

Tuberculose Paradigmas em mudança

Quando em 1944 Salman Waskman descobriu a estreptomicina, abrindo a porta para a descoberta de outros antibacilares que possibilitaram a cura da Tuberculose (TB), estava a virar uma das mais importantes páginas da História da Medicina.

De facto, a TB, que nos séculos XIX e XX atingia o mundo no planalto da sua curva epidémica, era, até então, uma doença para a qual não havia armas terapêuticas eficazes e estava associada a uma mortalidade que, nalguns contextos, atingia os 90%.

Entre os acontecimentos que marcaram a evolução da Ciência relativamente à TB, merecem destaque os seguintes:

- A demonstração da transmissibilidade da doença realizada através de experiências laboratoriais levadas a cabo por Villeman em coelhos, em 1865.
- A descoberta do agente responsável pela doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, realizada por Robert Koch, em 24 de Março de 1882.
- A descoberta de uma vacina — a BCG — utilizada pela primeira vez por Weill-Hallé em 1921.
- As tuberculoproteínas postas ao serviço de um teste diagnóstico da tuberculose infecção — a intradermoreacção de Mantoux (1940).
- A descoberta de todos os antibacilares no período que mediou entre 1944 e 1965.
- A descodificação do genoma do *Mycobacterium tuberculosis* em 1998.

Porém, estes marcos históricos provocam-nos alguma perplexidade. Continuamos a utilizar uma vacina que, além de ter uma eficácia muito limitada, tem 89 anos de existência; continuamos a usar um teste diagnóstico — a intradermoreacção de Mantoux — que, além de ter sensibilidade e especificidade relativas, foi descoberto há 69 anos e o último fármaco antibacilar a ser descoberto — a rifampicina — foi-o no já longínquo ano de 1965!

Esta realidade traduz a significativa falta de investimento na investigação de novas armas diagnósticas e terapêuticas que se verificou no último quartel do século XX. O mundo da Ciência descansou após a descoberta dos antibacilares e da capacidade então adquirida em curar a doença. No mundo ocidental a TB passou a ser considerada uma doença do passado. Foi preciso esperar pelo ano de 1993 quando, confrontada com um aumento significativo do número de casos de TB registados a nível mundial, a OMS declarou a Tuberculose como uma emergência global abrindo a porta a uma importante mudança de paradigma. Esta declaração teve como base decisional os impressionantes números da TB no mundo: dois mil milhões de pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*; nove milhões de novos casos anuais; 14 milhões de casos prevalentes e cerca de dois milhões de mortes/ano.

As causas para este cenário foram analisadas pela OMS que incluiu, entre as principais, as seguintes: a pobreza, o subdesenvolvimento e a falta de estruturas adequadas de combate à doença; as migrações e a actual facilidade na mobilidade das populações; a resistência aos antibacilares, sobretudo nas suas formas multirresistente (TBMR) e extensivamente

multirresistente (TBXDR), que pode significar o retorno à época pré-antibacilar já que, em casos extremos, o doente pode ser resistente a todos os antibacilares conhecidos; a infecção pelo VIH/SIDA que, a partir da década de oitenta, fez disparar o número de casos de TB em todo o mundo e a falta de investimento em novas técnicas de diagnóstico, em novos fármacos e novas vacinas.

Foi, pois, no final do século xx que, sob os auspícios da OMS, se desenvolveram um conjunto de parcerias, iniciativas e projectos que vieram modificar o anterior cenário e empurrar a investigação para níveis mais diferenciados. E os resultados não se fizeram esperar.

Na área normativa apareceram três mudanças conceptuais estruturantes: a definição de uma Estratégia Global de combate à doença — a estratégia DOTS —, que inclui o conceito da Toma sob Observação Directa (TOD); a redefinição dos objectivos do tratamento do caso tuberculoso, que obriga a um novo patamar de exigência terapêutica, e a importância dada ao tratamento da TB latente, agora vista como uma peça importante na estratégia para a erradicação da TB.

Na área diagnóstica merecem destaque duas importantes aquisições: a primeira, os novos testes IGRA que vieram tornar mais sensível e específico o diagnóstico da TB infecção; a segunda, refere-se à implementação de novos testes diagnósticos da TB doença — os testes genotípicos —, que permitem fazer a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* directamente a partir dos produtos biológicos e, simultaneamente, detectar as mutações genéticas associadas à resistência aos dois principais antibacilares — a isoniazida e a rifampicina. Passámos a ter, com elevado grau de certeza e em poucos dias, a confirmação diagnóstica e a informação sobre a sensibilidade àqueles antibacilares.

No campo da terapêutica são centenas os fármacos actualmente sob investigação, tendo como objectivo a adopção de um novo esquema de tratamento que permita tratar com mais eficácia as diversas formas de TB e, simultaneamente, fazê-lo em menos tempo. Dois fármacos perfilam-se como os futuros novos antibacilares: a moxifloxacina e o nitroimidazopirano PA-824, sem esquecer outras moléculas como a OPC-67683 ou o Linezolid (oxazolidinona já utilizada no tratamento da TBXDR) que, na próxima década, deverão integrar o lote dos fármacos antibacilares.

Também relativamente a uma nova vacina para a TB estão em investigação mais de 200 candidatas. Algumas não são mais do que variações da actual BCG; outras são vacinas conceptualmente modernas (vacinas sub-unitárias proteicas, vacinas DNA e vacinas vectorizadas). Porém, e ao contrário do que acontece com os novos fármacos, não é expectável que surja uma nova vacina para a TB antes de 2015.

Há um Plano Mundial de Combate à TB no qual estão definidos objectivos parcelares tendo em vista o objectivo final que é o da eliminação da TB em 2050: generalizar a estratégia DOTS, manter elevados níveis de detecção (> 70%) e de cura (> 85%), implementar um novo regime terapêutico de curta duração até 2015, colocar no terreno novas vacinas a partir desse ano e diminuir pela primeira vez a incidência da doença no ano de 2015.

Para a implementação deste Plano são necessários importantes recursos ainda não totalmente assegurados. Mas, sobretudo, é necessária organização e vontade política dos governos em implementar a estratégia definida pela OMS. Só assim venceremos este «velho» inimigo.

