

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

ANIELI XAVIER NEVES

TUBERCULOSE MULTIRESISTENTE NO BRASIL

BAURU

2022

ANIELI XAVIER NEVES

TUBERCULOSE MULTIRESISTENTE NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para
obtenção do título de bacharel em Farmácia
- Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina
Polano Vivan.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo
com ISBD

N511t
Neves, Anieli Xavier
Tuberculose Multirresistente no Brasil / Anieli Xavier
Neves. -- 2022.
48f. : il.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração -
UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Tuberculose. 2. Multirresistência. 3. Epidemiologia. 4.
Medicamentos. 5. Brasil. I. Vivan, Ana Carolina Polano. II.
Título.

ANIELI XAVIER NEVES

TUBERCULOSE MULTIRESSISTENTE NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para
obtenção do título de bacharel em Farmácia
- Centro Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: 06/12/2022.

Banca examinadora:



Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivian (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra Érica Boarato David
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, noivo,
amigos, família e cachorrinhos com carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ana Paula Xavier e Eliziabe Pereira Neves, por todo incentivo aos meus estudos, em especial minha mãe que nunca mediu esforços para estar ao meu lado frente as dificuldades. Aos meus avós, Maurinda Solla Xavier e Jose Marciano Xavier que me criaram e proporcionaram eu ser quem sou e ter conquistado minha tão sonhada graduação. Além disso, obrigada a todos meus familiares que acreditaram em mim, em especial minhas tias, que são as melhores do mundo. Um agradecimento mais do que especial ao meu noivo que foi meu conforto nesses quatro anos de graduação, disposto a me amparar quando eu precisei e comemorar comigo nos momentos bons, você é incrível.

Agradeço pela minha orientadora e Prof^a Dr^a Ana Carolina Polano Vivan pela paciência e a disponibilidade em estar presente sempre que precisei, pelas conversas e risadas ao longo desses anos. Muito obrigada pelo voto de confiança e por ser assim, sorridente e extremamente inteligente, você é sensacional. Agradecimento especial a minha banca Prof^a Dr^a Érica Boarato David, que se disponibilizou e aceitou meu convite imediatamente, assim como a Carol, tem uma alegria e um carinho enorme.

As minhas melhores amigas Jéssica, Dani e Bia, que nesses quatro anos dividiram risadas, fofocas, caronas, dias tristes, cansaço e se tornaram parte da minha família. As Anas e a Angel que no último ano do estágio viraram parte do meu dia a dia, sendo as melhores que poderia ter.

Aos Professores do UNISAGRADO, principalmente do curso de farmácia, que sempre nos incentivaram. A nossa coordenadora que é um exemplo de profissional e organização Prof^a Dr^a Ana Paula Favaro Trombone Garlet. A todos meus professores do ensino médio que me ajudaram a conquistar a bolsa para cursar Farmácia.

“Se a vida anda tão louca, eu não vou me
apegar a pequenas coisas

Sei que o destino tende a surpreender as
pessoas. O mundo lá fora está em guerra
sem porque, nos resta o agora, viva tudo
que há pra viver” (BANDA STRIKE, 2014).

RESUMO

O *Mycobacterium tuberculosis* é uma micobactéria intracelular, o agente causador da tuberculose (TB), sendo transmitida a partir da exposição a esses bacilos, advindos de um paciente contaminado com tuberculose pulmonar ou laríngea. Com base nos altos índices epidemiológicos apontados para tuberculose multirresistente a medicamentos, é importante fornecer uma maior contribuição para o conhecimento das causas da não adesão do tratamento e das suas consequências, colaborando para futuras pesquisas e estudos. O objetivo desse trabalho reside em avaliar a situação da tuberculose multirresistente no Brasil, através do levantamento teórico a respeito dessa doença, do seu mecanismo de transmissão e tratamento, além de descrever o perfil epidemiológico e apresentar estratégias para adesão ao tratamento e minimização da disseminação da resistência. Para isso, foi realizado um estudo de levantamentos bibliográficos descritivo reunindo livros de Microbiologia e artigos científicos. Com base nisso, conclui-se que alguns fatores associados a altas taxas de tuberculose multirresistente no Brasil e no mundo são: a situação socioeconômica da população, falhas nos processos de acompanhamento do paciente e notificações, sendo de suma importância o acesso universal a todos os serviços de saúde, este disponibilizado por ações governamentais.

Palavras-chave: tuberculose; multirresistência; epidemiologia; medicamentos; Brasil.

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis is an intracellular microbacteria, the etiological agent of tuberculosis (TB), transmitted by the exposition to these bacilli, originated from a patient afflicted with pulmonary or larynx tuberculosis. Based on high epidemiologic index pointing to multi-resistant to medicines tuberculosis, it is important to provide a higher contribution to the reason of non-adherence to treatment and its consequences knowledge, helping future researches and studies. This work's goal is to evaluate the multiresistant tuberculosis' situation in Brazil, through theoretical survey concerning this disease, its propagation mechanism and treatment, as well as describing the epidemiological profile and presenting strategies to adherence to treatment and lowering the disease's dissemination. To that goal, a bibliographical survey study was carried out, gathering books and scientific articles on Microbiology. Based on this, it is concluded that some factors associated with the high multiresistant tuberculosis rates in Brazil and the whole world are: the population's socioeconomic situation, patient monitoring and notification issues, the universal access to all health services provided by government actions being of paramount importance.

Keywords: tuberculosis, multi-resistance, epidemiology, medicines, Brazil

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Parede celular da <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13
Figura 2 - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Figura 3 - Cultura de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
Figura 4 - Comprimidos dose fixa combinada (DFC)	18
Figura 5 - Tendências global nas notificações de casos de.....	20
Figura 6 - Percentual de casos novos de tuberculose pulmonar por raça/cor,	25
Figura 7 - Número absoluto de casos de Tuberculose	26
Figura 8 - Proporção de desfechos de tratamento entre os casos novos de.....	27
Figura 9 - Casos novos de tuberculose drogarresistente, Brasil por	28
Figura 10 - Visão geral da Estratégia End TB.....	30
Figura 11 - Etapas da construção do Plano para o fim	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fármacos de primeira linha	16
Tabela 2 - Mecanismos de resistência da tuberculose	19
Tabela 3 - Casos registrados de Tuberculose nas regiões do Brasil em 2021.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANTI-TB	Drogas antituberculose
BAAR	Bacilo álcool-ácido- resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CNPS	Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária
COVID 19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DFC	Dose fixa combinada
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
H	Isoniazida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MDR	Multidroga resistente
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PH	Potencial hidrogeniônico
PIB	Produto interno bruto
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPL	População privada de liberdade
PS	Profissionais de saúde
PSR	População em situação de rua
RNA	Ácido ribonucleico
S	Estreptomina
SR	Sintomáticos respiratórios
Suas	Sistema Único de Assistência Social
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB-HIV	Coinfecção HIV-Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose multidroga resistente
TB-XDR	Tuberculose extensivamente resistente
TRM-TB	Testes rápidos moleculares
TR-TB	Teste rápido para tuberculose
TS	Teste de sensibilidade
XDR	Extensivamente resistentes a medicamentos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	DESENVOLVIMENTO	13
2.1	OBJETIVOS	13
2.1.1	Objetivo geral	13
2.1.2	Objetivos específicos	13
2.2	METODOLOGIA.....	13
2.3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.3.1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> e mecanismo de infecção	12
2.3.2	Diagnóstico	13
2.3.3	Tratamento da tuberculose	15
2.3.4	Mecanismos de resistência de <i>M. tuberculosis</i>	18
2.3.5	Perfil epidemiológico da tuberculose no mundo	20
2.3.6	Perfil epidemiológico da Tuberculose no Brasil	23
2.3.7	Estratégia pelo fim da tuberculose no mundo	29
2.3.8	Plano nacional pelo fim da tuberculose	30
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	ANEXO A - ANTECEDENTES DA ESTRATÉGIA PELO FIM DA TUBERCULOSE	39
	ANEXO B – PREVENÇÃO, OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS DO PLANO NACIONAL PELO FIM DA TUBERCULOSE	42

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa, sendo um grande problema de saúde pública. Apesar de ser uma doença com uma alta taxa de cura, com o seu tratamento apresentando cerca de 85% de sucesso, ainda é considerada uma das infecções de maior taxa de letalidade atrás somente do coronavírus (COVID-19). (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

O agente causador da tuberculose trata-se do *Mycobacterium tuberculosis*, um microrganismo aeróbio obrigatório, transmitido pela inalação dos bacilos presentes em secreções de pacientes contaminados, veiculadas por aerossóis. (TORTORA, FUNKE e CASE, 2017)

Os mecanismos de resistência do *M. tuberculosis* no trato respiratório inferior causam problemas adicionais mundialmente. Certas cepas da doença são resistentes aos principais fármacos utilizados no tratamento, a isoniazida e rifampicina, causando a tuberculose multirresistente. (FALZON et al.,2015). A resistência aos antibióticos fluoroquinolonas, causou o aumento nos casos de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR). Além disso, os casos de TB-XDR apresentaram um aumento na resistência a qualquer um dos antibióticos injetáveis de segunda linha como a Canamicina, capreomicina e amicacina. (BRASIL, 2019)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2017), em 2014 cerca de 480 mil pessoas desenvolveram tuberculose multirresistente no mundo, com 190 mil mortes associadas. Já no Brasil entre 2015 e 2020, foram constatados 7.749 casos de TB Multirresistente, o que demonstra um ponto crítico de crescente nos casos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Levando em conta a importância do tema apontado é importante fornecer uma maior contribuição para o conhecimento das causas da não adesão do tratamento, das consequências, além de poder colaborar para futuras pesquisas e estudos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo geral

Avaliar a situação da tuberculose multirresistente no Brasil.

2.1.2 Objetivos específicos

- ✓ Realizar breve revisão de literatura sobre a tuberculose, seu mecanismo de transmissão e tratamento;
- ✓ Realizar um levantamento teórico a respeito dos mecanismos de resistência já descritos do *M. tuberculosis*;
- ✓ Descrever o perfil epidemiológico da tuberculose no Brasil, bem como a taxa de resistência a antimicrobianos;
- ✓ Propor estratégias para adesão ao tratamento e minimização da disseminação de resistência.

2.2 METODOLOGIA

Para esse trabalho optou-se por realizar uma busca bibliográfica de tópicos presentes no estudo, de modo que fosse possível elaborar um referencial teórico que forneça informações claras. Foi realizado um estudo descritivo, buscando os mecanismos de resistência, com base no número de casos registrados e fatores epidemiológicos associados.

Essa pesquisa documental foi feita durante o período de agosto a outubro de 2022, sendo os dados e o referencial teórico obtidos através de plataformas de pesquisa, tais como artigos, manuais disponibilizados, sendo considerado um período de publicação de 2015 a 2022, e livros no campo da microbiologia. Além disso, utilizou-se documentos oficiais brasileiros sobre TB-MDR. Tais documentos estavam disponibilizados nos sites do Ministério da Saúde (MS), Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)

Alguns dos documentos constantes nesse levantamento teórico foram: Global Tuberculosis Report 2021, Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, Tuberculose 2021: boletim epidemiológico e Brasil Livre da Tuberculose: plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública.

No total, foram consultados 4 livros a respeito de Microbiologia e Farmacologia, 20 artigos, 3 manuais disponibilizados sobre o governo, 2 boletins epidemiológicos, 4 sites, 6 relatórios globais sobre a Tuberculose e 1 plano nacional.

2.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.3.1 *Mycobacterium tuberculosis* e mecanismo de infecção

A tuberculose teve seu agente etiológico descrito em 1882 pelo bacteriologista Robert Koch, do qual recebeu o nome de bacilo de Koch. Apesar disso, essa doença já era citada há séculos, de modo que já era evidenciado que era uma infecção contagiosa, com alto potencial de transmissão. Mesmo com o conhecimento prévio, Koch foi responsável por articular um amplo entendimento científico sobre a TB. Por anos, nenhum tratamento medicamentoso tinha apresentado resultados positivos contra o bacilo de Koch, sendo que em 1890 Robert Koch presumiu ter descoberto a cura, com uma substância chamada Tuberculina, resultado das culturas do bacilo da tuberculose. Esta, porém, não foi eficaz no tratamento e passou ser empregada no diagnóstico. Em 1944, iniciou-se a quimioterapia efetiva quando Schtz, Bugie e Waksman foram responsáveis pela descoberta da estreptomomicina. (BRASIL, 2011; CAMBAU e DRANCOURT, 2014; PIRES, 2017)

O *M. tuberculosis* trata-se de uma micobactéria intracelular, ou seja, tem como ambiente principal o interior da célula hospedeira infectada, sendo o agente causador da tuberculose (TB). A forma de transmissão dessa doença ocorre a partir da exposição a esses bacilos, de um paciente contaminado com tuberculose pulmonar ou laríngea, que entram nas vias aéreas respiratórias por exalação de aerossóis através da tosse, fala ou espirro, chegando até os alvéolos pulmonares do hospedeiro, iniciando a ativação da resposta imunológica. (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017; BRASIL, 2019)

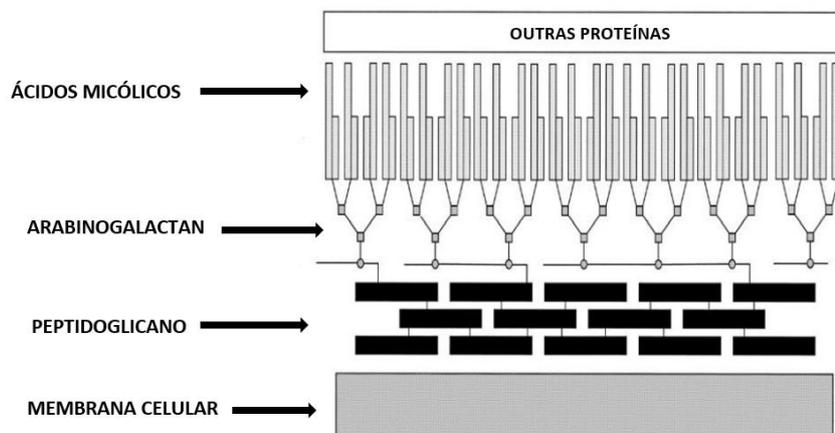
Os bacilos do *M. tuberculosis* são fagocitados pelos macrófagos nos alvéolos pulmonares. Porém, muitas vezes algumas bactérias sobrevivem, de modo que, mesmo sem sintomas, ainda há uma infecção existente. Devido a uma resposta quimiotática por conta da multiplicação dos bacilos, mais macrófagos e células de defesa são atraídos para a região. Dentre os problemas causados no local da inflamação, temos a formação de uma protusão inicial e a liberação pelos macrófagos de citocinas e enzimas que serão responsáveis por uma lesão pulmonar inflamatória. (TORTORA, FUNKE e CASE, 2017)

2.3.2 Diagnóstico

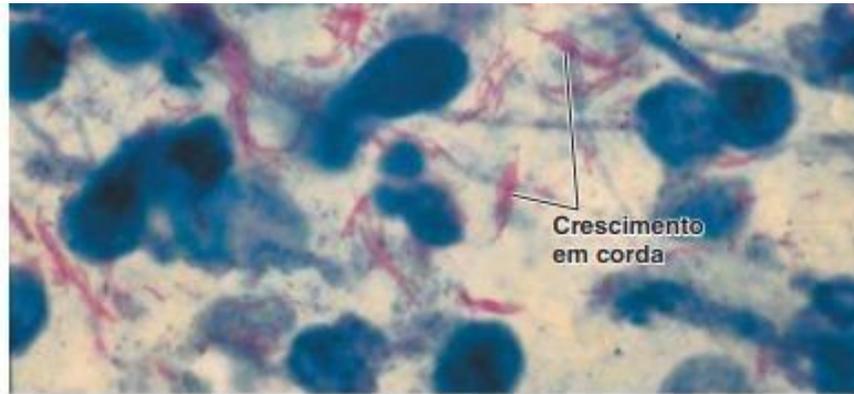
Diversos procedimentos são utilizados para diagnóstico da tuberculose. Estes incluem radiografias de tórax, cultura para micobactérias e teste de sensibilidade antimicrobiana. Alguns médicos utilizam exames complementares específicos como no caso do teste rápido para tuberculose (TR-TB) e baciloscopia direta. (ESPÍRITO SANTO, 2022)

A baciloscopia (exame microscópico) trata-se da pesquisa direta do bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) no material clínico, de modo que hoje em dia é o procedimento mais utilizado para diagnosticar casos de tuberculose e controle do andamento da doença, auxiliando no tratamento. O método de coloração de Ziehl-Neelsen e Kinyoun é utilizado para caracterizar os bacilos no diagnóstico da *M. tuberculosis*, visto que essa bactéria possui parede celular com um alto teor de lipídeos, os ácidos micólicos, longos ácidos graxos, causando uma certa hidrofobicidade, o que não permite a pigmentação por corantes mais aquosos. Sendo assim, no momento que são corados com o corante Fuscina fenicada apresenta uma coloração vermelha e em seguida quando empregados com Álcool-ácido forte, resistem a descoloração, fazendo com que somente os bacilos álcool-ácido-resistentes continuem avermelhados e os outros elementos presentes descolorem, portanto recebem esse nome de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR). (LABORCLIN, 2018). Esse método realiza a pesquisa do BAAR no esfregaço realizado da amostra através da leitura no microscópio óptico, sendo um método barato e simples na rotina laboratorial. (BRASIL, 2001)

Figura 1 - Parede celular da *Mycobacterim tuberculosis*



Fonte: Adaptado de Crick et al., 2001

Figura 2 -*Mycobacterium tuberculosis*

Fonte: Tortora, Funke e Case 2017

O método considerado padrão ouro nos laboratórios é a cultura, principalmente associado a testes de sensibilidade antimicrobiana. O cultivo é um teste laboratorial específico com alta sensibilidade, que permite a proliferação e isolamento do bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) a partir da inoculação de amostras clínicas em meios específicos. Ele possibilita a interação das micobactérias com as substâncias nutritivas e incubação em temperaturas constantes necessárias para o desenvolvimento para que seja possível realizar a leitura e interpretação dos resultados registrando todas as características da colônia, com base no aspecto e cor. Um dos meios utilizado é o exemplificado na figura 3, da qual é composto por ovos integrais, o que torna um meio rico para crescimento bacteriano adequado para desenvolvimento das micobactérias, no entanto na rotina do laboratório acaba sendo um procedimento demorado, apesar dos resultados serem mais precisos do que a baciloscopia fornece. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2022; OPLUSTIL, et al., 2010)

Figura 3 - Cultura de *Mycobacterium tuberculosis* em meio Lowestein Jensen



Fonte: Instituto Oswaldo Cruz, 2008

No Brasil, a realização do diagnóstico da Tuberculose (TB) é feita através da padronização do Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil, sendo que os pacientes sintomáticos respiratórios (SR) que vão até os serviços de saúde passam pelo diagnóstico clínico, diferencial, bacteriológico. Outros testes diagnósticos podem ser solicitados caso necessário. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2022)

2.3.3 Tratamento da tuberculose

A tuberculose costuma apresentar altos índices de cura, em pacientes infectados por bacilos suscetíveis às drogas antituberculose (anti-TB), visto que um rápido diagnóstico, associado a um tratamento adequado permite a remissão e suspende a transmissão. Entretanto, é uma doença com tratamento poli terapêutico, o que pode dificultar a adesão e continuidade por parte do paciente (SOTGIU, et al., 2016). No Brasil, é recomendado o tratamento de seis meses com os medicamentos de primeira linha, rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida. (COURA, 2013)

Como forma preventiva, a melhor medida é a vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG), a qual previne a forma grave da tuberculose antes ou depois do contato com o bacilo contaminante. A OMS divulgou diretrizes sobre o tratamento preventivo da tuberculose, com ações voltadas para sua erradicação. A prevenção

é voltada principalmente para pacientes em acompanhamento de HIV, materno-infantil e pessoas consideradas grupos de risco para os quais o tratamento preventivo da TB é indicado. (WORLD HEALTH ORGANIZATION,2020).

Dentre os fármacos utilizados no tratamento da TB, temos os de primeira linha: isoniazida, rifampicina, rifabutina, etambutol e pirazinamida, sendo que nos primeiros dois meses, é realizada a combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida, em seguida na segunda fase (já com cerca de quatro meses) é feito o tratamento com isoniazida e rifampicina. (RANG et al., 2016)

Cada fármaco utilizado no tratamento expressa seu mecanismo característico, conforme a tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Fármacos de primeira linha

FÁRMACO	MECANISMO	RESISTÊNCIA	EFEITOS ADVERSOS
ISONIAZIDA	Ação bacteriostática, ou seja, interrompe o crescimento dos microrganismos em repouso, elimina as bactérias em divisão, penetrando no interior das células. Pode inibir a síntese dos ácidos micólicos.	Pode ocorrer resistência ao fármaco, pela penetração reduzida na micobactéria, mas não se verifica resistência cruzada com outros fármacos antituberculose.	Risco mais comum as reações alérgicas cutâneas. Foram reportados outros efeitos adversos, incluindo febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, artroses e vasculite
RIFAMPICINA	Atua através da ligação e da inibição de RNA polimerase DNA-dependente nas células procarióticas. Penetra nas células fagocitárias eliminando microrganismos intracelulares.	A resistência pode desenvolver-se rapidamente num processo único em que uma mutação cromossômica modifica o alvo na RNA polimerase DNA-dependente.	Os efeitos adversos são relativamente pouco frequentes. Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e distúrbios gastrointestinais, mas podem ocorrer lesões graves no fígado.
Etambutol	Exerce efeito bacteriostático.	A resistência surge rapidamente se for utilizado de	Os efeitos adversos são pouco comuns, e o mais significativo é a neurite ótica,

		forma isolada.	relacionada com a dosagem; há maior probabilidade no caso de função hepática diminuída.
Pirazinamida	É ativa em pH ácido. É eficaz contra os microrganismos intracelulares nos macrófagos pois, após a fagocitose, os microrganismos ficam contidos em fagolisossomos, onde o pH é baixo. Faz a inibição da síntese de ácidos graxos.	A resistência desenvolve-se rapidamente, mas a resistência cruzada não ocorre com isoniazida.	Os efeitos adversos incluem gota, associada às altas concentrações de uratos no plasma. Também foram reportados transtornos gastrointestinais, mal-estar e febre.

Fonte: Adaptado de RANG et al., 2016.

Os fármacos de segunda linha (capreomicina, cicloserina, estreptomina claritromicina e ciprofloxacina) são empregados para infecções resistentes aos fármacos de primeira linha, ou quando os pacientes possuem quadros que se encaixam no histórico de reações adversas. (RANG et al., 2016)

O ponto crítico na doença é a formação de bacilos na lesão cavitária, visto que é uma região pulmonar com pH neutro, um nível alto de oxigênio, sendo uma grande oferta de nutrientes para um crescimento rápido e um metabolismo intenso. Sendo nesse estágio o tratamento utilizando a Rifampicina, a isoniazida (H) e a estreptomina (S). (COURA, 2013)

Atualmente no Sistema Básico de Saúde, é oferecido o esquema com as quatro drogas antiTB (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) associadas em um único comprimido com uma dose fixa. (FIOCRUZ, 2019). O uso dos comprimidos dose fixa combinada (DFC) apresenta vantagens em relação à monoterapia, como a facilidade para o paciente em utilizar um comprimido somente, evitando que ocorra erros na administração dos medicamentos. (SILVA, 2010)

Figura 4 - Comprimidos dose fixa combinada (DFC)



Fonte: Fiocruz,2019.

2.3.4 Mecanismos de resistência de *M. tuberculosis*

Apesar do grande índice de cura no tratamento da tuberculose, quando feito de maneira adequada, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2021) descreveu no Global Tuberculosis Report que, em 2020 no mundo, 71% das pessoas que foram diagnosticadas com tuberculose pulmonar apresentaram resistência a rifampicina, demonstrando um crescimento comparado com o ano de 2019 que apresentou 61% e 2018 com 50%.

O teste de sensibilidade (TS) é responsável por determinar a resistência do bacilo de Koch aos principais fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB, como a rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina. Apesar do papel fundamental no tratamento adequado da população de risco, ainda não é um método aplicado a todos, variando conforme os recursos do estado e países. Portanto como parâmetro para realização temos casos de falha no esquema terapêutico, reincidência da doença, abandono do tratamento inicial, retornando após um período, contato prévio com um paciente com tuberculose resistente. (BRASIL, 2008).

A resistência aos fármacos do tratamento da tuberculose está vinculada a diversos mecanismos, como mutações em diversos genes, além de outras alterações no metabolismo. (ABRAHAM, 2020) De acordo com a OMS (2010) temos quatro principais tipos: a monoresistência, a multidroga resistência (MDR),

polirresistência e a classe de extensivamente resistentes a medicamentos (XDR). As características são explicadas na tabela abaixo:

Tabela 2 - Mecanismos de resistência da tuberculose

Monorresistência	Resistência a um fármaco antituberculose
Multirresistência (MDR)	Resistência, pelo menos, à rifampicina e à isoniazida (MDR).
Polirresistência	Resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto à associação rifampicina e isoniazida.
Resistência extensiva (XDR)	Resistência à rifampicina e à isoniazida junto a resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

Fonte: Adaptado de Brasil, 2011

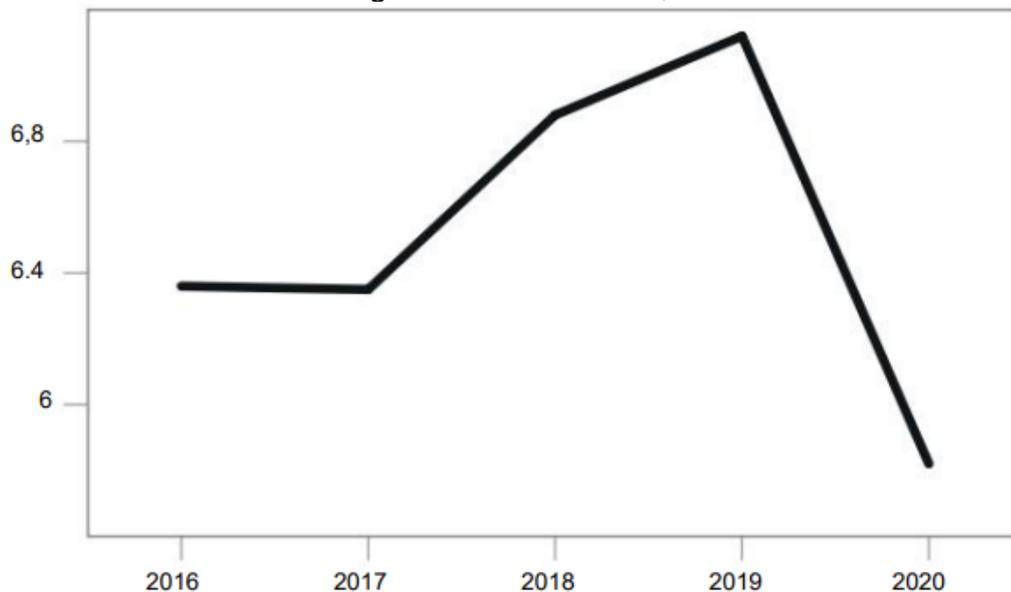
Temos como principal motivo de resistência aos antibióticos as alterações no gene que codifica o alvo pretendido da droga, o que causa menor capacidade inibitória. Além disso, as mutações podem transformar o medicamento ativo em inativo, bloqueando as enzimas que o transformam em uma droga específica para micobactérias. (BRASIL,2008)

Além das características moleculares que ocasionam as mutações, as cepas possuem mecanismos inatos que causam a resistência aos medicamentos. (ABRAHAM, 2020). As micobactérias possuem uma parede celular composta por três componentes, como: ácidos micólicos hidrofóbicos que a caracteriza como altamente hidrofílica, isso faz com que muitos medicamentos anti-TB não consigam entrar na célula. (ROSSETTI *et al.*, 2002; ABRAHAM, 2020)

2.3.5 Perfil epidemiológico da tuberculose no mundo

No ano de 2020, um dos impactos causados pela COVID-19 foi a queda global nos casos de notificação de pessoas diagnosticadas com tuberculose, cerca de 18% a menos, quando comparado com o ano anterior, visto que no ano de 2017 a 2019 ocorreu um crescimento nos casos notificados. Esse declínio seguiu, de mais de 7,1 milhões de casos para 5,8 milhões no ano de 2019 a 2020. Mas apesar desse declive, no ano de 2021 já ocorreu um aumento de casos novos comunicados, o que demonstra uma nova crescente após passar esse período mais crítico de pandemia. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

Figura 5 - Tendências global nas notificações de casos de pessoas recém-diagnosticadas com TB, 2016-202



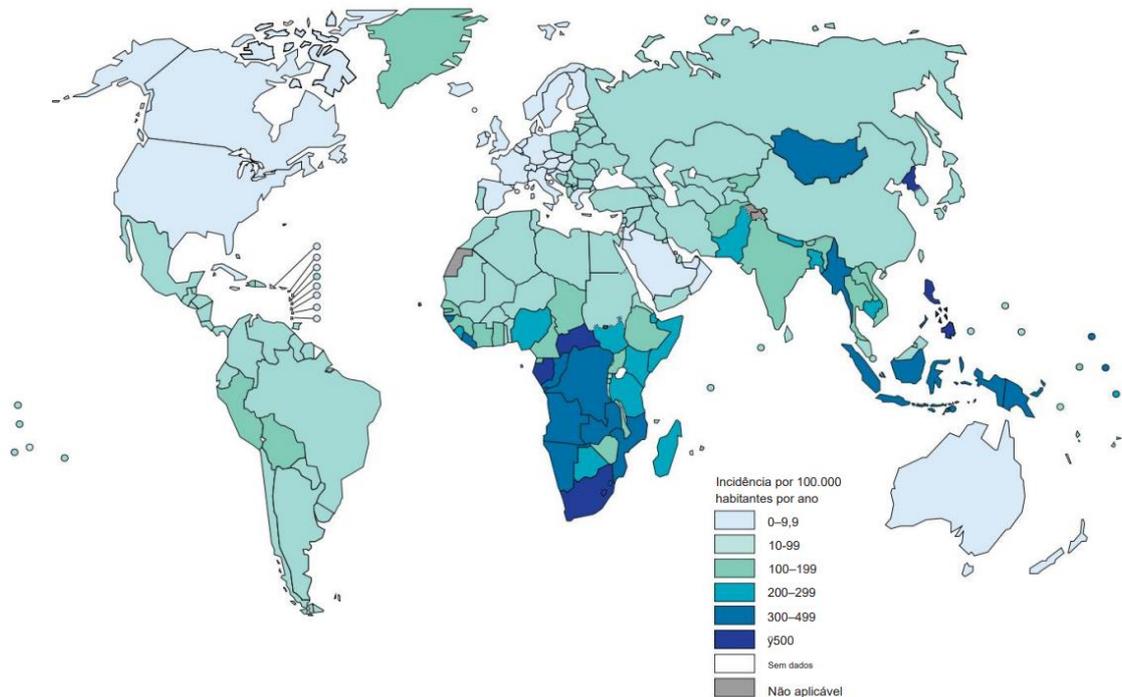
Fonte: World health organization, 2021

Essa redução nas notificações de casos de tuberculose pode indicar que a porcentagem de pacientes que adquiriram tuberculose e não foram tratados por conta da falta de diagnóstico, aumentou, além de um aumento no índice de mortalidade, sendo que tal circunstância poderia afetar o seguimento para a erradicação da tuberculose, visto que essa falta de tratamento tem um risco maior de morte ao infectado quando comparado com as pessoas que iniciam o tratamento logo no início. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022; PAHO,2021)

Apesar desse declínio causado pelo COVID-19, a tuberculose ainda persiste como um grave problema de saúde pública mundialmente. De acordo com a OMS,

no ano de 2019, estima-se que globalmente ocorreram 10,0 milhões (com uma variação de, 8,9–11,0 milhões) de casos de TB, sendo cerca de 56% homens, 32% mulheres e 12% eram crianças (menores que 15 anos). Categoricamente, a maior porcentagem de casos estimados em 2019 verificou-se nas regiões da OMS do Sudeste Asiático (44%), África (25%) e Pacífico Ocidental (18%). WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020

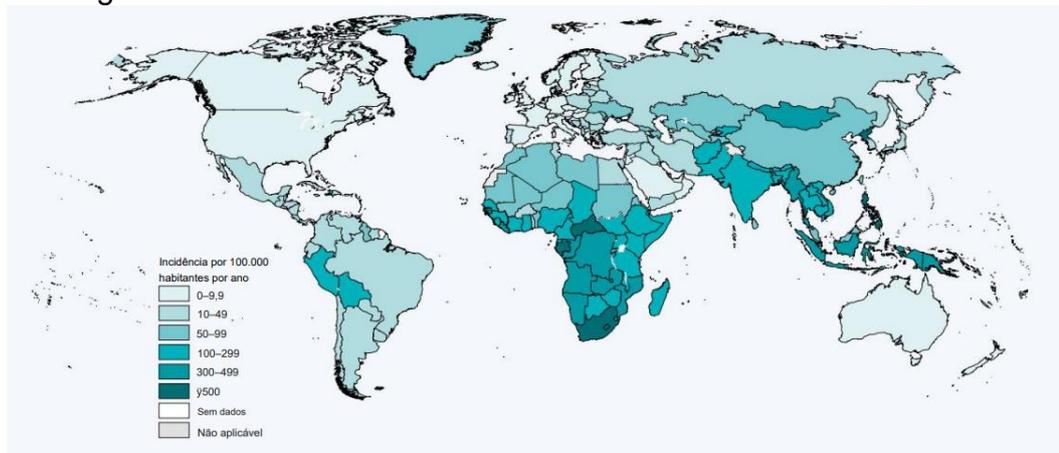
Figura 6 - Taxas de incidência estimadas de TB, 2019



Fonte: World health organization, 2020

Em 2021, próximo de 10,6 milhões de pessoas (com um intervalo de incerteza de: 9,9- 11 milhões) foram infectados com tuberculose em todo o mundo, representando um aumento 4,5% contraposto com o ano de 2020. Estima-se que ocorreu próximo de 1,4 milhão de mortes de pessoas HIV negativas e 187.000 mortes dentre pessoas HIV positivas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022)

Figura 7- taxa de incidência estimadas de TB no ano de 2021



Fonte: World health organization, 2022

Os índices de tuberculose no mundo estão associados a vários fatores, dentre esses temos o PIB per capita das regiões mais afetadas e a predominância de desnutrição relacionado com os níveis de pobreza, visto que esses fatores em muitos casos impossibilitam o acesso a saúde básica, prejudicando o diagnóstico precoce e o tratamento adequado. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022)

Posterior aos quadros de tuberculose no mundo, podemos destacar as taxas de pacientes infectados por cepa com resistência a medicamentos antituberculose, visto que globalmente em 2019 tivemos aproximadamente meio milhão de pessoas com TB resistente a rifampicina, de modo que 78% dessas também apresentaram TB multirresistente (resistência a rifampicina e à isoniazida). WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020

Figura 8 - Índice de Países afetados pela TB resistente, 2019



Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2020

No mundo, apesar dos casos de TB-MDR ou TB-XDR não sofrerem alteração, ocorreu um crescimento nos casos incidentes no ano de 2021, com um acréscimo de 3,1% em comparação com 2020. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). De acordo com a OMS somente 38% dos casos de TB-MDR e TB- XDR foram diagnosticados em 2019, de modo que muitas pessoas não tiveram acesso aos sistemas de saúde, além de muitos pacientes diagnosticados com resistência acabaram não sendo incluído nas notificações, de modo que não tiveram o tratamento devido, ocasionando na disseminação do bacilo resistente. (FIOCRUZ, 2021)

2.3.6 Perfil epidemiológico da Tuberculose no Brasil

No ano de 2021, no Brasil, foram registrados 68.271 casos de pacientes infectados com tuberculose, apresentando um coeficiente de incidência de 32,0 casos por 100 mil habitantes, conforme a tabela 3. No entanto em 2020, o Brasil também sofreu interferência do COVID-19, com uma diminuição de aproximadamente 93% dos casos notificados no mundo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

Tabela 3 - Casos registrados de Tuberculose nas regiões do Brasil em 2021

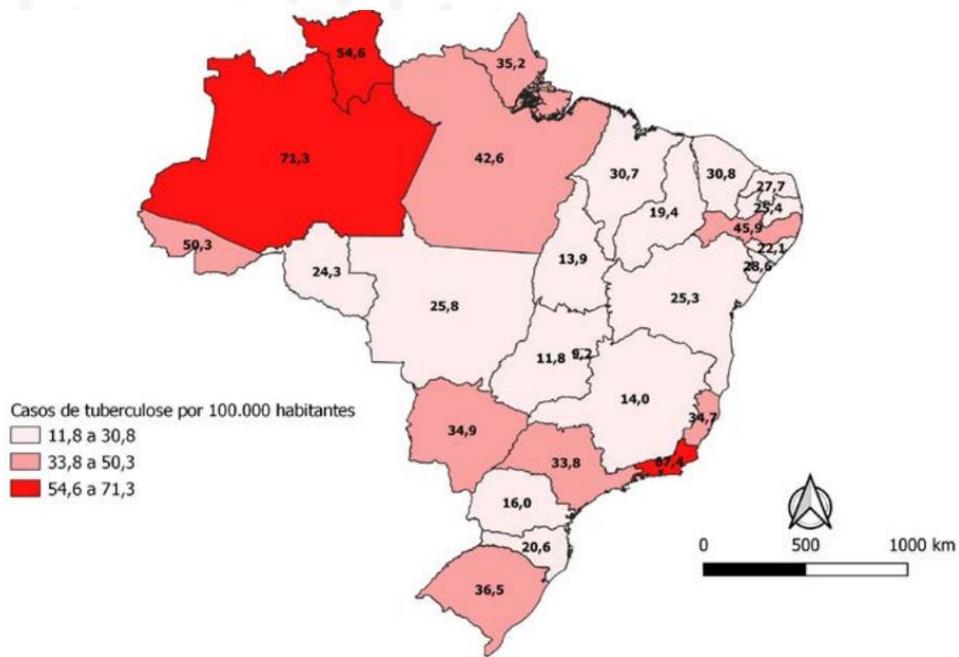
BRASIL E REGIÕES	CASOS NOVOS DE TB	INCIDÊNCIA /100 MIL HAB.
Brasil	68271	32,0
Região norte	8503	45,3
Região nordeste	17547	30,0
Região sudeste	31595	35,5
Região sul	7547	24,8
Região centro	3032	18,2

oeste

Fonte: Ministério da Saúde, 2022

Conforme o registro de coeficiente por estados, obtivemos valores elevados nos estados do Amazonas (71,3), Rio de Janeiro (67,4) e Roraima (54,6), seguidos do Acre (50,3), Pernambuco (45,9), Pará (42,6), Rio Grande do Sul (36,5), Mato Grosso do Sul (34,9), Espírito Santo (34,7), Amapá (35,2) e São Paulo (33,8). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

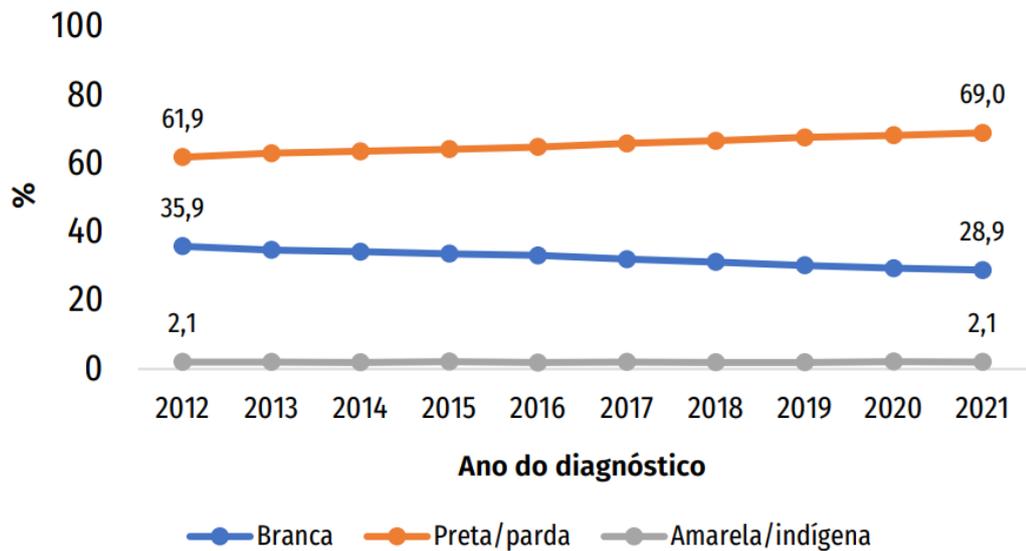
Figura 9 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab), 2021



Fonte: Ministério da Saúde, 2022

No Brasil no ano de 2021, houve uma estimativa que 70,1% dos casos novos de TB pulmonar ocorreu no sexo masculino, representando 41.904 casos de um total de 59.735 novos casos, contrapondo os casos de menores de 15 anos infectadas, totalizando 3%, e 1,2% em crianças menores de 5 anos de idade. Além da predominância em notificações de TB em homens, há uma predominância em pacientes infectados que se autodeclaram pretos ou pardos, com uma porcentagem de 69% de casos, de modo que quando comparado com o índice de pessoas brancas infectadas 28,9%, apresenta uma incidência bem maior. As taxas de pessoas amarelas ou indígenas contia apresentante uma constante com 2,1%.

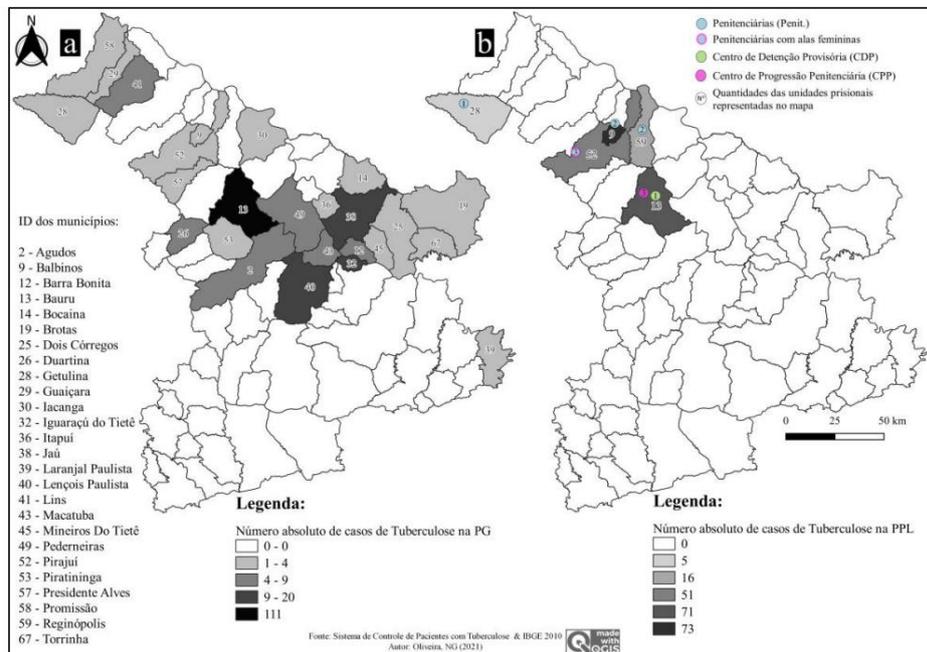
Figura 6 - Percentual de casos novos de tuberculose pulmonar por raça/cor, Brasil, 2012 a 2021



Fonte: Ministério da Saúde, 2022

No município de Bauru foi realizado um estudo referente ao ano de 2021, o qual constatou que 107 casos de tuberculose na população geral caracterizando 96,4% estava condensado na região noroeste da cidade, sendo localizado os setores mais pobres do município, devido a situações precárias acerca da saúde, educação e trabalho, de modo que seja possível associar a maior taxa de transmissão com vulnerabilidade alta da localidade. (MORAES, 2022)

Figura 7 - Número absoluto de casos de Tuberculose na População geral e população privada de liberdade no Departamento Regional de Saúde

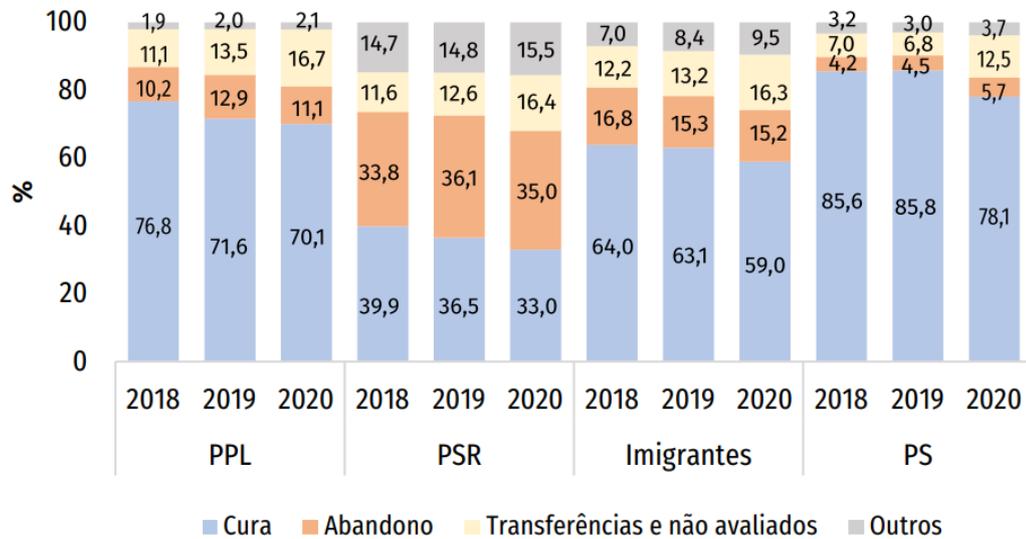


Fonte: Moraes, 2022

Ao longo dos anos tivemos um aumento nas notificações de tuberculose diagnosticadas através dos exames laboratoriais de baciloscopia, teste rápido molecular para TB ou cultura, sendo representado por 72,3% dos casos e em 2019 foi de 70,1%, no entanto em contrapartida apenas 44,4% dos casos realizaram o teste de sensibilidade (TS) aos fármacos antituberculose. (BRASIL, 2022; BRASIL 2021).

No Brasil observou-se um acometimento crescente em populações mais vulneráveis como a população privada de liberdade (PPL), imigrantes, população em situação de rua (PSR), além de profissionais de saúde (PS) que possuem contato direto com os pacientes. Em 2020 tiveram 8.978 casos na PPL, 1.043 nos profissionais de saúde, 542 casos de imigrantes e 2.071 de pacientes em situação de rua. Além dos aumentos nos índices de infectados, ocorreu uma diminuição na proporção de cura, com um significativo aumento no abandono do tratamento, sendo que 68,4% dos casos novos no tiveram cura no tratamento, sendo identificado uma redução de 6,8% no percentual e 12,9% dos tratamentos foram abandonados, totalizando um aumento de 4%. (BRASIL, 2021)

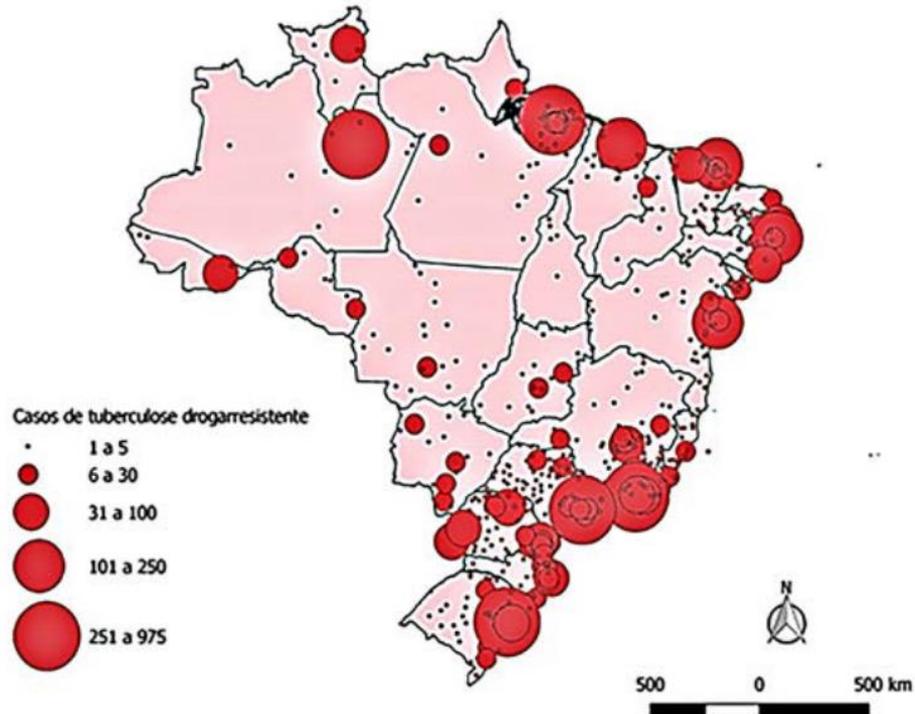
Figura 8 - Proporção de desfechos de tratamento entre os casos novos de tuberculose diagnosticados em populações vulneráveis, Brasil, 2018 a 2020



Fonte: Brasil, 2021

Outro marcador epidemiológico da TB são os casos notificados de TB multidroga resistente, sendo que no intervalo entre os anos de 2015 e 2021, ocorreu o diagnóstico de 6.698 casos de TB-MDR, divididos em todos os estados do Brasil. O perfil desses pacientes infectados se baseia em dados que demonstram que 69,7% do total de casos é de pacientes do sexo masculino, 65,7% em pessoas negras e mais da metade de todas as notificações (52,5%) pessoas maiores de 15 anos até 39 anos. No ano de 2020 a resistência a rifampicina ou multirresistência tiveram uma incidência de 5.377 casos (69,5%), 1.731 (22,4%) demonstraram monorresistência, 542 (7,0%) polirresistência, e 92 (1,2%) com resistência extensiva.

Figura 9 - Casos novos de tuberculose drogarresistente, Brasil por unidades federativas, 2015 a 2021



Fonte: Ministério da Saúde, 2022

O estudo apresentado demonstra uma incidência maior em casos afetando o sexo masculino, fato do qual está associado a fatores externos, não a fatores biológicos. Essa variação pode ocorrer devido a causas envolvendo a situação econômica de determinada região, fatores sociais e culturais que vão afetar diretamente a exposição com o bacilo de Koch e uma contaminação. (ANDRADE et al., 2016; PAIXÃO e GONTIJO, 2007; SILVA, ANDRADE e CARDOSO, 2013).

A predominância de infectados negros pode ser explicada pelas desigualdades étnico-raciais presentes no Brasil, visto que no ano de 2018 foi constatado que o rendimento médio mensal de pessoas brancas atingiu cerca de 73,9% a mais que o rendimento médio mensal de pessoas pretas ou pardas, o que demonstra uma desigualdade salarial, mesmo que a população preta ou parda represente a maior parte da população brasileira, perfazendo 55,8%. De acordo com dados do Banco Mundial a respeito da pobreza monetária, as pessoas pretas ou pardas correspondem à maior porcentagem de pessoas com rendimento menor que as linha de pobreza. Além disso, outros marcadores como difícil acesso a moradia, educação mercado de trabalho interfere no processo saúde do paciente.

(BRASIL, 2019). Portanto, é possível constatar que a maior parte de pacientes com tuberculose multirresistente nessa classe social está associado aos hábitos dessa população, seja eles alimentares, ou relacionados ao próprio estilo de vida, o que em muitos casos desencadeia na descontinuação do tratamento adequado. (VOLPE, AUTOR e MOTTA, 2021)

Por outra perspectiva, nos anos de 2019 e 2020, cerca de 8,4% e 11,9%, respectivamente dos casos notificados estava com o encerramento sem preencher, de modo que isso pode estar correlacionado com a sobrecarga dos profissionais de saúde responsáveis por toda documentação e formulários a respeito dos medicamentos, encaminhamentos, exames, controle de tratamento, junto a uma instável base de organização dos serviços de saúde devido a baixos recursos humanos e financeiros, de forma que pode afetar o seguimento dos casos e pode limitar o controle da TB, afetando o estado clínico dos pacientes. (FIOCRUZ, 2021; BRASIL, 2022)

2.3.7 Estratégia pelo fim da tuberculose no mundo

Como estratégia para o fim da tuberculose, foi adotada pela OMS a iniciativa End TB, a qual se baseava em três pilares principais para eliminar esse grande problema de saúde pública. Essa estratégia possui como princípios a monitorização e avaliação de toda parte de administração e prestações de conta do governo, coligação da organização com a sociedade, proteção e promoção dos direitos humanos, baseado no conceito da ética e da equidade e exposição de metas globais.

O primeiro pilar estabelecido se fundamenta no diagnóstico precoce, tratamento e prevenção para todos afetados pela TB, devendo ser incluso as crianças, além de acesso igualitário a todos os serviços de prestações a saúde e os cuidados necessários, diagnóstico de TB droga resistente. Além disso, sendo necessário o tratamento preventivo dos pacientes, principalmente os que apresentam alto risco, sendo importante a vacinação contra TB. O segundo pilar é determinado pelo fortalecimento das políticas sociais, com o compromisso político, das comunidades, organizações da saúde públicas e privadas, implantação da saúde universal, abordagem dos determinantes sociais da TB, principalmente se tratando de grupos mais vulneráveis, como pessoas em situação de pobreza,

pacientes com HIV, migrantes, refugiados e prisioneiros. O terceiro e último pilar demonstra a importância da realização da pesquisa para fundamentar o projeto, para que seja possível impulsionar o desenvolvimento de novas ferramentas para inovação, de modo que ocorra de maneira rápida e ampla. (WORLD HEALTH ORGANIZATION,2015)

Figura 10 - Visão geral da Estratégia End TB

VISÃO	UM MUNDO LIVRE DE TB — zero mortes, doenças e sofrimento devido à tuberculose			
	META ACABAR COM A EPIDEMIA GLOBAL DE TB			
INDICADORES	MILESTONES		ALVOS	
	2020	2025	2030	2035
Redução percentual no número absoluto de mortes por tuberculose (em comparação com a linha de base de 2015)	35%	75%	90%	95%
Redução percentual na taxa de incidência de TB (em comparação com a linha de base de 2015)	20%	50%	80%	90%
Percentual de famílias afetadas por TB que enfrentam custos catastróficos devido a TBa (nível em 2015 desconhecido)	0%	0%	0%	0%

Fonte: World Health Organization, 2022

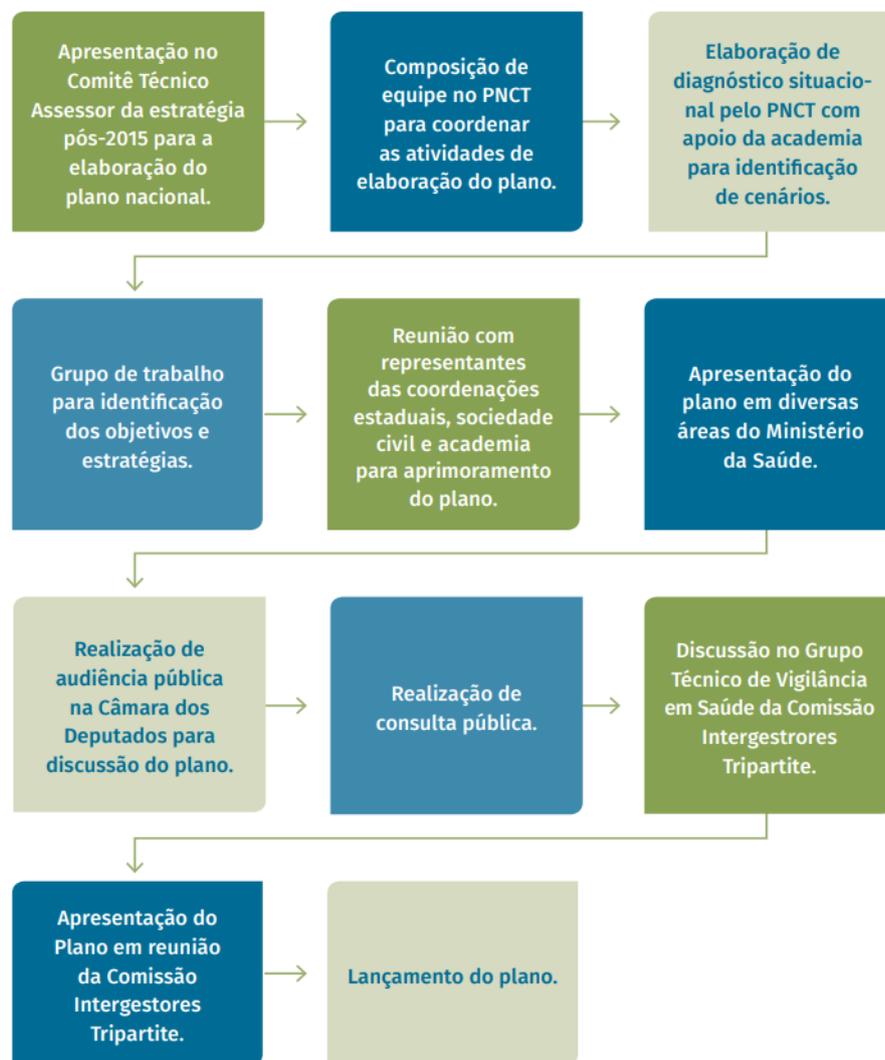
2.3.8 Plano nacional pelo fim da tuberculose

O primeiro Plano Brasileiro pelo Fim da Tuberculose surgiu em 1996 através do Plano emergencial para o controle da tuberculose, lançado pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária (CNPS), desde então ocorreram diversas atualizações, conforme o Anexo 1. O Plano foi constituído para ter como meta reduzir o coeficiente de incidência de tb para menos de 10 casos por 100 mil habitantes até o ano ade 2035 e também diminuir o coeficiente de mortalidade devido a tuberculose para nebius de óbito por 100 mil habitantes até 2035, com o intuito final de ter o Brasil livre da Tuberculose. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Esse plano também é expresso em três pilares,os quais vão servir como estruturação para os programas de controle da tuberculose, conforme o Anexo 2. O primeiro pilar utiliza como objetivo o diagnóstico prévio da TB, com a utilização de testes de sensibilidade, teste rápidos e cultura, garantindo a abrangência de todos os casos. Fortalecer as colaborações a respeito da TB-HIV. O segundo pilar se baseia na atenção com os recursos necessários, sendo eles financerioas, humanos ou de infraestrutura. Também se inclui a precaução com os direitos humanos e de cidadania e participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença. O terceiro pilar contempla as relações para conseguir realizar as pesquisas

no Brasil com base nos tópicos de relevância na saúde pública, com base na integração de proposta inovadoras para desenvolver o controle da tuberculose. Ao final de cada fase proposta no plano (2017 a 2020, 2021 a 2025, 2026 a 2030 e 2031 a 2035), é realizado uma avaliação dos indicadores e dos resultados obtidos, para que seja possível elaborar as próximas fases. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Figura 11 - Etapas da construção do Plano para o fim da Tuberculose



Fonte: Ministério da saúde, 2017

Atingir a principal meta desse plano tem como objetivo reduzir a mortalidade causada pela TB, no entanto, para que ocorra é necessário que medidas sejam

executadas para fortalecer os progressos nos campos de diagnósticos da TB e da atenção básica. Os sistema de Saúde pública ou privada, assim como diversas outras intuições e sociedade deve entender a grande relevância do controle da Tuberculose no Brasil.

Embora a crescente dos casos de Tuberculose no Brasil, muitos avanços foram realizados no País com o passar do tempo, visto que a TB passou a ser considerada a prioridade do governo, teve seu diagnóstico e tratamento padronizados no SUS, fornecidos de maneira gratuita a população. Além de que, no Brasil desde o ano de 1927 a vacina BCG passou a ser utilizada no território nacional. Outro fator importante é a impregnação das Rede de Teste Rápido Molecular, a criação da frente Parlamentar de Luta Contra Tuberculose para qualificação de políticas públicas relacionadas à tuberculose e a criação da rede de pesquisa em tuberculose (Rede-TB). (BRASIL, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Contraposto a todos avanços realizados, ainda existe obstáculos a serem ultrapassados, visto que apesar da idealização da necessidade de certos tópicos, ainda é necessário a realização da manutenção desses processos. Tais como a manutenção dos insumos para o diagnóstico da doença, sendo ofertado de acordo com a necessidade do sistema de Saúde, é necessário a ampliação dos meios de diagnósticos como a utilização dos testes rápidos moleculares (TRM-TB) e novas tecnologias de diagnóstico. Além disso, é necessário que o tempo de espera entre a data da solicitação do exame pela unidade de saúde, até a liberação do resultado pelo laboratório e o início da terapêutico do paciente seja reduzido, visto que demora cerca de 113 dias até a liberação do exame e 169 dias para início do tratamento, sendo que tais fatores podem colaborar para o aumento da TB-DR/MDR, por isso a importância do governo oferecer acesso universal a todos os serviços de saúde para diagnóstico da droga resistente, priorizando o tratamento imediato. (SILVA *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; FIOCRUZ, 2021)

Também é de suma importância o monitoramento da cobertura vacinal da BCG, como forma preventiva da doença. É necessário melhorar os sistemas de vigilância e tomada de decisão por meio de métodos aprimorados de coleta de informações, para que forneça indicadores precisos e atualizados sobre o

tratamento e cura do paciente notificado, bem como uma descentralização mais ampla dos processos na atenção Básica, visto que nas unidades básicas de Saúde é preciso que seja notificado, acompanhado todo processo de solicitação de exames, preenchimento de muitos formulários e fichas de notificação de TB, acompanhamento dos casos clínicos, incluindo aferições, medicamentos, sinais e sintomas, além de outros processos internos que causam um encargo em excesso aos profissionais de saúde, o que interfere no acompanhamento de cada caso, expresso que em 2019 e 2020, 8,4% e 11,9% dos casos diagnosticados tiveram parte do seu encerramento em branco. (SILVA *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Por fim, é de suma importância que seja feita uma busca ativa com base nas individualidades das populações vulneráveis como imigrante, indígenas, pessoas privadas de liberdade, em situação de pobreza, para isso é crucial que ocorra coparticipação dos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) e o Sistema Único de Assistência Social (Suas), a segurança pública e a população. Desta maneira, a ampliação do fornecimento de TRM-TB para a população em geral, junto ao teste de sensibilidade para pacientes infectados em caso de retratamento. Ambas as melhorias em apoio com as três esferas do governo (federal, estadual e municipal) podem fazer com que o Brasil consiga atingir a meta estimada pelo plano, diminua os gastos com os tratamentos, ofereça uma melhor qualidade de vida aos pacientes infectados, além de futuramente eliminar esse problema de Saúde Pública Global. (BRASIL, 2021)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo estruturou as principais definições a respeito da Tuberculose no Brasil, podendo contextualizar suas características. Com base no levantamento epidemiológico realizado foi possível verificar as ações recomendadas e executadas no Brasil para que seja possível o controle da TB-MDR, além das dificuldades enfrentadas por parte das três esferas do governo e das unidades de saúde, visto que enfrentam diariamente empecilhos, dos quais implicam diretamente na não adesão do paciente aos tratamentos. Outro fator importante, associado a altas taxas de tuberculose no Brasil e no mundo, está interligado com a situação socioeconômica da população, visto que com base nos dados levantados foi possível verificar que apesar de variações com base no sexo e gêneros, a relação não está associada a fatores biológicos e sim ligados a situação de pobreza, vulnerabilidade, estudo precário, entre outros fatores sociais presentes na maior parte da população afetada pela Tuberculose Multirresistente.

É possível verificar que nas Unidades de Saúde se adotam medidas que contribuem com a atenção básica aos pacientes, no entanto devido a uma sobrecarga dos funcionários associado a recursos financeiros, ainda existe pontos que devem ser melhorados com o intuito de alcançar os objetivos do Plano para o fim da Tuberculose no Brasil, tais pontos como aprimoramento no acompanhamento dos pacientes para que não ocorra o abandono do tratamento, busca ativa de pacientes, realização das notificações dos casos e do processo da doença, para que os dados sejam constantemente atualizados e informativos para o planejamento de estratégias.

Portanto, é possível concluir a suma importância do papel do profissional da saúde com respaldo do governo para o fim da Tuberculose Multirresistente no Brasil, como forma de diminuir o índice de mortalidade, os gastos com os tratamentos combinados que são necessários para o controle da TB-MDR e proporcionar a minimização da disseminação da Tuberculose resistente no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Ayanwale O. Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. **American Journal of Biomedical Science & Research**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 378-383, 26 fev. 2020. BiomedGrid LLC. <http://dx.doi.org/10.34297/ajbsr.2020.07.001181>.

BRASIL. Ibge. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil. Estudos e Pesquisas: Informação Demográfica e Socioeconômica**, [S. L.], v. 41, n. 1, p. 1-12, jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (org.). **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. Brasília: Ms, 2019. 364 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 05 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**: [S.I] Ms/Cgdi, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-tuberculose-2021_24.03#:~:text=Em%202020%2C%20o%20Brasil%20registrou,óbitos%20por%20100%20mil%20habitantes.. Acesso em: 01 nov. 2022.

BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE. **Vacina BCG completa 44 anos de imunização da população brasileira contra a tuberculose**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/julho/vacina-bcg-completa-44-anos-de-imunizacao-da-populacao-brasileira-contra-a-tuberculose-3#:~:text=A%20primeira%20aplicação%20foi%20realizada,proteção%20a%20contra%20a%20tuberculose..> Acesso em: 12 out. 2022.

CAMBAU, E.; DRANCOURT, M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 196-201, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12555>.

COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. In: Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 1. ed. [S.I.]: Guanabara Koogan, 2013. p. 1-2080.

CRICK, D. C.; MAHAPATRA, S.; BRENNAN, P. J.. Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of Mycobacterium tuberculosis. **Glycobiology**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 107-118, 1 set. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/glycob/11.9.107r>.

ESPÍRITO SANTO. Governo do Estado. Ministério da Saúde. **Tuberculose**. Disponível em: [https://saude.es.gov.br/neve-tuberculose#:~:text=Para%20o%20diagnóstico%20da%20tuberculose,TB\)%20e%20 radiografia%20de%20tórax..](https://saude.es.gov.br/neve-tuberculose#:~:text=Para%20o%20diagnóstico%20da%20tuberculose,TB)%20e%20 radiografia%20de%20tórax..) Acesso em: 02 set. 2022.

Falzon d, fuad m, fraser w, baena ig, zignol m, karin w, jaramillo k, floyd. **Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made** eur respir j. Jan; 45(1):150–160; 2015.

FIOCRUZ (Brasil). **Estudo alerta sobre fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Rio de Janeiro**. 2021. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/52302#:~:text=Para%20os%20autores%2C%20isso%20é,alcançadas%20pelos%20sistemas%20de%20saúde..> Acesso em: 28 out. 2022.

FIOCRUZ. **Tuberculose**: medicamento produzido por farmanguinhos facilita adesão ao tratamento. medicamento produzido por Farmanguinhos facilita adesão ao tratamento. 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/tuberculose-medicamento-produzido-por-farmanguinhos-facilita-adesao-ao-tratamento>. Acesso em: 26 out. 2022.

GIROTI, Suellen Karina de Oliveira *et al.* PERFIL DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE E OS FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO. **Cogitare Enfermagem**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 7-271, 30 jun. 2010. Universidade Federal do Parana. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v15i2.17860>.

LABORCLIN PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA. **LB 170119: COLORAÇÃO ZIEHL-NEELSEN**. 10 ed. [S. L.], 2018. Disponível em: https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/COLARACAO_ZIEHL_NEELSEN_19122018.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

Ministério da Saúde (org.). **Tuberculose 2021**: boletim epidemiológico. (S.L): Ms, 2021. 44 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-tuberculose-2021_24.03#:~:text=Em%202020%2C%20o%20Brasil%20registrou,óbitos%20por%20100%20mil%20habitantes.. Acesso em: 25 maio 2022.

MORAES, Eloise Brasil de. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E ESPACIAIS DA TUBERCULOSE NA ÁREA DE ABRANGÊNCIA DO DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE VI – BAURU /SÃO PAULO**. 2022. 111 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2022.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 848 p.

OPLUSTIL, C.P. et al. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**. 3. ed. Sarvier: São Paulo, 2010.

ORGANIZATION, World Health. **Global Tuberculosis Control 2010**. 1. ed. Geneva: [s.n.], 2010. p. 1-218.

ORGANIZATION, World Health. **Global Tuberculosis Report 2020**. 26. ed. Geneva: [s.n.], 2020. p. 1-232.

ORGANIZATION, World Health. **Global Tuberculosis Report 2021**. 25. ed. Geneva: [s.n.], 2021. p. 1-57.

ORGANIZATION, World Health. **Global Tuberculosis Report 2022**. 26. ed. Geneva: [s.n.], 2022. p. 1-68.

ORGANIZATION, World Health. **The end TB strategy**. 1. ed. Geneva: [s.n.], 2015. p. 1-20.

ORGANIZATION, World Health. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Tuberculosis preventive treatment**. 1. ed. Geneva: [s.n.], 2020. p. 1-56.

PAHO. **Diagnóstico de novos casos de tuberculose caiu entre 15% e 20% nas Américas em 2020 devido à pandemia**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2021-diagnostico-novos-casos-tuberculose-caiu-entre-15-e-20-nas-americas-em-2020>. Acesso em: 18 out. 2022.

PAIXÃO, L. M. M; GONTIJOII, Eliane Dias. Perfil de casos de tuberculoses notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG: subtítulo do artigo. **Saúde Pública**, Belo Horizonte, v.2, n.41, p. 205-213, jan./2007. Disponível em: [file:///C:/Users/T-Gamer/Downloads/32215-Article%20Text-37314-1-10-20120708%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/T-Gamer/Downloads/32215-Article%20Text-37314-1-10-20120708%20(1).pdf). Acesso em: 3 out. 2022.

PIRES, Joana da Cunha Vaz. **Robert Koch (1843-1910): percursos científicos de um bacteriologista**. 2017. 60 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

RANG, H.P; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ROSSETTI, Maria Lúcia Rosa *et al.* Tuberculose resistente: revisão molecular. **Saúde Pública**, Porto Alegre, v. 4, n. 36, p. 525-532, mar. 2002.

SAÚDE, Ministério Da. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. 1. ed. Brasília: [s.n.], 2017. p. 1-54.

SAÚDE, Ministério Da. **MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE INTERESSE EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**. 1. ed. Brasília: MS, 2022. p. 17-494.

SAÚDE, Ministério Da. **MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS DE INTERESSE EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**. 1. ed. Brasília: MS, 2008. p. 14-458.

SAÚDE, Ministério Da. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem**. 1. ed. Brasília: MS, 2011. p. 1-172.

SILVA, Alex Moura da. **ESTUDOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DOSE FIXA COMBINADA (DFC) 3 EM 1 PARA O TRATAMENTO**

DA TUBERCULOSE. 2010. 156 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

SILVA, Carla Carolina Alexandrino Vicente da; ANDRADE, Maria Sandra; CARDOSO, Mirian Domingos. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 77-85, Mar. 2013. Available from <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 nov. 2022. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100008>.

SILVA, Marcela Lopes Bhering da *et al.* Fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relacionamento probabilístico entre sistemas de informação. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 37, n. 10, p. 1-13, jan. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00293920>.

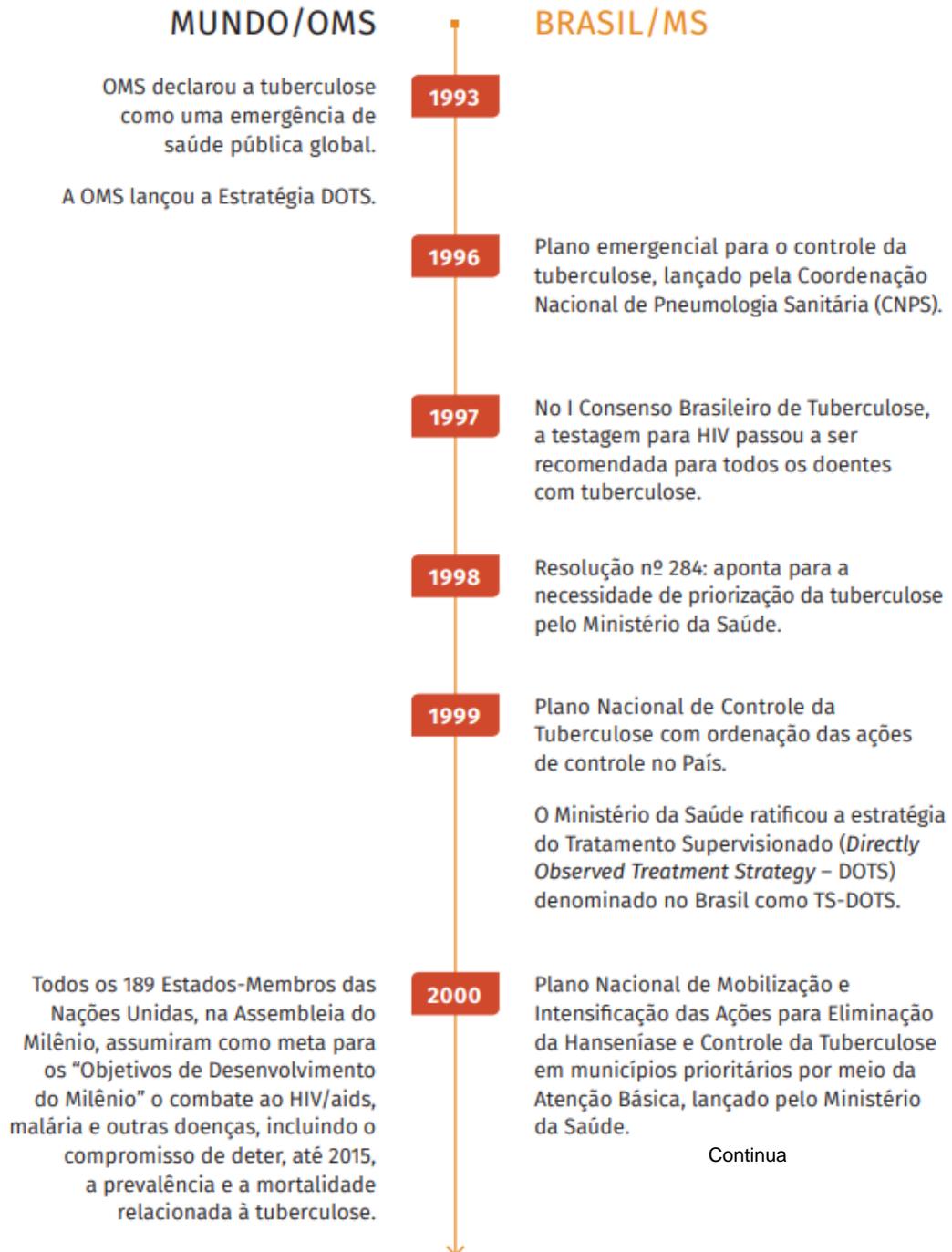
SOTGIU, Giovanni; NAHID, Payam; LODDENKEMPER, Robert; ABUBAKAR, Ibrahim; MIRAVITLLES, Marc; MIGLIORI, Giovanni Battista. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 963-971, 1 set. 2016. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01356-2016>.

TORTORA, Gerard J; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. [S.l.]: artmed, 2016. p. 1-964.

Volpe DPF, Autor FAS, Motta MCS. **TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA EM UM HOSPITAL DE ENSINO**. Rev Fun Care Online.2021. jan./dez.; 13:780-783. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.7155>

VOLPE, Débora Paula Ferreira; AUTOR, Fabiana Assumpção de Souza; MOTTA, Maria Catarina Salvador da. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online. **Cuidado É Fundamental**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 8, p. 780-783, jan. 2021. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361>.

ANEXO A - ANTECEDENTES DA ESTRATÉGIA PELO FIM DA TUBERCULOSE





MUNDO/OMS

BRASIL/MS

2011

Resolução nº 444 que reafirma a priorização pelo Ministério da Saúde e enfatiza a necessidade do desenvolvimento de ações intersetoriais para o controle da doença.

2012

Criação da Frente Parlamentar de luta contra a tuberculose.

Estabelecimento da Rede Brasileira de Comitês Estaduais para o controle da tuberculose.

2013

Lançamento do relatório da subcomissão especial sobre as doenças determinadas pela pobreza com ênfase na tuberculose, da Câmara dos Deputados.

Recomendação da utilização do tratamento antirretroviral para todas as pessoas infectadas pelo HIV.

2014

Aprovada na Assembleia Mundial de Saúde a Estratégia pelo Fim da Tuberculose, na qual o Brasil foi o principal proponente.

Criação da Frente Parlamentar Global de luta contra tuberculose.

Implantação da Rede de Teste Rápido Molecular para o diagnóstico da tuberculose na rede pública.

Instrução Operacional Conjunta SNAS/MDS e SVS/MS nº 01: estabelece orientações gerais sobre a tuberculose para os serviços socioassistenciais.

2016

Criação da Frente Parlamentar das Américas de luta contra tuberculose.

ANEXO B – PREVENÇÃO, OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS DO PLANO NACIONAL PELO FIM DA TUBERCULOSE

PILAR 1 – Prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com tuberculose	
OBJETIVOS	ESTRATÉGIAS
Diagnosticar precocemente todas as formas de tuberculose, com oferta universal de cultura e teste de sensibilidade, incluindo o uso de testes rápidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortalecer a rede de diagnóstico laboratorial existente no País. ▪ Ampliar o acesso aos métodos diagnósticos com o teste rápido molecular, baciloscopia, cultura, teste de sensibilidade, entre outros. ▪ Ampliar a realização de cultura e teste de sensibilidade para todos os casos de tuberculose. ▪ Promover ações que garantam o acesso ao diagnóstico oportuno da tuberculose sensível e resistente, tendo em vista o início oportuno do tratamento. ▪ Intensificar a busca ativa de casos, consideradas as particularidades das populações mais vulneráveis^a nos territórios. ▪ Promover ações que viabilizem o acesso ao diagnóstico das populações mais vulneráveis^a, especialmente pessoas vivendo com HIV e população privada de liberdade. ▪ Intensificar a avaliação de contatos.
Tratar de forma adequada e oportuna todos os casos diagnosticados de tuberculose visando à integralidade do cuidado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimular o desenvolvimento do cuidado centrado na pessoa com tuberculose. ▪ Organizar a rede de atenção local, tendo em vista a organização da Atenção Básica, unidades de pronto atendimento, referências e hospitais, para favorecer o acesso e a qualidade da assistência. ▪ Integrar ações de vigilância epidemiológica e assistência. ▪ Adotar estratégias, para acompanhamento do tratamento, capazes de reduzir os desfechos desfavoráveis. ▪ Desenvolver ações que favoreçam a adesão ao tratamento da tuberculose, como o tratamento diretamente observado e outras. ▪ Integrar o cuidado do paciente com tuberculose com outros equipamentos da rede da saúde e Assistência Social. ▪ Promover ações que viabilizem o tratamento adequado das populações mais vulneráveis^a, especialmente pessoas vivendo com HIV e população privada de liberdade. ▪ Implantar a vigilância da tuberculose drogarresistente. ▪ Implantar a vigilância do óbito.

continua

continuação

PILAR 2 – Políticas arrojadas e sistema de apoio	
OBJETIVOS	ESTRATÉGIAS
Fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos adequados (humanos, infraestrutura e financeiros)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inserir ações de controle da tuberculose nos Planos Plurianuais. ▪ Pautar a tuberculose nas instâncias de pactuação e controle social. ▪ Implementar ações de comunicação, <i>advocacy</i> e mobilização social para ampliar a visibilidade da doença. ▪ Disponibilizar, em tempo oportuno, insumos para o diagnóstico e medicamentos para o tratamento de todas as formas de tuberculose: sensível, resistente e infecção latente. ▪ Utilizar ferramenta informatizada para monitoramento do estoque de medicamentos de primeira linha. ▪ Propor políticas que promovam controle de infecção como estratégia de prevenção da doença.
Fortalecer a articulação intra e intersectorial para garantia dos direitos humanos e cidadania nas ações de controle da doença	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pautar a tuberculose na agenda política das três esferas de governo, por meio da articulação com executivo, legislativo e judiciário. ▪ Pautar a tuberculose nas seguintes agendas de trabalho: Assistência Social, Educação, Justiça, Direitos Humanos, entre outros. ▪ Implementar as recomendações das políticas vigentes de articulação intra e intersectorial. ▪ Implementar as recomendações da instrução operacional conjunta entre Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria Nacional de Assistência Social (SNAS). ▪ Fomentar a elaboração de legislações que contribuam para proteção social da pessoa com tuberculose. ▪ Pautar a tuberculose nos meios de comunicação disponíveis.
Fortalecer a participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estabelecer espaços de articulação entre gestão e sociedade civil para o controle da tuberculose. ▪ Fomentar ações comunitárias de mobilização social para o enfrentamento da doença. ▪ Apoiar as ações de comunicação, <i>advocacy</i> e mobilização social desenvolvidas pela sociedade civil. ▪ Incluir a participação da sociedade civil na elaboração de campanhas de comunicação de tuberculose. ▪ Incluir a participação da sociedade civil no planejamento, no monitoramento e na avaliação das ações de enfrentamento da tuberculose nas três esferas de gestão.
Melhorar a qualidade dos sistemas informatizados de registro de casos para tomada de decisão mais oportuna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprimorar a análise dos indicadores relacionados à doença. ▪ Adequar os sistemas de informação Sinan, SITETB, GAL, entre outros, para atender às necessidades da vigilância da tuberculose. ▪ Integrar os sistemas de informação para atender às necessidades da vigilância da tuberculose. ▪ Fortalecer a utilização dos sistemas de informação para registro dos casos.

conclusão

PILAR 3 – Intensificação da pesquisa e inovação	
OBJETIVOS	ESTRATÉGIAS
Estabelecer parcerias para fomentar a realização de pesquisas no País em temas de interesse para saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortalecer a integração dos programas de controle da tuberculose com instituições acadêmicas e sociedade civil. ▪ Participar da implementação da agenda prioritária de pesquisas de tuberculose em todas as esferas de governo. ▪ Fomentar parcerias intersetoriais para promover a realização de pesquisa em tuberculose. ▪ Apoiar o desenvolvimento científico e tecnológico no País. ▪ Incentivar a divulgação dos resultados das pesquisas desenvolvidas.
Promover a incorporação de iniciativas inovadoras para aprimorar o controle da tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimular a utilização dos resultados das pesquisas no enfrentamento da tuberculose. ▪ Estimular a troca e a implantação de experiências exitosas das ações de controle entre os programas de controle da tuberculose. ▪ Incorporar, de maneira oportuna, novas tecnologias de diagnóstico. ▪ Incorporar, de maneira oportuna, novos medicamentos aos esquemas de tratamento da doença ativa e infecção latente.

Fonte: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

^aAs populações mais vulneráveis exemplificadas no quadro são aquelas que apresentam maior carga de tuberculose, sendo elas: coinfeção TB-HIV e população privada de liberdade. Recomenda-se que estados e municípios realizem seu diagnóstico quanto às características dos casos de tuberculose para que reconheçam as vulnerabilidades mais prevalentes em seus territórios e, com isso, possam adequar as estratégias para o enfrentamento da tuberculose.