quadro de desorientação, confusão e prostração. Foi observado pela Neurologia que realizou entretanto Punção Lombar - negativa para as suspeitas equacionadas. Considerou tratar-se de encefalopatia hepática secundária a alcoolismo crónico. A TC-CE não evidenciou alterações relevantes, apenas sequelas de etilismo – demência alcoólica e mielopatia. Associou-se à prescrição multivitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis + Ácido fólico.

O estado do doente foi agravando, estando cada vez mais sonolento e pouco colaborante. Por orientação da Neurologia suspendeu-se o Lorazepam e a Amisulprida. Doente melhorou, estando mais vígil e colaborante. Durante estes dias houve sempre registos de picos febris (os mais altos na ordem dos 39,7°C), embora mantivesse o apetite, bons valores de saturação e melhoria clínica do quadro pneumológico.

No 49º dia de internamento para além da febre intermitente, e taquicardia (FC - 100bpm) regista-se diurese de 3600ml nas últimas 24 horas. Os restantes sinais vitais estavam dentro de valores normais: TA -144/90 mmHg; FR – 20 cpm ; SpO2 – 100% AA; sem queixas álgicas. No dia seguinte, normalização dos sinais vitais; visivelmente mais emagrecido e à auscultação pulmonar roncospersos. Realizou análises.

No 51º de internamento, manutenção de períodos febris. Auscultação pulmonar: diminuição do MV no andar médio esquerdo. Analiticamente: hipomagnesémia (1,41 mg/dL) e hipoamoniémia (5 mcmol/L) e já em melhoria de quadro de hipocaliémia(1,7 mg/dL). Está medicado com cloreto de potássio e magnésio.

Nos cinco dias seguintes, para além dos picos febris, iniciou quadro de erupção cutânea do tipo eczematoso no dorso que melhorou após quatro dias de evolução (fez betametasona 0.5mg/g+ Clotrimoxazol 10 mg/g creme); progressão da perda ponderal, agora com 50 quilos e com astenia marcada.

No 57º dia de internamento (29/04/2014), novamente com compromisso cognitivo e inicia quadro de incontinência fecal; mantém alterações pulmonares, que passados três dias evoluem para fevres bilaterais discretos. Apesar do quadro clínico, estava consciente, orientado e colaborante.

No 64º dia de internamento (06/05/2014), iniciou quadro de taquicardia(FC – 150 bpm), febre, confusão – com vontade de abandonar quarto de isolamento, mas sem efectividade. Sem alterações pulmonares ao exame objectivo. Optou-se por pedir um Electrocardiograma (não evidenciou alterações de relevo); telerradiografia do tórax e análises. Suspendeu-se a ceftozidina por colestina para a *Pseudomonas aeruginosa* que entretanto foi positiva na expectoração. A febre cedia com paracetamol.

No 70º dia de internamento regista-se diurese de 7000 mL nas 24 horas. Não apresentava queixas. Ao exame objectivo: temperatura (38,6°C). Passado um dia matinha elevada diurese e queixas de toracalgia que cederam após toma de paracetamol. Exame objectivo era sobreponível (sem alterações). Telerradiografia tórax compatível ainda com existência de processo pneumónico.

No 74º dia de internamento, melhor controlo dos esfínteres anais; pico diário febril. Apresenta-se mais sonolento e referiu tonturas; volta a registar alto débito urinário (5L nas 24 horas); TA 71/38 mmHg. Pede-se doseamentos na urina das 24 horas; da hormona antiurética e administração de Hemacel® endovenoso e dopamina em perfusão contínua. Estudo foi inconclusivo para a etiologia da diurese acentuada. Analiticamente: Leucocitose (44.000/L) com neutrofilia; Gasometria em AA: pH – 7,99 ; PCO₂ – 27 mmHg ; PO₂ – 70 mmHg ; SpO₂ 94% em AA. Adicionou-se 1,5 L de O₂ por minuto; Vancomicina e Piperacilina/Tazobactam ao esquema terapêutico. Pediu-se hemocultura e colaboração dos colegas da Nefrologia. Não foi possível realizar fibroscopia com lavado broncoalveolar por falta de condições.

No 79º dia de internamento, regista pico febril (39,4°C) que cedeu ao paracetamol. Estava desorientado e emagrecido. O exame directo do aspirado brônquico e do LLBA positivos para B.A.A.R. e Gram identificou *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, com introdução de antibioterapia de acordo com antibiograma.

Ao 87º dia de internamento, encontrava-se prostrado e sonolento, embora consciente orientado e colaborante. Desde há dois dias com registo tensões sistólicas de 90 mmHg e diastólicas de 55 mmHg. Queixas de tosse esporádica escassamente produtiva e toracalgia difusa. Analiticamente: PCR – 8,78 mg/dL; Leucócitos – 10,200/L. Após doseamento de pico e vale da Amicacina, aumenta-se a sua dose para 1250mg, cada 24 horas.

Ao 94º dia de internamento (5/06/2014), encontrava-se mal disposto, confuso, desorientado e com humor depressivo. Manteve habituais picos febris nos dias anteriores. Por ausência total de expectoração optou-se por realização de Broncofibroscopia Óptica para realização das análises de controlo. Analiticamente: creatinina de 1,20 mg/dL; leucocitose de 22,000/L; PCR de 5,26 mg/dL. Quatro dias depois apresentava-se com melhoria do humor e sem alterações no restante exame objectivo. Ainda com astenia marcada (52 quilos). Apresentava exames de pesquisa para *Klebsiella* negativos (expectoração, aspirado brônquico, LLBA), pelo que se optou por suspender o Meropnem. Matinha positividade para *Pseudomonas* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Ao 107º dia de internamento, inicia quadro de odontalgia, com um dia de evolução e febre (já estava há alguns dias sem registar febre). De notar que nos últimos dias tinha valores de frequência cardíaca de 100/110 bpm. Foi pedida colaboração da Estomatologia – sem registo dos procedimentos realizados. Três dias depois substituiu-se a Levofloxacina pela Moxifloxacina.

No 120º dia de internamento (01/07/2014), apresentava-se bem-disposto, colaborante, com boa tolerância à medicação, embora com anemia persistente (9,6 g/dL). Ajustes terapêuticos da Amicacina de acordo com os doseamentos. Adicionou-se Sulcrafato à tabela terapêutica.

Há pelo menos uma semana sem registos de febre. Aumento ponderal de 8 quilos, agora a pesar 60 quilos (11/07/2014). Referiu queda de cabelo, embora mantivesse um bom estado geral e estivesse a tolerar bem o isolamento.

Ao 134º dia de internamento (15/07/2014) o doente apresentava queixas de tosse esporádica e expectoração escassa mas espessa e amarelada. À auscultação pulmonar: diminuição do MV no hemitórax esquerdo. Após seis dias já tinha atingindo a resolução. Novamente quase auto-suficiente (já não usava fralda por exemplo); demonstrava uma boa relação com o meio e apetite conservado. À auscultação pulmonar diminuição do MV no hemitórax esquerdo.

Dado a situação clínica, e na ausência de resposta do antibiograma para os antibióticos de segunda linha, e perante a resistência à isoniazida tratar-se de uma mutação inhA, determinou-se a genotipagem revelando esta tratar-se de um fenótipo de acetilador lento, com introdução deste fármaco na dose de 300mg id.

A partir do 147º dia de internamento (28/07/2014), já autónomo e com boa evolução clínica, inicia quadro de tosse persistente, acompanhada de expectoração purulenta que persistiu durante semanas. Sinais vitais normalizados. À auscultação pulmonar,

inicialmente roncos. Posteriormente, diminuição do MV à esquerda, fervores na base do hemitórax esquerdo e diminuição do MV à direita. Manteve-se bem disposto e com apetite preservado. Pediu-se telerradiografia do tórax, controlo analítico, colheita da expectoração para pesquisa de B.A.A.R e um novo antibiograma. Contactou-se o Instituto de Saúde Doutor Ricardo Jorge e foi-nos fornecida a informação da existência de resistência à moxifloxacina.

Perante estes novos resultados foi instituído nova tabela terapêutica com: Pirazinamida 1500 id; Cicloserina 250mg 3id; Amicacina 1750mg cada dois dias; Linezolide 600mg id; Isoniazida 300mg id.

O doente não se mostrou receptivo a falar com o psicólogo, após lhe ter sido proposto pelo médico assistente.

Pediu-se uma Tomografia computadorizada (figura 2).

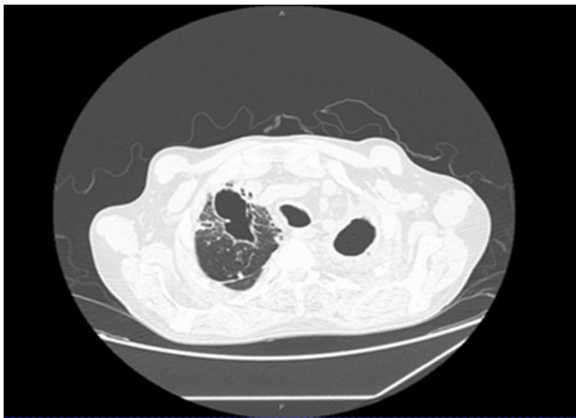


Figura 2-A

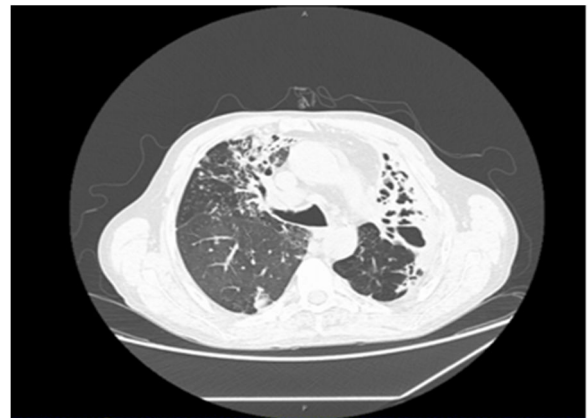


Figura 2-B

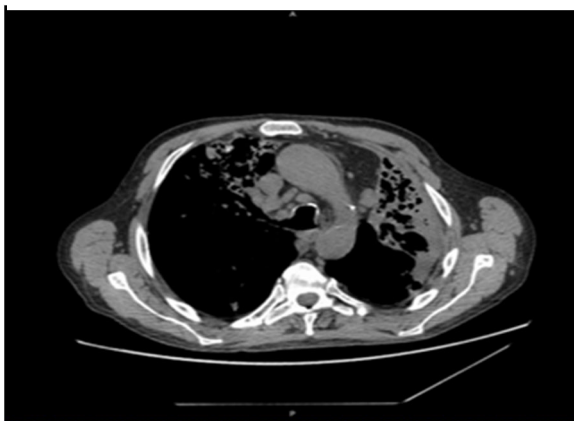


Figura 2-C

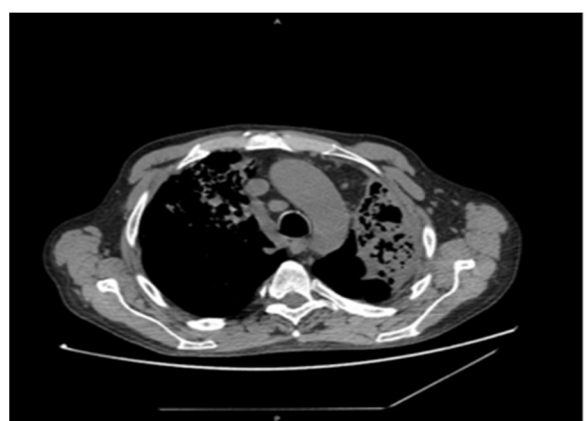


Figura 2-D

Figura 2 - A,B,C, e D. Tomografia computadorizada realizada no dia 12/08/2014. Evidencia lesão cavitada bilateral, extensas lesões fibróticas, associadas a bronquiectasias de tracção; ligeiro derrame pleural esquerdo com sinais de organização. Adenopatias mediastínicas, nomeadamente paratraqueais direitas (maior com 12mm de menor eixo).

Há brônquios de parede espessada bilateralmente.

O doente foi evoluindo sem outras intercorrências e no dia 18/08/2014 suspendeu o Meropenem pois já tinha feito vinte e um dias de terapêutica.

Ao 175º dia de internamento (25/08/2014), embora apresentasse melhoria clínica e analítica, ganho ponderal (a pesar 66 quilos no dia 20/08/2014). O exame directo e culturais ainda se encontravam positivos para *Mycobacterium tuberculosis* e para *Pseudomonas*. Manteve-se sempre clinicamente estável nos dias seguintes, mesmo depois da cicloserina ter esgotado no hospital.

Foi-se mantendo clinicamente estável até ao 185º dia de internamento (04/09/2014) quando referiu anorexia, tosse seca irritativa, e mialgias para o qual foi pedido telerradiografia do tórax, revelando melhoria comparativamente com o início; ainda com infiltrados e micronodulação nos lobos superiores. O exame directo e cultural da expectoração já estavam negativos.

O doente não conseguiu fornecer nova amostra, pelo que foi necessário fazer uma Broncofibroscopia Óptica em que o aspirado brônquico ainda estava positivo para as micobactérias. Por haver persistência da anorexia realizou uma endoscopia digestiva alta e uma Ecografia abdominal. Ambas sem alterações que justificassem a sintomatologia. Realizou também uma telerradiografia, com evidência de melhoria radiológica.

No entanto, manteve quadro clínico de tosse seca não produtiva, anorexia e adicionalmente vômitos. Ao exame objectivo apresentava um bom estado geral, embora com fervores inspiratórios no apêx direito. Em cinco dias registou-se melhoria significativa do apetite e cessação da tosse.

No 220º dia de internamento (09/10/2014) após realização de Broncofibroscopia Óptica por falência da nebulização para obtenção de expectoração, a cultura no aspirado brônquico e no LLBA estavam ambas negativas. Seguidamente, tentou-se contactar o Delegado de Saúde para assegurar administração directa da medicação ao doente a seguir à alta; também se contactou o técnico superior do Hospital Sobral Cid para que o doente fosse reintegrado no curso de carpintaria que estava a frequentar antes de ser internado. Quinze dias depois, notável ganho ponderal, passou a pesar 70 quilos (14/10/2014) enquanto aguardava início da terapêutica com PAS, que iniciou no dia 17/11/2014.

No 260º dia de internamento (18/11/2014), doente queixou-se de omalgias de características mecânicas, sem história de queda ou traumatismo associado. Prescreveu-se diclofenac, sem melhoria do quadro. Posteriormente optou-se por fazer uma radiografia do ombro; foi também pedida colaboração dos colegas de Ortopedia que após observação concluíram se tratar de uma tendinite. Foi ainda à consulta de Psiquiatria –

médica suspendeu oxazepam, diazepam e haloperidol; prescreveu lorazepam 2,5mg ao deitar e trazadona 100mg (½) ao deitar. Aguardava condições para ter alta para domicílio (CDP – Coimbra ainda não tinha recebido a medicação para assegurar a continuidade do tratamento).

Após 273 dias internado, referiu dejectões diarreicas após toma do PAS tendo sido prescrito loperamida, sendo que dois dias depois já estava muito melhor. Pedido controlo da função tiroideia que estava normalizada visto poder ser alterado durante terapêutica com o PAS.

À data da alta apresentava-se assintomático do ponto de vista respiratório, gastrointestinal e urinário. Ao exame objectivo: consciente, orientado e colaborante. Eupneico em repouso. SpO2 99% em AA. Normotenso. Auscultação cardiopulmonar sem alterações relevantes.

Esquema antibacilar à data da alta: Cicloserina 750mg id; Linezolide 600mg id; Isoniazida 300mg id; PAS 4g 3id e Levofloxacina 500 id.

Diagnósticos finais:

- ✓ Tuberculose pulmonar XDR
- ✓ Colecistite aguda alitiásica
- ✓ Alcoolismo crónico
- ✓ Quadro neurológico com incontinência
- ✓ Hipocaliémia; Hipoalbuminémia
- ✓ Anemia Normocítica Normocrómica

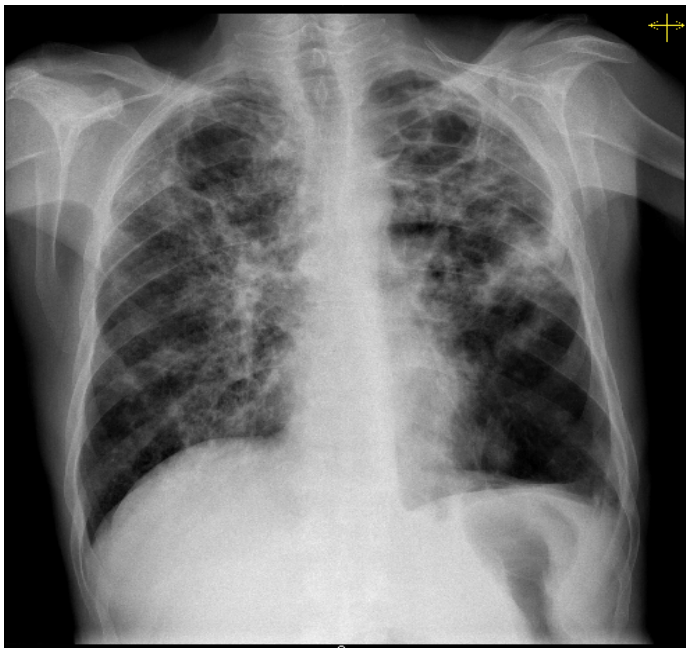


Figura.3.1 Telerradiografia do tórax em 03/03/2014: verificam-se alterações fibro-exsudativas bilaterais extensas com componente escavado, para além do reforço hilar e peri-hilar. Coração em gota.

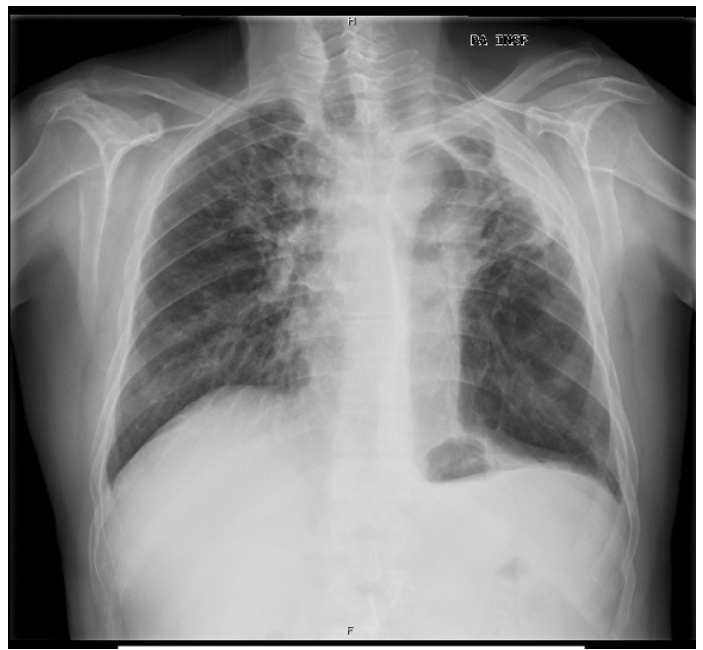


Figura 3.2 Telerradiografia do tórax em 29/10/2014: melhoria radiológica significativa em termos comparativos com o exame inicial (fig 3.1)

Hematologia	Valor à entrada	Valor à saída/alta	Valores de referência usados no Hospital *
Concentração Hemoglobina Corpuscular Média	35.0 g/dL	33.6 g/dL	31.5-34.5 g/dL
Eosinófilos	0,1%		0.02-0.5%
Eritrócitos	$3.47 \times 10^{12}/L$	$4.23 \times 10^{12}/L$	$4.50-5.50 \times 10^{12}/L$
Hematócrito	33.3%	37.5%	40.0-50.0%
Hemoglobina	11.6 g/dL	12.6 g/dL	13.0-17.0 g/dL
Hemoglobina Corpuscular Média	33.5 pg	29.8 pg	27.0-32.0 pg
Leucócitos	$9.5 \times 10^9/L$	$8.3 \times 10^9/L$	$4.0-10.0 \times 10^9/L$
Linfócitos	10.1%		1.0-3.0%
Neutrófilos	78.4%		2.0-7.0%
Plaquetas	289000/L	197000/L	150000-400000/L
Volume Corpuscular Médio	95.8 fL	88.7 fL	83.0-101.0 fL
Patologia Clínica			
Glicose	100 mg/dL	86 mg/dL	60-109 mg/dL
Azoto Ureico	7 mg/dL	9 mg/dL	7.94-20.9 mg/dL
Sódio	125 mmol/L	141 mmol/L	136-146 mmol/L
Potássio	3.0 mmol/L	3.3 mmol/L	3.5-5.1 mmol/L
Creatinina	0.49 mg/dL	0.65 mg/dL	0.72-1.18 mg/dL
Cálcio	8.3 mg/dL	9.7 mg/dL	8.8-10.6 mg/dL
Cloro	98 mmol/L	106 mmol/L	101-109 mmol/L
T.G.P	44 U/L	9 U/L	< 45 U/L
Fosfatase Alcalina	241 U/L	85 U/L	40-150 U/L
G.G.T	410 U/L	67 U/L	< 55 U/L
Bilirrubina total	1.9 mg/dL	0.4 mg/dL	0.3-1.2 mg/dL
T.G.O	120 U/L	26 U/L	< 35 U/L
L.D.H	319 U/L	151 U/L	125-220 U/L
C.K	41 U/L	146 U/L	< 171 U/L
Proteína C reactiva	6.93 mg/dL	0.55 mg/dL	0-0.5 mg/dL
Osmolalidade	249 mOsm/kg		260-302 mOsm/Kg
HCO ₃	22.3 mmol/L		21-29 mmol/L
PCO ₂	27.1 mmHg		35-45 mmHg
PO ₂	79.6 mmHg		83-108 mmHg

SpO2	97.0%		94-100%
pH	7.53		7.35-7.45
Lactato (sangue total)	1.77 mmol/L		0.50-2.00 mmol/L

Tabela 1. Comparação do estado analítico em que se encontrava o doente, à entrada e à data da alta. As análises que não têm resultado à data da alta, normalizaram meses antes da data da alta pelo que não foram reavaliados nessa altura. T.G.P – Transaminase Glutâmica Pirúvica; G.G.T – Gamaglutamiltransferase; T.G.O – Transaminase Glutâmica Oxalacética; SpO2 – Saturação periférica de Oxigénio; L.D.H – Lactato Desidrogenase; C.K – Creatinina Kinase

*Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - CHUC

Discussão

Este caso clínico relembra a complexidade da Medicina, não só por haver necessidade da intervenção de uma equipa multidisciplinar(10), desde o possível quadro de colecistite aguda que sendo um quadro de ventre agudo, pudesse necessitar de terapêutica cirúrgica urgente, a muito importante colaboração da Farmácia Hospitalar nos doseamento dos picos e vales de alguns antibióticos, a necessidade de contactar outros especialistas como os Nefrologistas, Otorrinolaringologistas, Estomatologistas, Ortopedistas e principalmente com o Delegado de Saúde Pública; relembra ainda a importância do trabalho em equipa, que é um dos maiores desafios da Medicina, onde o benefício do doente deve prevalecer sobre qualquer forma individualista de alguma especialidade ou médico. O paradigma mais recente que se prende com o facto de cada vez oferecermos mais possibilidades de diagnóstico, mas nem sempre um tratamento efectivo, que no caso deste doente até é uma excepção, pois, após imensas intercorrências poderá atingir a sua cura, o que nem sempre é possível(9, 11) dado que a maioria dos doentes acaba por necessitar de tratamento paliativo(11).

Algumas intercorrências foram devidas aos efeitos secundários da medicação, que nos casos de resistência, é comum prolongar-se a terapêutica para períodos mais longos e indeterminados, da qual se desconhecem ainda as reais consequências de tal duração(5, 7), nem a melhor forma de os monitorizar. Para este caso eram realizadas amicacinémia, provas hepáticas, hemograma, creatinina, azoto ureico, velocidade de sedimentação, PCR, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total e G.G.T.

O facto de ter um histórico pessoal de abuso crónico de álcool e tabagismo, aumenta a sua susceptibilidade para o aparecimento de doenças como a Tuberculose(12). Suspeita-se que esta já estivesse disseminada por outros órgãos para além dos pulmões, uma vez que o doente recorreu aos cuidados de saúde após algum tempo de evolução sintomática, favorecendo a disseminação da doença nomeadamente intestinal, confirmada pela positividade de exame directo, cultura e identificação da estirpe nas fezes; e forte suspeita da mesma etiologia na origem do processo fistuloso da coxa.

O cumprimento da terapêutica é fundamental para o sucesso do tratamento, e para a redução do aparecimento de resistências. Questiona-se a possibilidade de ter havido uma falha no seguimento de doentes portadores de doença infecto-contagiosa com contágio por via aérea, situação em que enquadra este caso clínico. O doente veio a admitir, a auto-interrupção do tratamento em 2002 após os meses iniciais, por se sentir melhor. Para além

das comorbilidades(12) que apresentava, a interrupção do tratamento foi muito provavelmente factor determinante para o surgimento de resistência, sendo importante manter elevado nível de suspeição(13). O somatório de diversos casos conduz ao aumento dos gastos, para o SNS(6) não só pelo tempo do tratamento, mas também pelo custo dos fármacos e combate aos seus efeitos adversos(7). Para além destes gastos, de considerar os relacionados com o afastamento da actividade laboral, a que estas situações obrigam. Particularmente neste caso os antecedentes do doente do foro psiquiátrico (Abuso do Álcool)(12) deveriam sensibilizar os profissionais de saúde no sentido de assegurar a toma observada da medicação – TOD, pela sua *compliance* estar comprometida.

O doente esteve internado por 281 dias, pelo que as probabilidades de adquirir uma infecção hospitalar são enormes, o que nos faz questionar sobre a necessidade ou não de se instituir terapêutica profilática para os agentes de infecção hospitalares mais comuns ou exames para o seu rastreio. Este doente acabou mesmo por desenvolver uma infecção por *Klebsiella e pseudomonas*(12) no decorrer do internamento, tal como já foi descrito. Uma das intercorrências registadas foi a patologia vesicular. Será que este doente beneficiaria de uma intervenção cirúrgica de emergência dado se tratar de um possível ventre agudo por provável colecistite aguda alitiásica? Ou por estar com uma infecção respiratória e todo o mau estado geral em que se encontrava, bastante débil, tornar-se-iam uma contraindicação?

É comum durante o período de resolução, de forma natural deixar de haver tosse e expectoração (quando tal não acontece, eventualmente tratar-se-á de uma sobreinfecção ou persistência da infecção). Sendo o controlo feito através da análise da expectoração, é importante que o doente consiga expeli-la, o que se torna difícil sem sintomatologia. Nestas situações realiza-se nebulização com solução salina hipertónica, ou na impossibilidade, desta uma broncofibroscopia óptica.

A febre foi um sinal de difícil controlo que se manteve durante os primeiros 7 meses após diagnóstico. Esta dever-se-á ao quadro de resistência à terapêutica. Ainda assim não há garantias de que não pudesse estar a ocorrer alguma infecção oportunista. O doente apresentou-se com períodos hipotensivos e de pior estado geral, que poderiam ser a tradução de um estado de sépsis. Os sintomas constitucionais poderiam ser a expressão de uma lesão tumoral, por exemplo um tumor broncogénico ou de um Carcinoma Hepatocelular dado os antecedentes alcoólicos deste doente.

Por outro lado o doente também teve sinais de possíveis melhorias. Mesmo durante os picos febris, prostração e debilidade manteve o apetite durante a maior parte do tempo de

internamento, queixando-se de anorexia apenas no mês anterior à alta! A saturação de O₂ também manteve-se sempre em níveis de normalidade. Apenas em alguns dias esteve abaixo dos valores considerados fisiologicamente normais.

São raros os doentes que gostam de estar internados no hospital, e são mais raros ainda, os que gostariam de passar mais de dois terços do ano internados num quarto de isolamento. Os doentes são pouco receptivos ao internamento e deixam de ser colaborantes durante a anamnese. Por outro lado alguns começam a ficar desorientados por estarem tanto tempo excluídos da sociedade, o que mostra que é fundamental existir uma boa relação médico doente, e o médico tem que ter noção do quão importante esta é! Só o médico poderá explicar para o doente a real importância de estar internado tanto tempo.

O preconceito associado a doença é ainda muito acentuado, sendo muitas vezes difícil reintegrar os doentes nas suas actividades prévias ao diagnóstico, não por incapacidade física resultante da doença, mas simplesmente porque a informação inadequada e os aspectos culturais que a doença carrega fazem com que as restantes pessoas se recusem a partilhar os mesmos locais das pessoas recentemente diagnosticadas com a doença.

Na tentativa de tentar diminuir ou até mesmo evitar os efeitos secundários e adversos da terapêutica usada nos casos de resistência, questiona-se se a cirurgia não seria um bom aliado ao tratamento médico nos casos de TB-XDR, maximizando a eficácia terapêutica(4). Assim para trabalhos futuros propor-se-ia uma revisão dos critérios/situações em que fosse possível tirar o maior proveito dessa associação ou da intervenção cirúrgica de forma individual.

Há necessidade de criação de uma legislação, para a protecção dos cidadãos, relativa aos casos de doentes que recusem tratamento e por isso se mantenham infectados e com risco de disseminar a infecção à terceiros, de forma consciente e deliberada, constituindo assim um atentado à saúde pública(9).

Actualmente o quadro vacinal em Portugal foi alterado, ficando a vacina do BCG reservada apenas a grupos intitulados como sendo de risco para a doença, pelo que podemos ser surpreendidos com novos casos de resistência. Nesse momento não há ainda estudos sobre as consequências desta alteração(10).

Quer o surgimento de novos fármacos, quer um estudo aprofundado e produção dos antigos, em doses e fórmulas adequadas, poderão de alguma forma revolucionar a terapêutica, sendo uma área para se continuar a investigar(14, 15).

Conclusão

Como conclusão, é importante lembrarmos que devemos olhar para o doente como um ser complexo e numa abordagem sempre bio-psico-social, ao invés de vermos simplesmente como uma doença.

A importância do diagnóstico atempado e início do tratamento com esquemas antibacilares e durante o período de tempo correctos, são fundamentais para evitar o aparecimento de formas resistentes.

A manutenção dos CDPs ou de outras estruturas qualificadas; um programa activo de controlo da doença e a contínua instrução de pessoas dedicadas e motivadas a assegurar a rede de cuidados gratuitos, facilitando a adesão à terapêutica e com isso redução do aparecimento, da propagação da doença e da resistência associada.

O tratamento efectivo da TB-XDR não está “standardizado”, sendo feitos tratamentos de recurso, sem certezas que serão realmente efectivos e sem experiência do uso destes fármacos a longo prazo. Assim sendo, o tratamento mais eficaz seria mesmo a prevenção, evitando o aparecimento de novos casos, e com isso os efeitos secundários da medicação nos doentes, diminuindo também o impacto financeiro que este tipo de terapêutica tem (gratuita e prolongada) para o sistema de saúde.

Embora tenha havido diminuição no número de casos de tuberculose sensível à terapêutica, não se deve descurar a luta contra a tuberculose. É muito importante que se crie legislação para isolamento, nos casos em que exista risco de contaminação de terceiros por parte de pessoas infectadas e sem aderência à terapêutica, para a protecção da sociedade.

É muito importante desmistificar o estigma e preconceito relacionado à doença que ainda se fazem sentir actualmente.

Agradecimentos

Agradecer ao Sr. J.M.C.S.M. por ter autorizado a exposição do caso clínico, para realização do meu Projecto de Trabalho Final, tendo respeitado sempre o seu anonimato. Lembrar que os médicos só são importantes porque existem doentes, e não doenças. Existem doenças que o médico desconhece, mas ao ouvir os doentes, passará a conhecer a história da doença!

Muito obrigada ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro por me ter dado a oportunidade de fazer o Trabalho final focando num caso clínico, que sem dúvida é um “exercício” complexo em que nos questionamos constantemente cada passo que deveremos seguir, e em que é importante prestar a atenção devida a cada pequeno detalhe pois poderão fazer uma grande diferença para o doente em causa.

À Dra. Maria Celeste Alcobia muito obrigada por me ajudar a escolher um caso tão desafiante, em que muitas vezes não sabia eu se certas situações eram causa ou consequência por estar tudo tão interligado! Obrigada por me orientar durante este processo todo, por toda a dedicação, paciência e horas despendidas comigo. Não poderia ter encontrado melhor orientadora, é sincero!

Ao CHUC e todas as funcionárias dos serviços bibliotecários centrais, pelo apoio na pesquisa e em especial a Sra. Josefina da biblioteca do Serviço de Pneumologia do Hospital.

À Faculdade, foram seis anos diferentes! Fazer parte desta academia é desafiante.

Aos meus pais obrigada por tudo! Nada teria sido possível sem o vosso esforço e sacrifício! Aos meus irmãos, acho que os pais só vos fizeram para que eu tivesse pessoas para incomodar.... Não sei de onde vocês tiraram a ideia louca de que eu era capaz de fazer tudo e mais alguma coisa... Obrigada por me deixarem ser tão insistente e evoluir no meu nível de persistência! Obrigada, avó. És maravilhosa.

Aos meus amigos, oh! Vocês são indescritíveis, parece que foram feitos para mim! Cada um ajudou como podia e exactamente na altura em que necessitava.

Obrigada tio e madrinha! Sempre presentes. Obrigada a todos familiares.

Obrigada também à tia Ana e a Inês Chaves pelo apoio, incentivo e força.

Ao melhor Engenheiro que Coimbra alguma vez teve, obrigada por todo apoio. Obrigada por me presentear com a minha família de Coimbra! Vocês são maravilhosos.

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento e realização da tese um muito obrigada!

Muito, muito obrigada a todos, acreditem que cada um de vós é uma inspiração para mim! Sábio é quem consegue observar os outros a ponto de conseguir aprender algo útil com eles! Ainda não sou sábia, mas com a vossa ajuda estou mais perto que ontem! Obrigada por partilharem tanto da vossa sabedoria comigo. Quero mais!

(são imensas as pessoas que contribuíram para esta longa caminhada, é impossível citar todas aqui. Sem dúvida que há muitas mais pessoas. Guardo por essas pessoas um carinho muito especial! Não é necessário estar presente durante o percurso todo, o importante prende-se simplesmente com o facto de em algum momento da vossa vida terem gasto o vosso tempo para me encorajar!)

Referências Bibliográficas

1. Khurana AK, Aggarwal D. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance in extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2015;45(1):294-5.
2. Rodrigues FF DA. Tuberculose - 25 perguntas frequentes em pneumologia: Sociedade Portuguesa de Pneumologia.
3. Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer? *Eur Respir J.* 2015;45(3):577-82.
4. Matos-Tocasca M, De la Cruz-Ku G, Auccacusi E, Fernandez-Salas D, García-Ahuanari T, Valcarcel-Valdivia B. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Report and Literature Review on Two Cases Requiring Prolonged Treatment. *Am J Case Rep.* 2016;17:819-26.
5. Trauner A, Borrell S, Reither K, Gagneux S. Evolution of drug resistance in tuberculosis: recent progress and implications for diagnosis and therapy. *Drugs.* 2014;74(10):1063-72.
6. Codecasa LR, Ciconali G, Mazzola E, Ferrarese M, Cirillo D, Borroni E, et al. Managing an extensively drug-resistant tuberculosis outbreak: the public health face of the medal. *Eur Respir J.* 2015;45(1):292-4.
7. Arbex MA, Siqueira HR, D'Ambrosio L, Migliori GB. The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):554-9.
8. Hong-min W, Xiao-Hong Z. Association of drug susceptibility testing results for first- and second-line drugs with treatment outcomes in patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1285-6.
9. Jacobson KB, Tate M, Eksteen F, Moll A, Padayatchi N, Friedland G, et al. Care of the patient with XDR-TB who has failed treatment. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):269-70.
10. Alffenaar JC, Akkerman OW, Anthony RM, Tiberi S, Heysell S, Grobusch MP, et al. Individualizing management of extensively drug-resistant tuberculosis: diagnostics, treatment, and biomarkers. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):11-21.
11. Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Management of extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):237-9.

12. Zhao JN, Zhang XX, He XC, Yang GR, Zhang XQ, Li HC. The Relationship between Extensively Drug-Resistant Tuberculosis and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134998.
13. Yadav S, Rawal G. Primary Extrapulmonary Extensively Drug Resistant Tuberculosis of the Hip in an Immunocompetent Female-A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):LD01-LD3.
14. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama M, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2017;56:181-4.
15. Raoult D. Extensively drug-resistant tuberculosis: you can teach an old dog new tricks. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):971.

Consentimento Informado

Foi obtido o consentimento informado do doente para apresentar este caso clínico em contexto da tese de mestrado, assim como em publicações futuras. A cópia do consentimento escrito encontra-se disponível.