

ASSISTÊNCIA DA REFERÊNCIA TERCIÁRIA PARA TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE (TBDR)

JYSELDA LEMOS DUARTE
ESPECIALISTA EM PNEUMOLOGIA

TUBERCULOSE – CARACTERÍSTICAS GERAIS

- A tuberculose (TB) é conhecida desde o século XIX (peste branca ou tísica), e já dizimou milhares de pessoas em todo o mundo. A partir da metade do século XX, houve acentuada redução da incidência e mortalidade da doença, sobretudo pela melhoria das condições de vida das populações nos países desenvolvidos.
- No início da década de 1980, houve recrudescimento global da TB, nos países de alta renda principalmente devido à emergência da infecção pelo Vírus da imunodeficiência Humana (HIV) e, nos países de baixa renda, devido à ampliação da miséria, do processo de urbanização descontrolada e da desestruturação dos serviços de saúde.
- A TB é uma doença que pode ser prevenida e curada, porém ainda prevalece em condições de pobreza e contribui para perpetuação da desigualdade social.

AGENTE ETIOLÓGICO E TRANSMISSÃO

- A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Em saúde pública, a espécie mais importante é *M. tuberculosis* (*bacilo de Koch - BK*).
- A transmissão ocorre por via aérea, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro do caso fonte, aos seus contactantes.
- Os pacientes com exame bacteriológico de escarro positivo sustentam a cadeia de transmissão da doença. Com o início do tratamento, a transmissão diminui gradativamente e, após 15 dias, ela encontra-se muito reduzida.
- A probabilidade de uma pessoa ser infectada pelo bacilo depende de fatores exógenos: a infectividade do caso-fonte, a duração do contato e o tipo de ambiente compartilhado.

INFECÇÃO E RISCO DE ADOECIMENTO

- O risco de adoecimento depende de fatores endógenos (especialmente a integridade do sistema imune).
- Fatores descritos com maior risco de adoecimento: infecção pelo HIV, o tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de TB ativa, a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos e a presença de doenças e/ou condições imunossupressoras.
- Estima-se que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* adoeçam: 5% nos dois primeiros anos (TB primária) e 5% ao longo da vida (TB pós primária ou secundária), caso não recebam o tratamento preventivo preconizado.
- No Brasil alguns grupos populacionais têm maior vulnerabilidade para desenvolvimento a TB:

POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

RISCO DE ADOECIMENTO POR TB

Pessoas vivendo em situação de rua¹

56 X maior

Pessoas vivendo com o HIV²

28 X maior

Pessoas privadas de liberdade²

28 X maior

Indígenas**

3 X maior

VISÃO E METAS DO PLANO NACIONAL PELO FIM DA TB

- A Estratégia pelo Fim da Tuberculose tem como visão “Um mundo livre da tuberculose: zero morte, adoecimento e sofrimento devido à tuberculose” e por objetivo o fim da epidemia global da doença.



VISÃO

Brasil livre da tuberculose



METAS

Reduzir o coeficiente de incidência da TB em 90%¹



Reduzir o coeficiente de incidência de TB para menos de 10 casos por 100 mil habitantes até 2035

Reduzir o número de mortes por TB em 95%¹



Reduzir o número de mortes por TB para menos de 230 até 2035

ESTRATÉGIAS PELO FIM DA TB – DESAFIOS E PERSPECTIVAS GLOBAIS



-
- A OMS adotou, em 2015, uma **Estratégia Global pelo Fim da Tuberculose**. De 2015 até 2020, outros documentos no âmbito global destacaram compromissos relacionados à visão de um mundo livre da TB, com destaque para a **Declaração de Moscou (2017)** e a **Declaração da Reunião de Alto Nível (2018)**.
 - As perspectivas globais relacionadas às políticas de TB estão centradas na sustentabilidade das ações de controle da TB, por meio de financiamento adequado, comprometimento político de alto nível e engajamento multissetorial.
-

Em 2015, durante a 70ª Assembleia Geral das Nações Unidas (AGNU), a definição dos 17 **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável – ODS** (Figura 1) indica

Figura 1 – Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável



TUBERCULOSE NO MUNDO

- No mundo, para atingirmos as metas de incidência em 2035, será necessária uma queda média do coeficiente de incidência de 10% ao ano entre 2015 e 2025, e de 17% ao ano de 2025 a 2035.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b), no mundo, em 2019:



10 milhões de pessoas adoeceram por TB, das quais 8,2% viviam com HIV.

465 mil pessoas desenvolveram tuberculose multidrogarresistente ou resistente à rifampicina (TB-MDR/TB-RR).



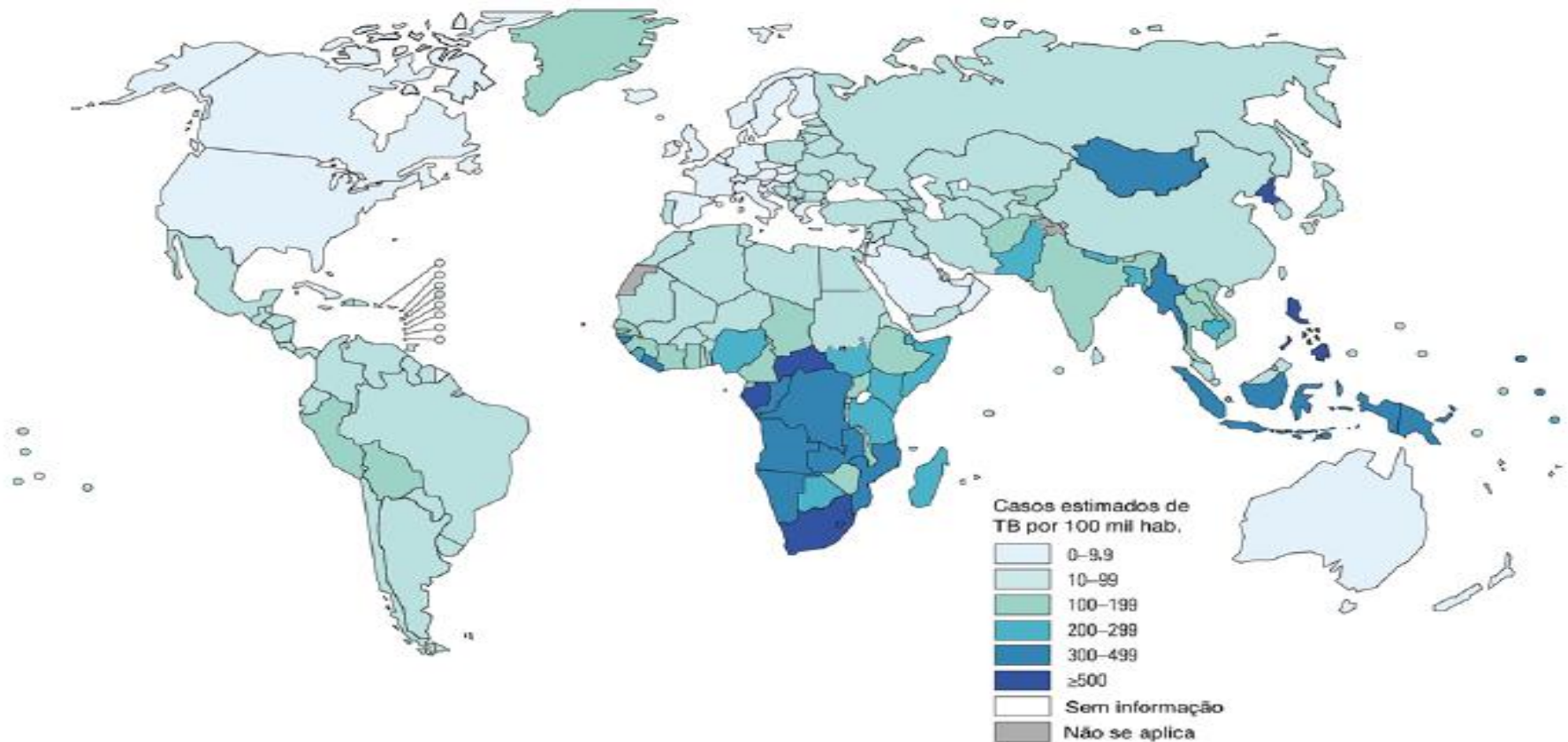
1,2 milhão de pessoas morreram de TB.



208 mil pessoas vivendo com HIV morreram com TB.

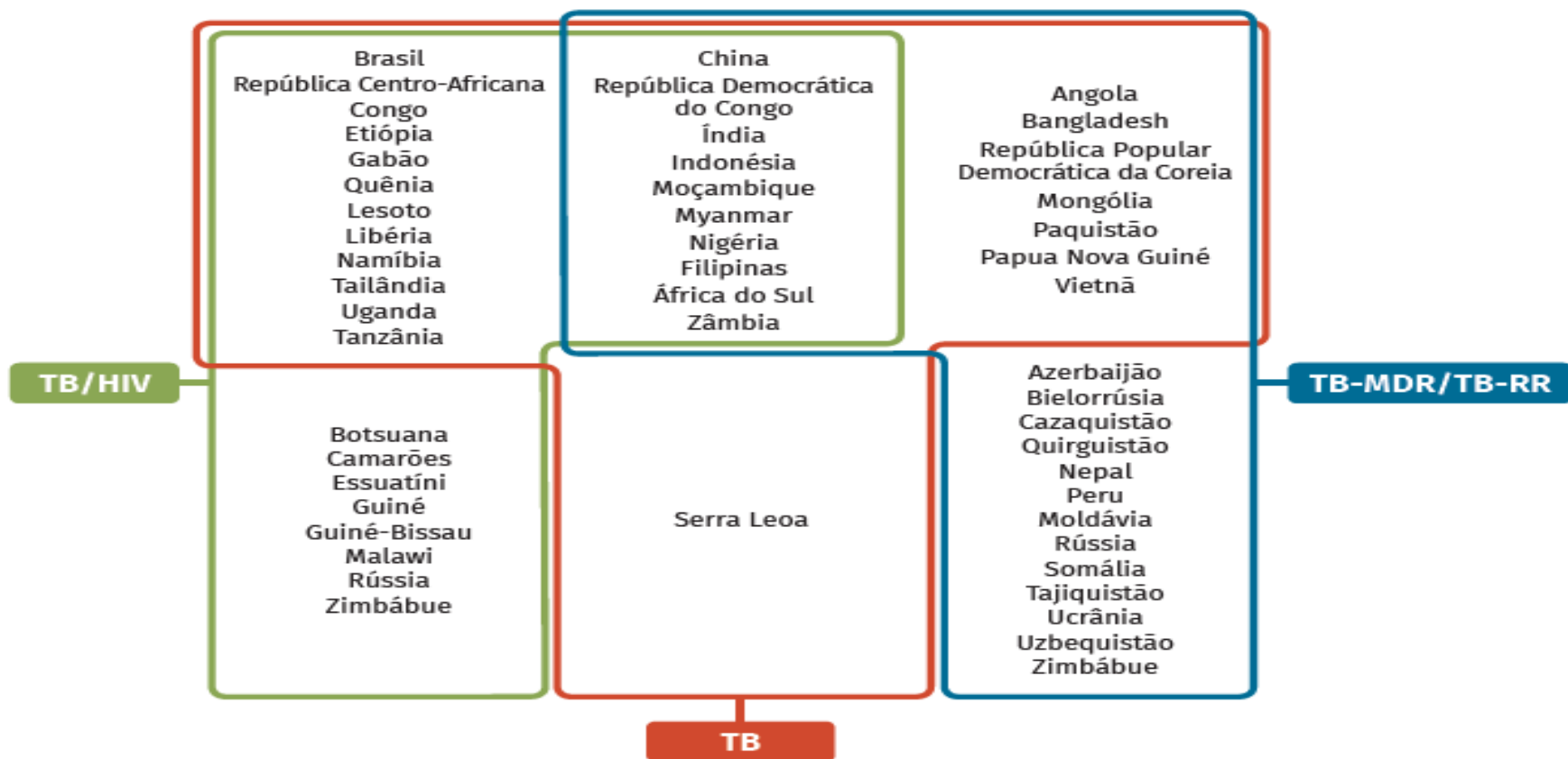
ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE TB NO MUNDO

- Sete países foram responsáveis por 60% dos novos casos de TB em 2019: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, África do Sul e Nigéria.



LISTA GLOBAL DE PAÍSES DE ALTA CARGA PARA TB, HIV-TB E TB-MDR/TB-RR

- A OMS classificou os países prioritários, segundo características epidemiológicas, em três listas de acordo com a relevância em determinados dados: casos de tuberculose, casos de coinfeção TB-HIV e casos de TB multirresistente.



TUBERCULOSE NAS AMÉRICAS

Na região das Américas, em 2019:



320.237 casos novos de TB, o que representa 3,0% da carga mundial de TB. Brasil (33,4%), Peru (12,9%), México (10,5%) e Haiti (6,9%) foram os países com as maiores cargas.

11.000 casos estimados de TB-MDR/TB-RR.



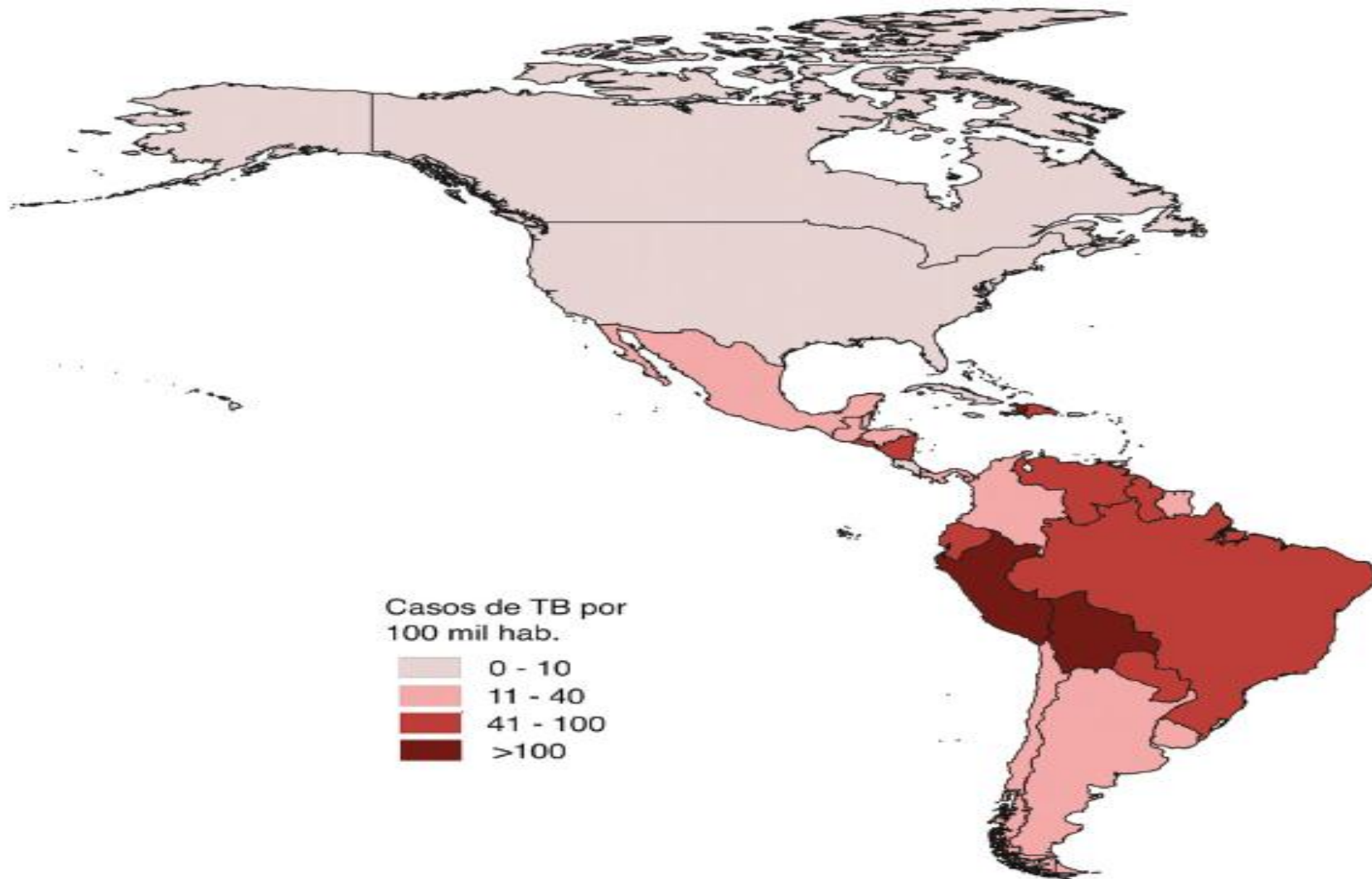
23.337 óbitos por TB estimados.



29.700 casos estimados de TB-HIV.

- Brasil (*casos de tuberculose e TB-HIV*) e Peru (*TB-MDR/TB-RR*) são os únicos países que estão na lista de países prioritários para a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE TB NAS AMÉRICAS



Fonte: Adaptado de World Health Organization (2020b).

TUBERCULOSE NO BRASIL

- Em 2022, o Brasil diagnosticou 81 mil casos novos de tuberculose, apresentando uma incidência de 38,0/100.000 habitantes, com aproximadamente 5.800 óbitos
- O País continua entre os 30 países de alta carga para TB e para coinfeção Tb/HIV
- O Piauí, em 2022 diagnosticou 806 casos novos, apresentando uma incidência de 24,6/100.000 habitantes.



68,7 mil pessoas
adoeceram por TB em 2020.

763 pessoas
desenvolveram
TB-MDR/TB-RR em 2020.

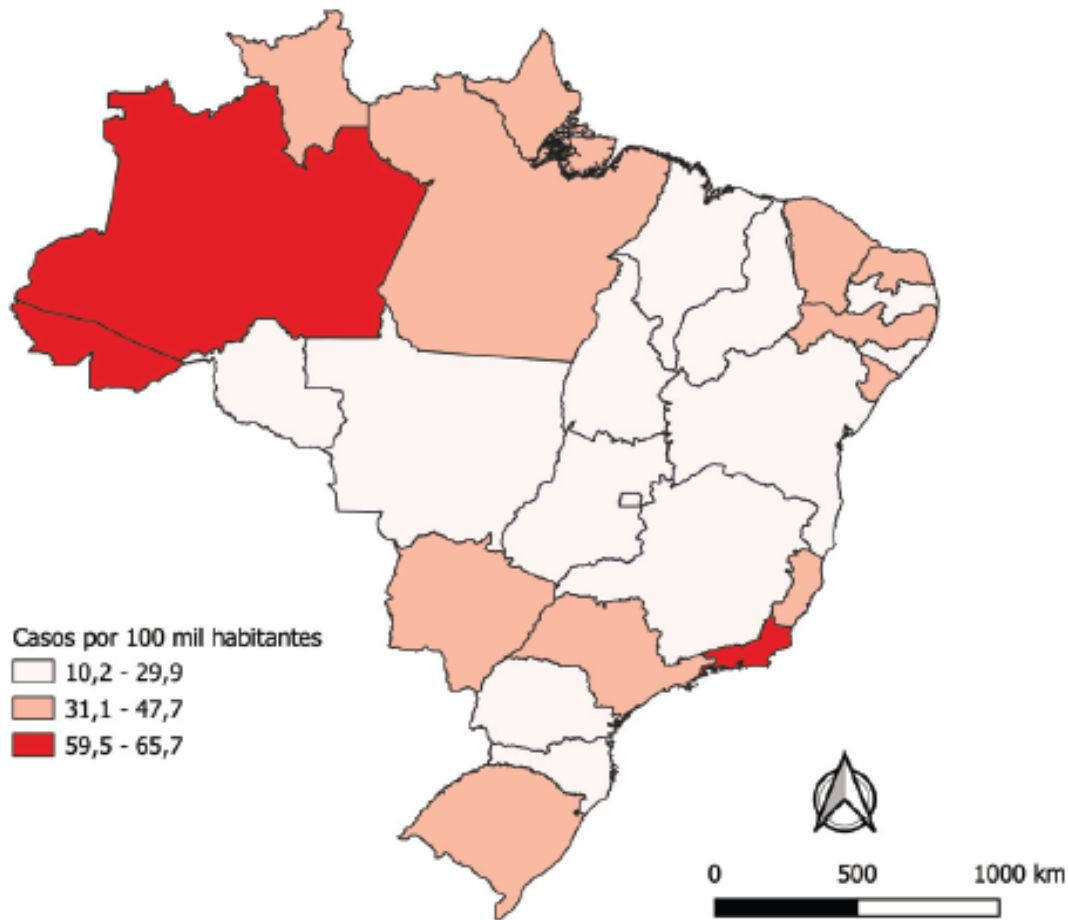


4,5 mil pessoas
morreram de TB em 2019.



5.837 pessoas
vivendo com HIV
desenvolveram TB
em 2020.

COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA DE TB POR UNIDADE FEDERADA



Os estados do Amazonas (65,7/100 mil hab.), do Rio de Janeiro (61,2/100 mil hab.) e do Acre (59,5/100 mil hab.) foram os que apresentaram maior risco para o adoecimento por TB em 2020 (Figura 6).

GOVERNO DO ESTADO DO PIAUÍ
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUPAT/ DUVAS/ GERÊNCIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ÀS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
PROGRAMA DE CONTROLE DA TUBERCULOSE

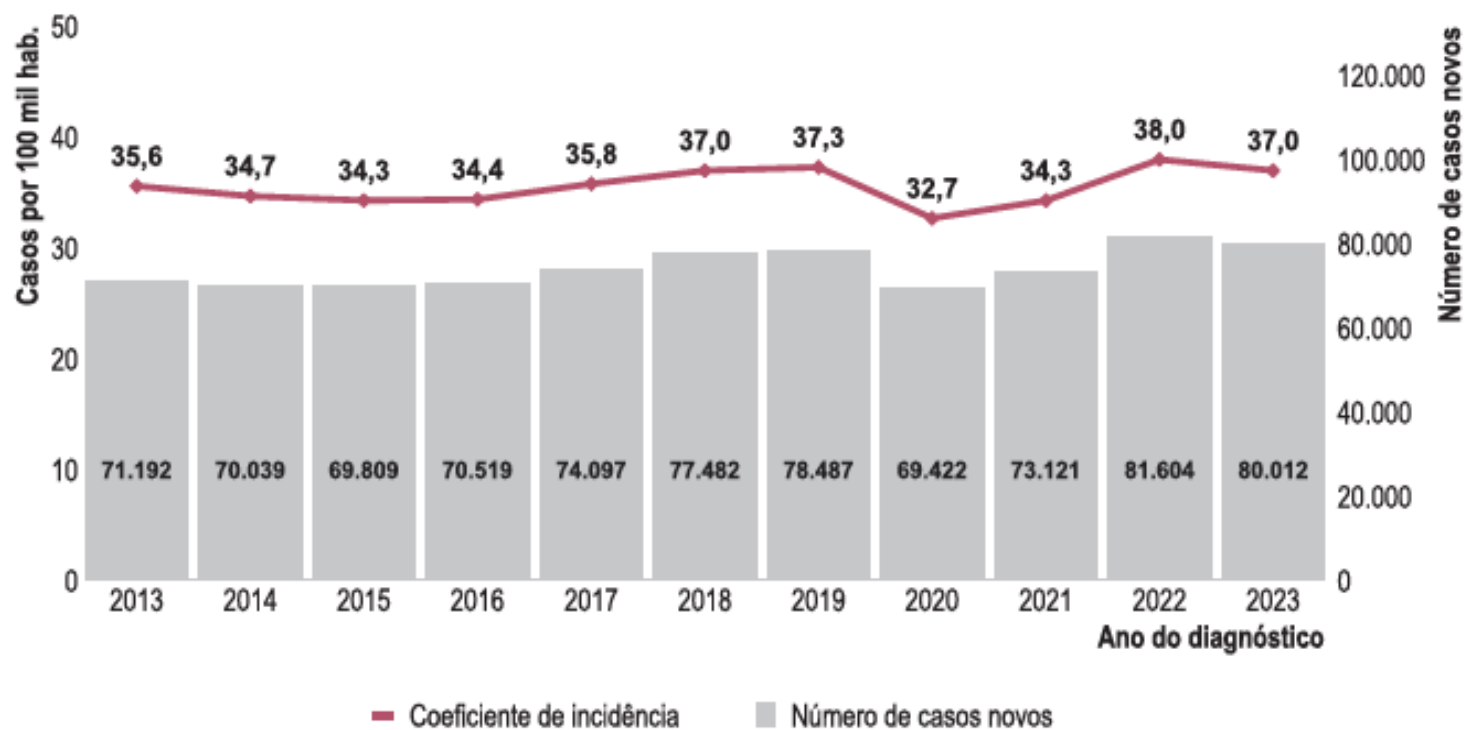
TOTAL DE CASOS DE TUBERCULOSE DIAGNÓSTICADOS NO PIAUÍ

ANO DIAGNÓSTICO	2019	2020	2021	2022	*2023
TOTAL DE CASOS	972	868	985	1.049	1.180

INCIDÊNCIA DE CASOS NOVOS DE TB DE TODAS AS FORMAS

ANO DIAGNÓSTICO	Nº DE CASOS	POP RESIDENTE	INCIDÊNCIA POR 100.000/HAB
2016	710	3.160.748	22,4
2017	720	3.212.180	22,4
2018	809	3.263.754	24,8
2109	768	3.273.778	23,4
2020	733	3.281,480	22,3
2021	757	3.289,290	23,0
2022	806	3.270.147	24,6
*2023	916	3.302.519	27,7

Figura 2 – Coeficiente de incidência (casos por 100 mil hab.) e número de casos novos de tuberculose. Brasil, 2013 a 2023^a



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

^a Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Em 2023, 11 Unidades da Federação (UF) tiveram coeficientes de incidência de TB superiores ao do país (37,0 casos por 100 mil hab.), sendo que as UF que apresentaram os maiores coeficientes foram Roraima

(85,7 casos por 100 mil hab.), Amazonas (81,6 casos por 100 mil hab.) e Rio de Janeiro (70,7 casos por 100 mil hab.), segundo mostra a Figura 3.

Figura 3 – Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2023^a

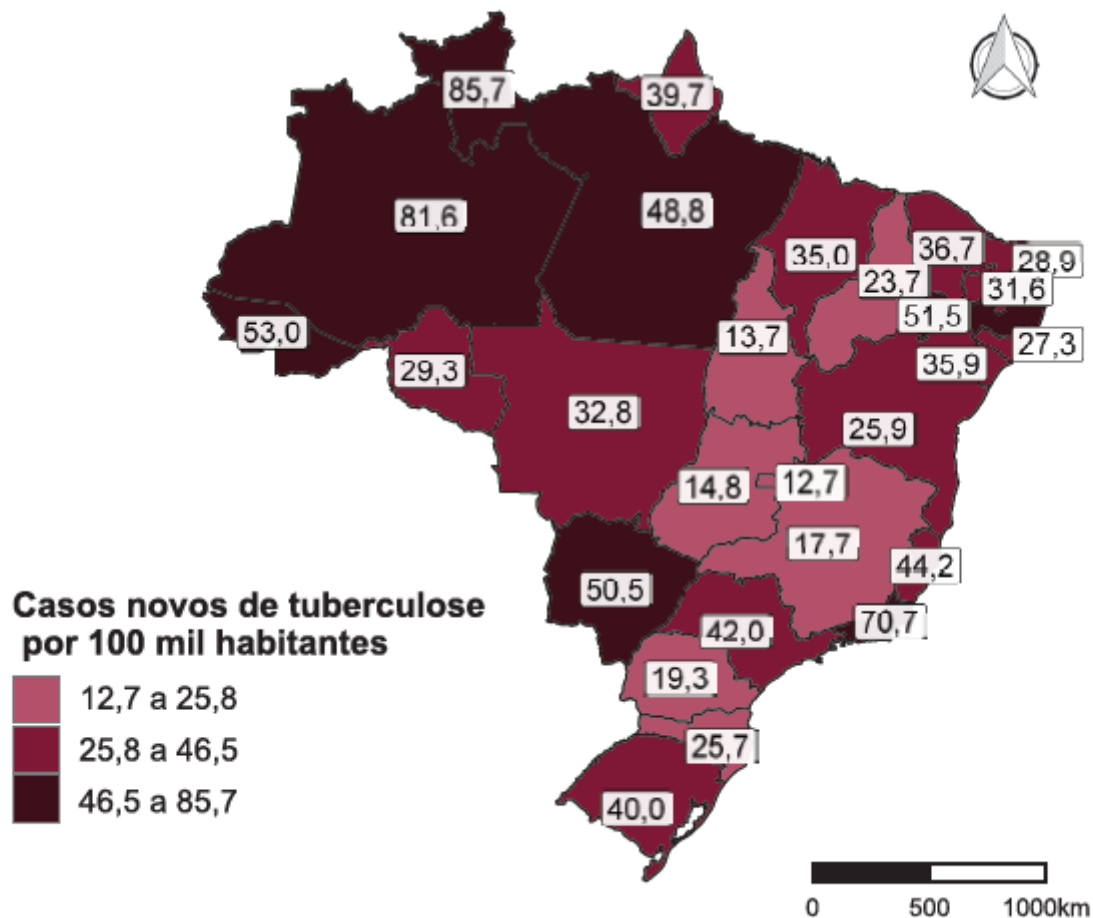
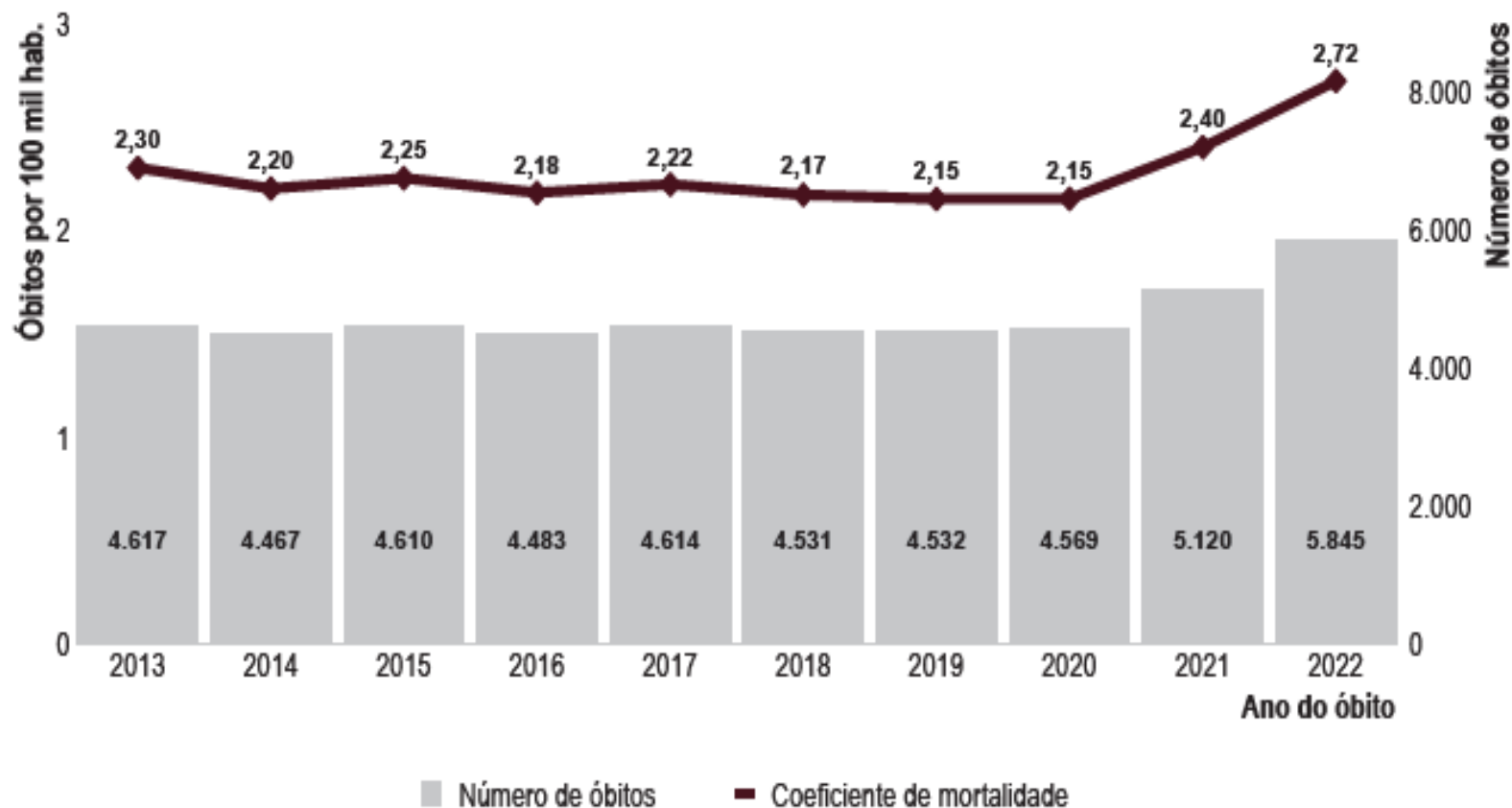


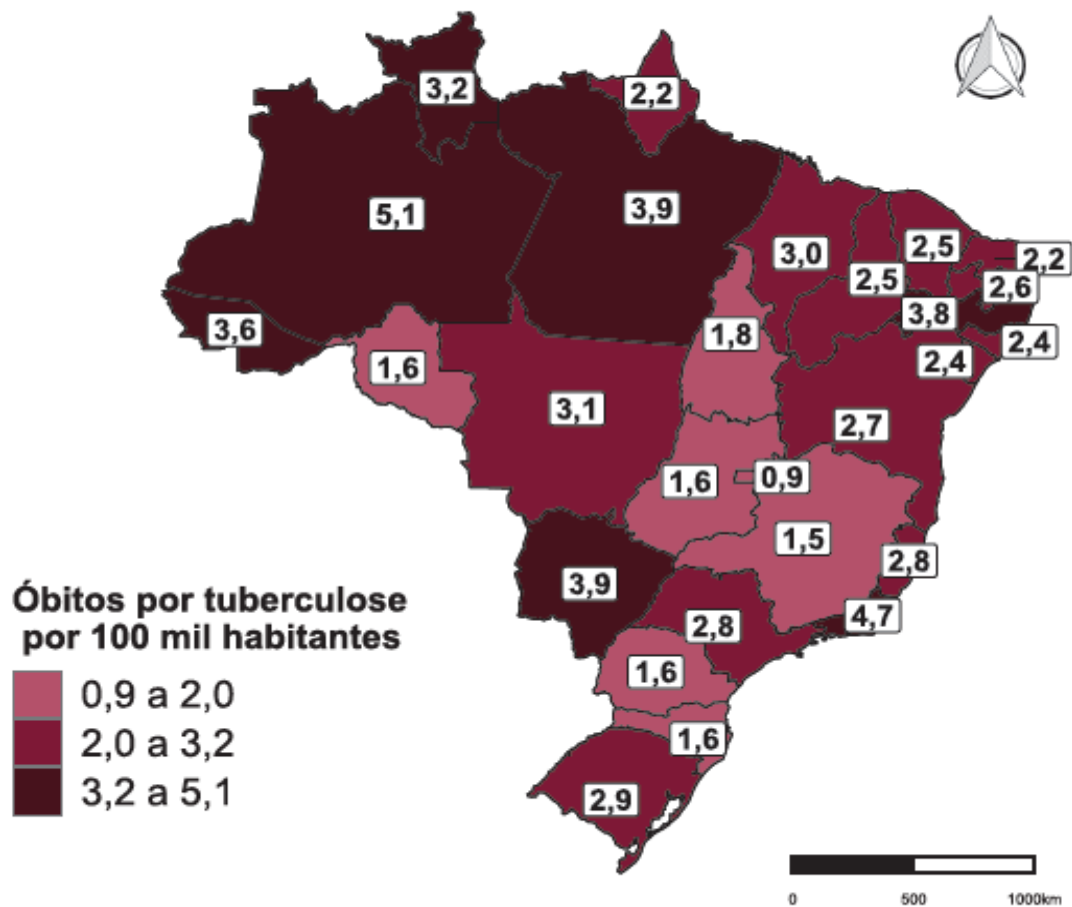
Figura 5 – Coeficiente de mortalidade (óbitos por 100 mil hab.) e número de óbitos por tuberculose. Brasil, 2012 a 2022^a



Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

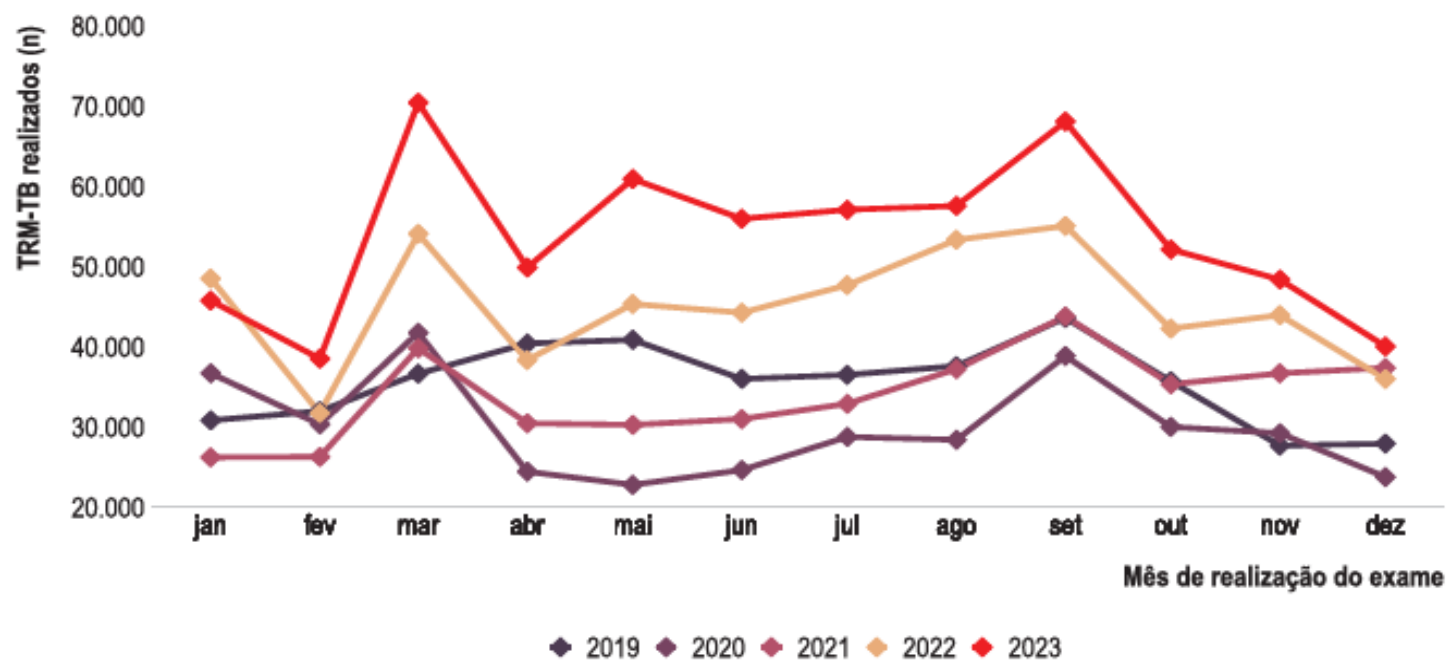
^a Dados extraídos em dezembro/2023. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 7 – Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2022^a



Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
* Dados extraídos em dezembro/2023. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 10 – Número de testes rápidos moleculares para tuberculose utilizados para diagnóstico^{ab} por mês. Brasil, 2019 a 2023



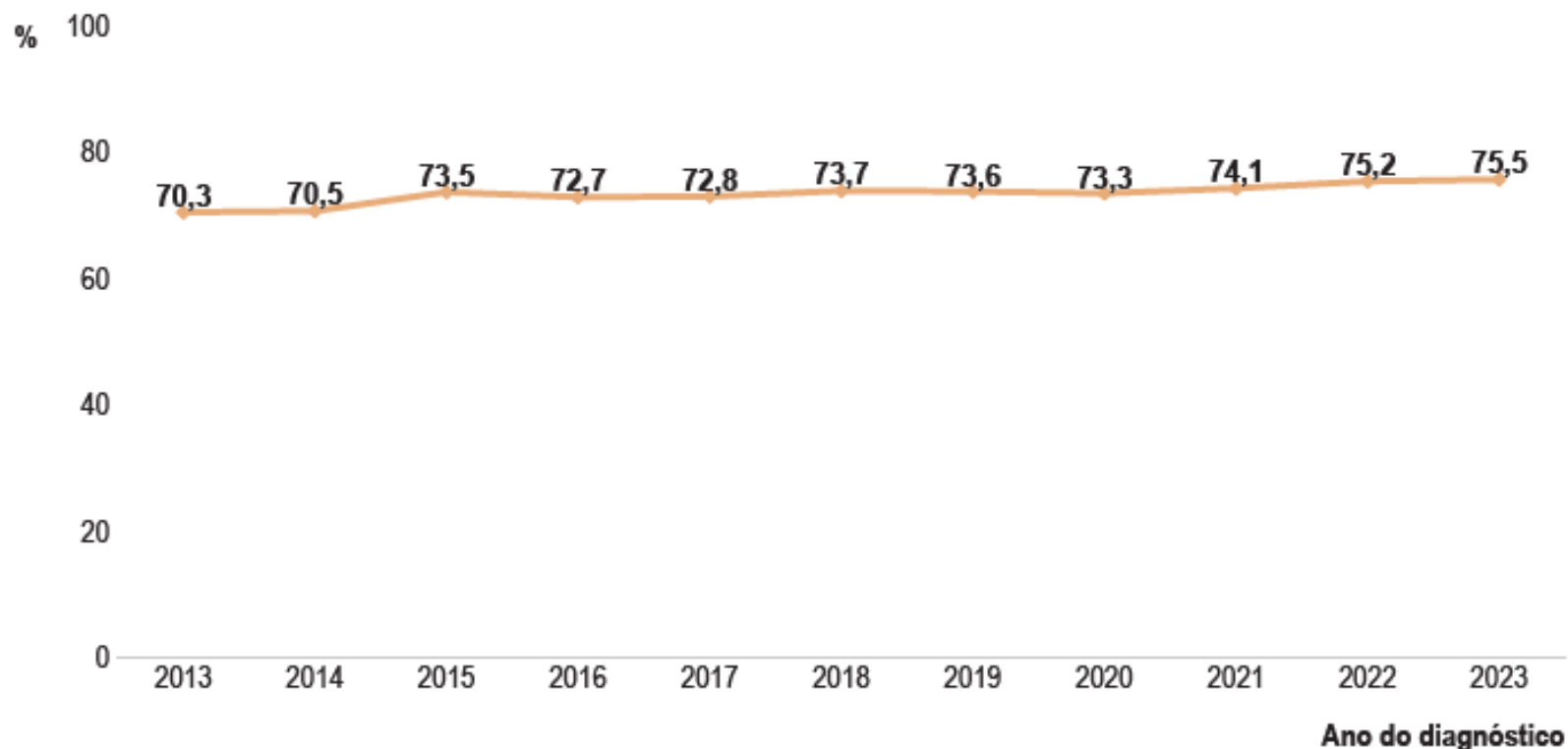
Fonte: Relatório da Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose/Coordenação Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: TRM-TB - teste rápido molecular para tuberculose.

* Dados extraídos em fevereiro/2024. Exames realizados para diagnóstico: cartuchos utilizados, exceto exames realizados para acompanhamento, perdas e erros.

ª Figura truncada em 20.000.

Figura 12 – Proporção de casos novos de tuberculose pulmonar confirmados por critério laboratorial^a Brasil, 2013 a 2023^b

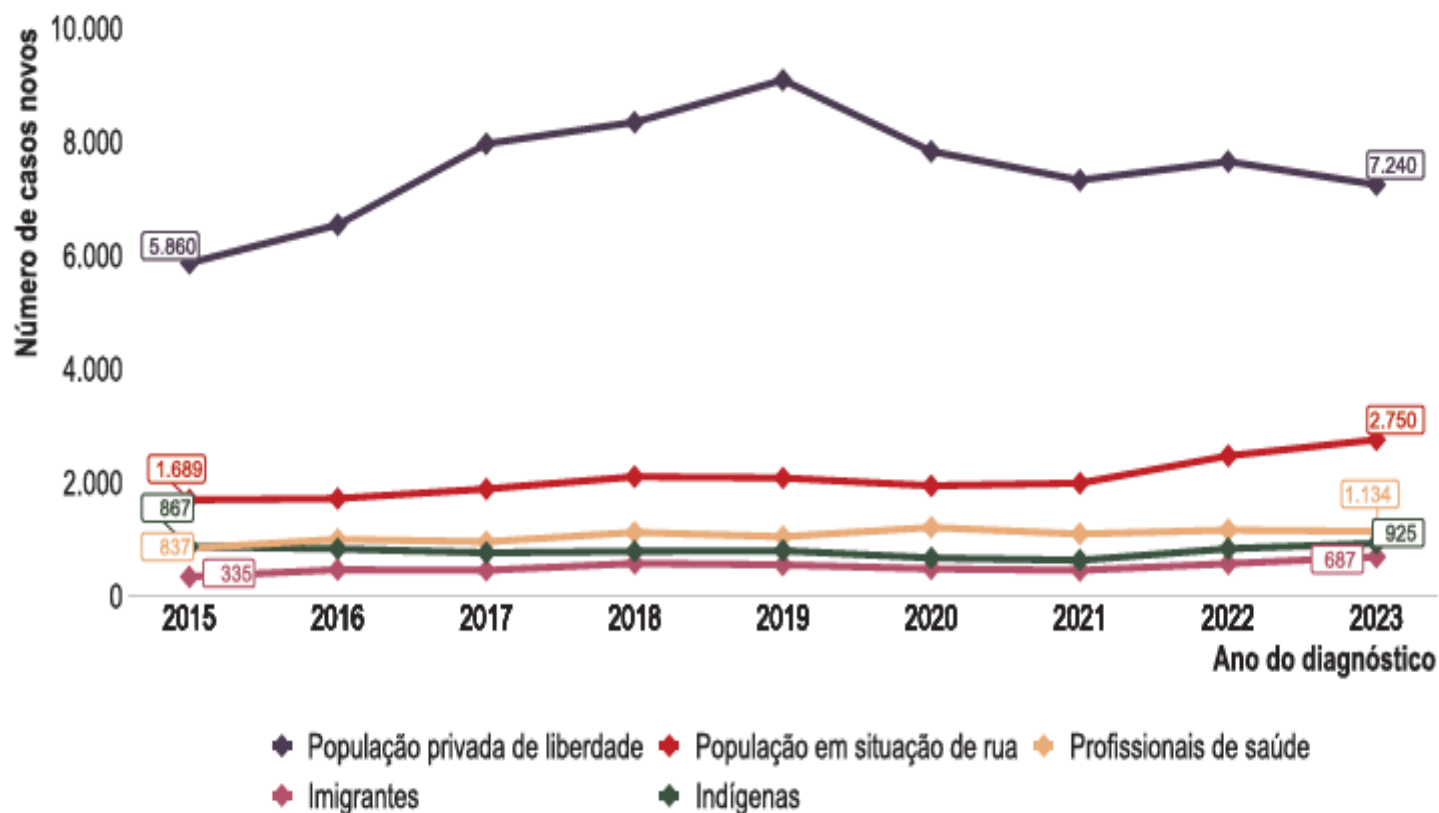


Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

^a Confirmados por critério laboratorial: pessoas com tuberculose que apresentaram pelo menos um resultado positivo nos exames laboratoriais (baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para tuberculose ou cultura de escarro).

^b Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

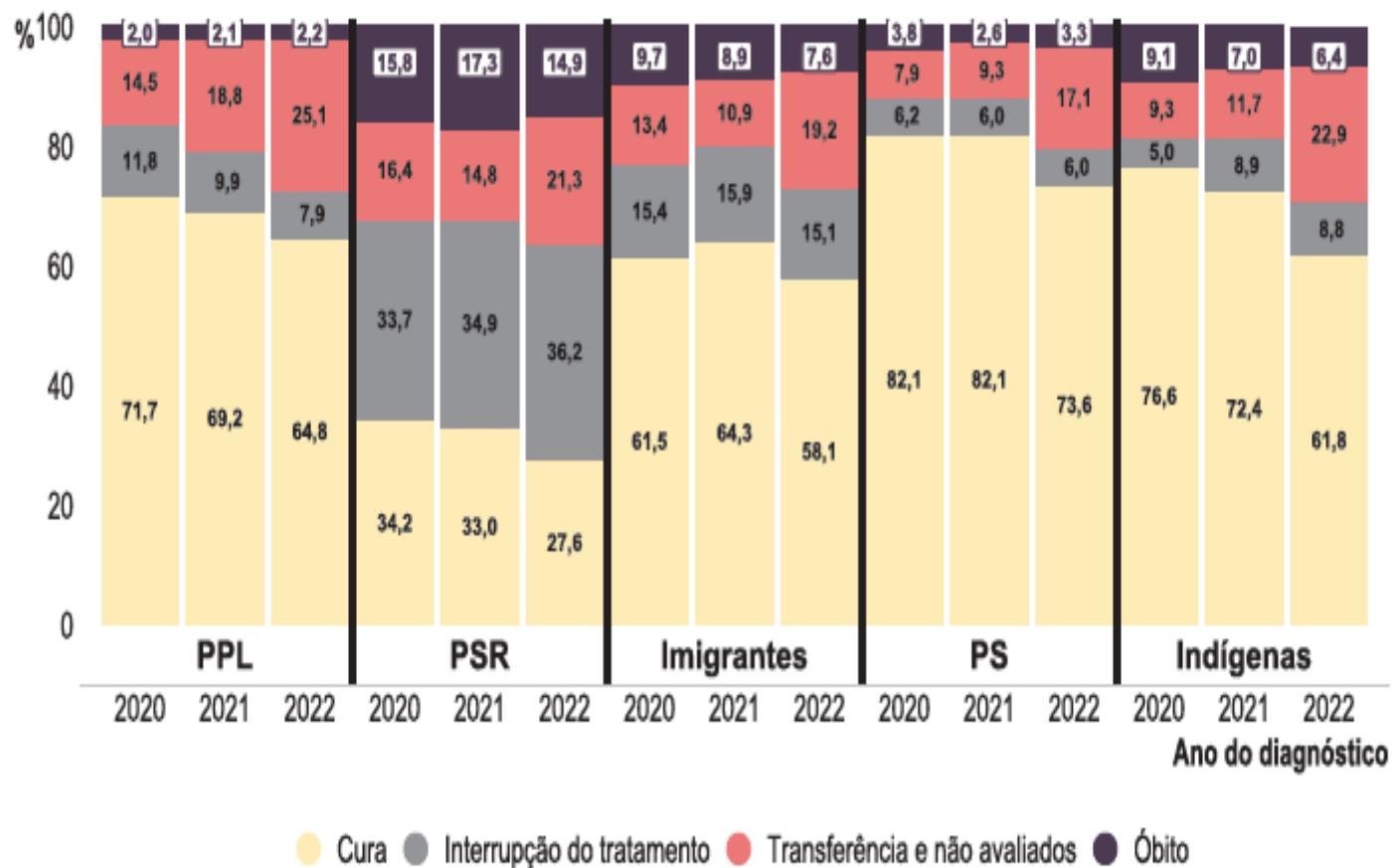
Figura 20 – Número de casos novos de tuberculose diagnosticados em populações em situação de vulnerabilidade. Brasil, 2015 a 2023^a



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

^a Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 21 – Proporção de desfechos de tratamento entre os casos novos de tuberculose diagnosticados em populações em situação de vulnerabilidade. Brasil, 2020 a 2022^a

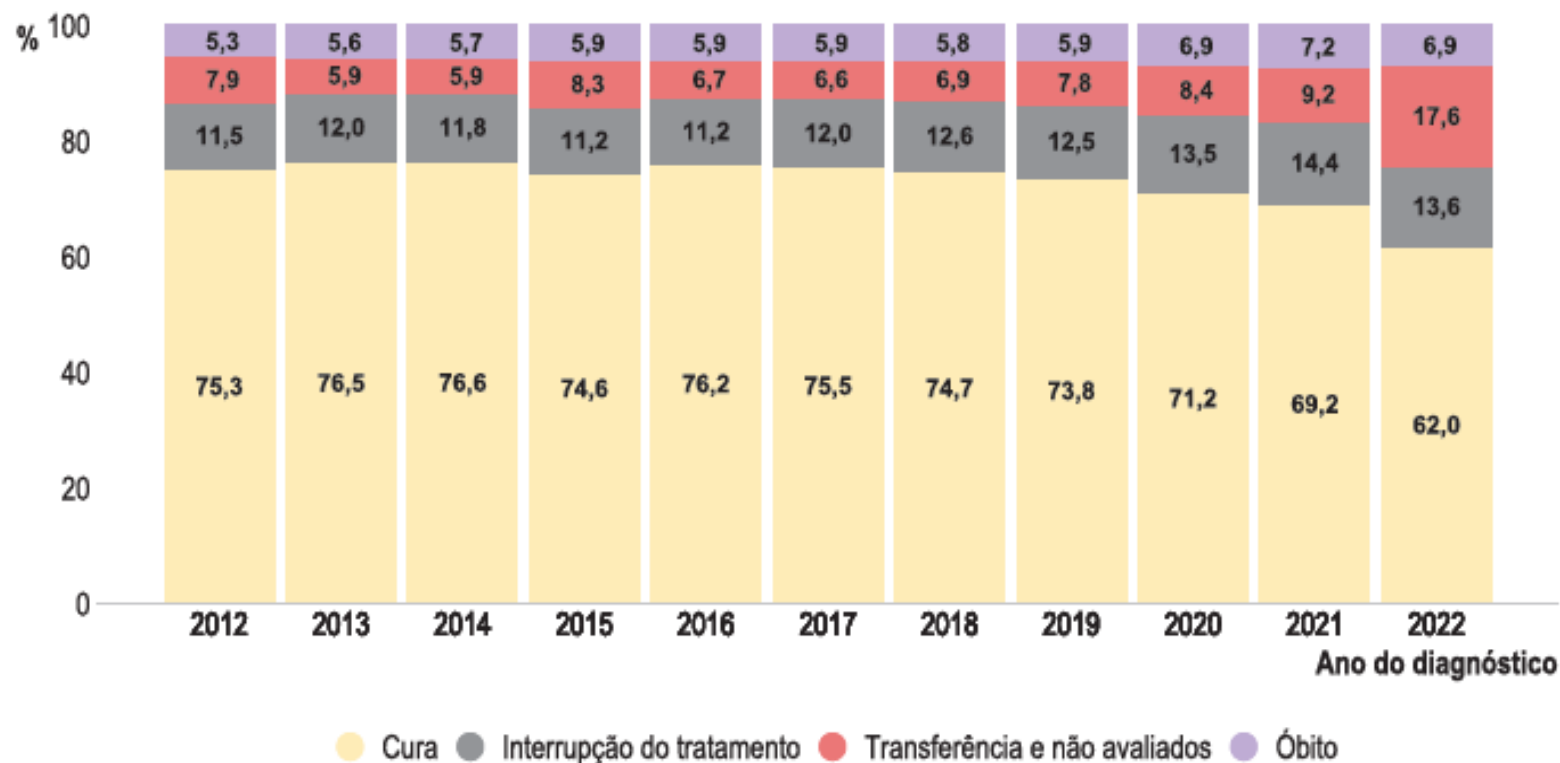


Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

Legenda: PPL - pessoas privadas de liberdade; PSR - pessoas em situação de rua; PS - profissionais de saúde.

^a Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 25 – Proporção de encerramentos de casos novos de tuberculose pulmonar^a confirmados por critério laboratorial. Brasil, 2012 a 2022^b

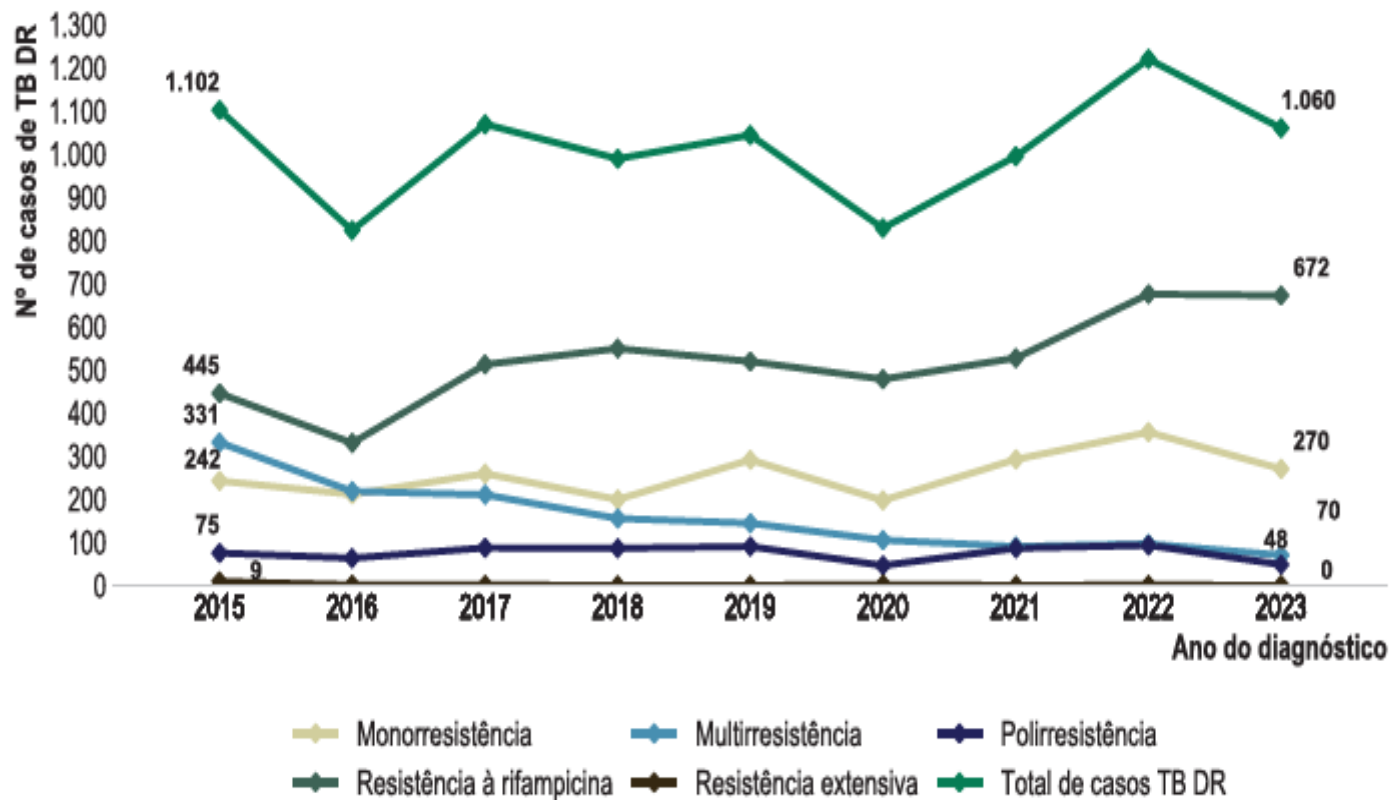


Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

^a Pulmonares com confirmação laboratorial, excluídos os encerramentos por TB DR, mudança de esquema e falência.

^b Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 22 – Número de casos novos de tuberculose drogarresistente segundo o padrão de resistência inicial. Brasil, 2015 a 2023^a

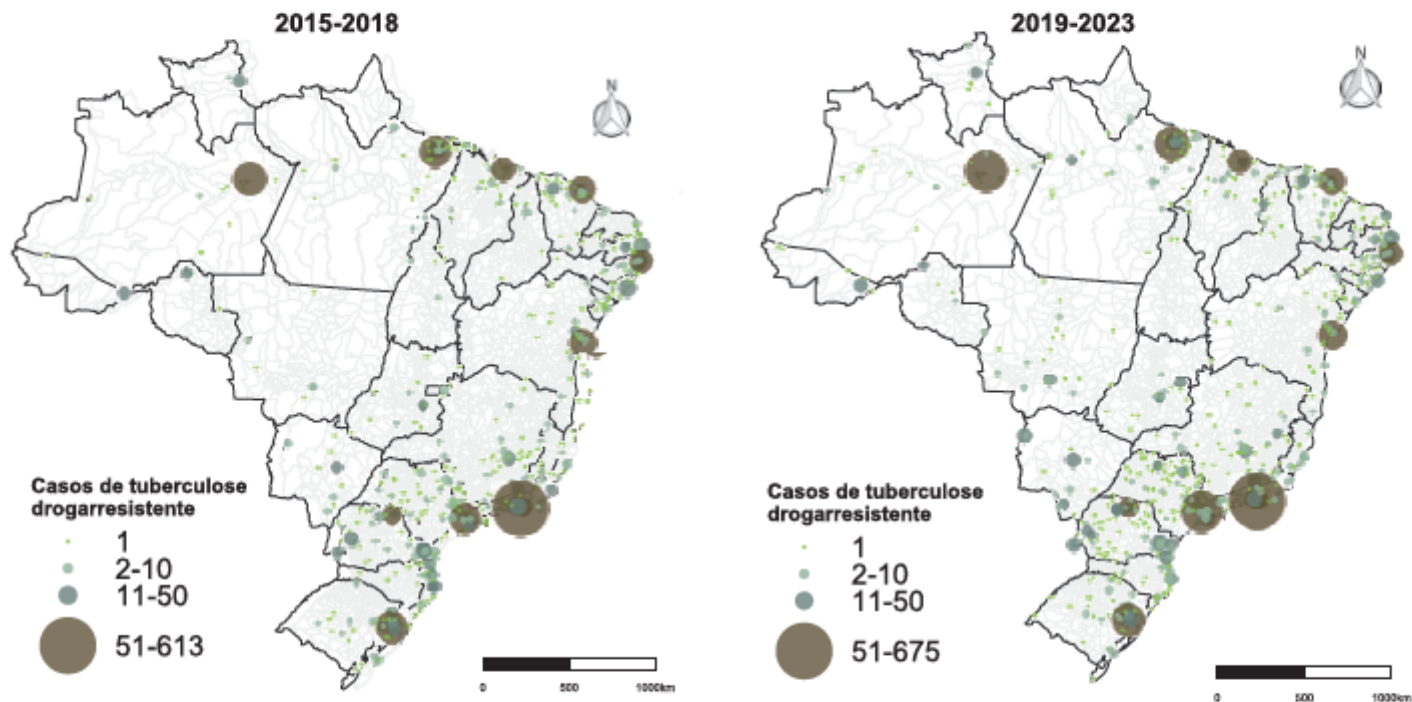


Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB)/Ministério da Saúde.

Legenda: TB-DR = tuberculose drogarresistente.

^a Dados extraídos em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 23 – Número de casos novos de tuberculose drogarresistente por município. Brasil, 2015 a 2023^a

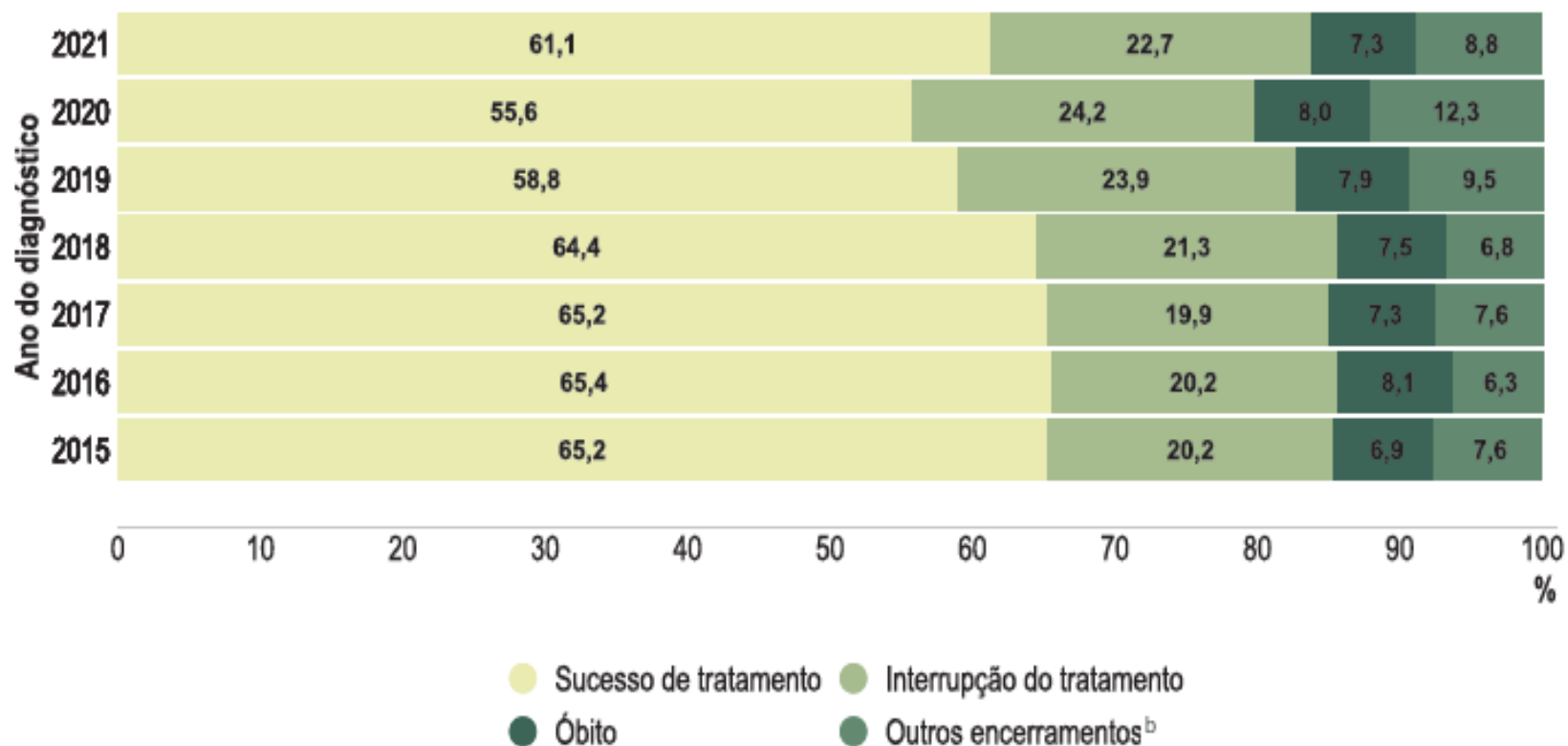


Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB)/Ministério da Saúde.

* Dados extraídos em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Figura 24 – Proporção de desfechos de tratamento dos casos novos de tuberculose multidrogarresistente/resistente à rifampicina. Brasil, 2015 a 2021^a

Figura 24 – Proporção de desfechos de tratamento dos casos novos de tuberculose multidrogarresistente/resistente à rifampicina. Brasil, 2015 a 2021^a

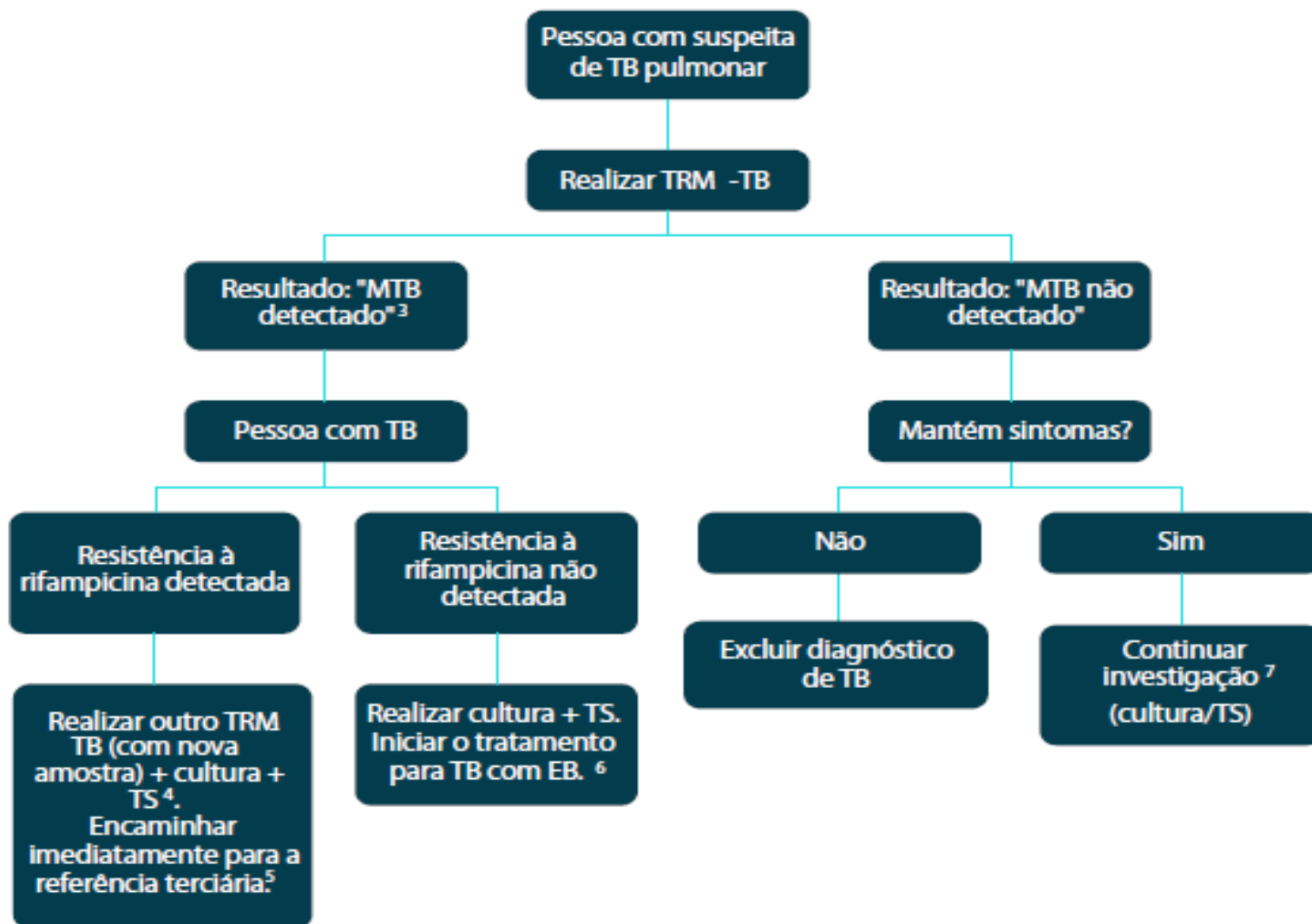


Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB)/Ministério da Saúde.

^a Dados extraídos em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

^b Outros encerramentos: falência, em tratamento, mudança de esquema, mudança do padrão de resistência, transferências.

ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR E LARÍNGEA EM ADULTOS E ADOLESCENTES BASEADO NO TRM-TB



TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE – TB DR

- A resistência antimicrobiana na tuberculose ocorre naturalmente, sendo um fenômeno intrínseco à constante multiplicação do bacilo, principalmente quando o indivíduo apresenta alta carga bacilar.
- Os casos de TB DR se caracterizam por um quadro de maior complexidade da doença, tendo-se mostrado cada vez mais frequentes, com tratamento de maior duração (12 a 18 meses), custo bem mais elevado e grande possibilidade de interrupção devido a eventos adversos.
- A implantação da Rede de Teste Rápido Molecular (TRM-TB) contribuiu significativamente para o aumento da detecção de pessoas com tuberculose resistente à rifampicina (TB RR).
- O tratamento da tuberculose droga resistente (TB DR) é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois se trata do medicamento mais ativo contra o bacilo da tuberculose.
- É de fundamental importância que todos os casos de TB DR ou com falência ao Esquema Básico sejam encaminhados às unidades de referência terciária de atenção à pessoa com TB o mais breve possível.

MODOS DE RESISTÊNCIA

- RESISTÊNCIA ADQUIRIDA OU SECUNDÁRIA - o desenvolvimento da TB resistente ocorre durante o tratamento, após a exposição/infecção por bacilo sensível, resulta do inadequado ou incompleto regime de tratamento para tuberculose, com a seleção de bacilos mutantes resistentes. O uso irregular dos medicamentos, assim como os abandonos frequentes, são as principais causas da TB DR adquirida.
- RESISTÊNCIA PRIMÁRIA - resulta da exposição à tuberculose droga resistente, com consequente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca antes tratadas para tuberculose. A alta prevalência de TB DR no ambiente aumenta o risco de transmissão de cepas resistentes na comunidade.

CLASSIFICAÇÃO DA TB DR

- **M**onorresistência - resistência a somente um fármaco antituberculose. As monorresistências que são objeto de vigilância e implicam reavaliação para a tomada de decisão quanto ao esquema terapêutico apropriado são as que envolvem a rifampicina e a isoniazida.
- **P**olirresistência - resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.
- **M**ultirresistência (TB MDR) - resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, os dois mais importantes fármacos para o tratamento da TB.
- Resistência extensiva (TB XDR) - resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).
- Resistência à rifampicina (TB RR) - resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem TS , portanto sem outras resistências conhecidas).

TRATAMENTO DA TB DR

- O MS indica esquemas padronizados para os perfis de resistência mais frequentemente identificados, no sentido de facilitar o manejo dos casos e o uso racional de medicamentos.
- Para casos que fogem ao habitual, como combinações menos frequentes de resistências, presença de comorbidades, toxicidades e pacientes com múltiplos esquemas terapêuticos, esquemas individualizados poderão ser elaborados, considerando as bases racionais para a composição dos mesmos.
- O MS conta com a assessoria de uma equipe de especialistas que validam todos os casos notificados no SITE-TB. O processo de validação tem por objetivo principal avaliar a coerência do tratamento proposto, correlacionando os critérios diagnósticos e o histórico terapêutico com o esquema selecionado para o tratamento, recomendando o esquema terapêutico mais indicado para o caso notificado.

MEDICAMENTOS RECOMENDADOS PARA O TRATAMENTO DA TB DR (TB RR, TB MDRR E TB XDR)

GRUPOS	MEDICAMENTOS
GRUPO A Fluoroquinolonas ²	Levofloxacino Moxifloxacino Gatifloxacino (não disponível no SUS)
GRUPO B Injetáveis de segunda linha	Amicacina Capreomicina Canamicina (não disponível no Brasil) (Estreptomicina) ³
GRUPO C Outros grupos de segunda linha ²	Etionamida Protionamida (não disponível no Brasil) Terizidona Cicloserina (não disponível no Brasil) Linezolida Clofazimina
GRUPO D Fármacos adicionais	D1 Pirazinamida Etambutol Isoniazida em altas doses
	D2 Bedaquilina (não disponível no Brasil) Delamanid (não disponível no Brasil)
	D3 Ácido paraminossalicílico Imipenem-cilastatina ⁴ (disponível localmente) Meropenem ⁴ (disponível localmente) Amoxicilina + clavulanato de potássio ⁴ (disponível localmente)

SEGUIMENTO DURANTE O TRATAMENTO DA TB DR

PROCEDIMENTOS	FREQUÊNCIA
Consultas	Mensal ou com maior frequência a critério clínico
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopia	Mensal
Cultura	Mensal até a conversão, depois, trimestral
Teste de Sensibilidade	No caso de baciloscopia e/ou cultura positivas no 6º mês de tratamento ou quando houver suspeita de falência.
Radiografia de tórax	Quadrimestral ou com maior frequência a critério clínico

Fonte: CGPNCT/SVS/MS.



OBRIGADA!