

Ministério da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde

Centro de Referência Professor Hélio Fraga

Projeto MSH

Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente Boletim nº 1. 1994 - 2006

APRESENTAÇÃO

A partir deste número da revista serão publicados boletins periódicos apresentando os dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente (TBMR). Eles passam a ser os dados oficiais do sistema para referência. Em números subseqüentes serão apresentadas análises abordando aspectos específicos e relevantes, no sentido de se aprimorar o sistema de vigilância e consequentes tomadas de decisão por parte dos gestores.

No controle da tuberculose (TB) a ameaça da multirresistência é motivo de preocupação mundial e esta é a resposta que o Brasil apresenta visando evitá-la.

O presente artigo é parte desta iniciativa e visa apresentar alguns resultados e análises preliminares de forma a dimensionar a TBMR como problema de saúde pública caracterizando sua distribuição.

INTRODUÇÃO

A TB é uma doença infecto-contagiosa e por essa razão se inclui na Portaria n.4052 de 23/12/1998 do Ministério da Saúde que define as Doenças de Notificação Compulsória, estabelecendo como mecanismo desta o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

A multirresistência é um fenômeno biológico considerado iatrogênico, fruto de tratamentos inadequados pelo uso irregular de medicamentos ou pela utilização de esquemas terapêuticos de baixa potência. Em algumas regiões do mundo o número de casos vem aumentando nos últimos anos como nos países da antiga União Soviética, Irã, Israel, China e na América Latina, Argentina e Peru.

O diagnóstico da TBMR, até o momento, é feito através da realização de cultura para micobactérias com identificação da espécie e teste de sensibilidade nos materiais biológicos dos indivíduos suspeitos de apresentar resistência aos medicamentos utilizados nos esquemas padronizados. Dependendo dos resultados e da combinação de medicamentos a qual a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* apresente resistência, o caso será ou não TBMR. No Brasil, os critérios atualmente adotados para classificação dos casos de TBMR são mostrados abaixo.¹

Caso confirmado:

- Resistência à rifampicina, isoniazida e a pelo menos mais um terceiro medicamento componente dos esquemas I (2RHZ/4RH) e III (3SZEEt/9EEt), independentemente do esquema em uso;
- Resistência à rifampicina e à isoniazida acompanhada de falência bacteriológica comprovada ao esquema III ou ao esquema alternativo para hepatopatia (3SEO/9EO) em uso, realizados de forma supervisionada.

Caso provável:

- Resistência à rifampicina ou à isoniazida e falência bacteriológica comprovada ao esquema III em uso, realizado de forma supervisionada;
- Resistência à rifampicina ou à isoniazida acompanhada de resistência a outros medicamentos componentes do esquema III ou pela impossibilidade do uso destes por intolerância;
- Sensibilidade à rifampicina e à isoniazida e falência bacteriológica comprovada ao esquema III em uso, realizado de forma supervisionada.

Legenda: R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, S= estreptomicina, E = etambutol, Et = etionamida, O = ofloxacino.

Nota: os números que aparecem antes das abreviaturas indicam o tempo de uso (em meses) dos medicamentos no esquema.

No Brasil, desde 1994, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) vem desenvolvendo atividades de controle e vigilância da TBMR, tendo coordenado um protocolo multicêntrico para o tratamento dos casos.

Em 1999, depois da publicação sobre a efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da TBMR, o Ministério da Saúde considerou o regime validado e, em 2000, iniciou o Programa de Vigilância Epidemiológica da TBMR com a notificação e acompanhamento dos casos e a criação do banco de dados nacional.²

Em 2004, foi firmado convênio entre o Ministério da Saúde (CRPHF/SVS) e a associação brasileira sem fins lucrativos “Projeto MSH” (Management Sciences for Health), por meio do Programa Gestão Racional de Medicamentos (RPM Plus), financiado com recursos da USAID (United States Agency for International Development). Por meio dessa cooperação foi idealizado um programa de trabalho com os seguintes objetivos:^{3,4}

- Aprimorar o sistema de notificação e acompanhamento dos casos de TBMR;
- Fortalecer e descentralizar o Programa de Vigilância Epidemiológica da TBMR;

- Permitir realizar avaliações e pesquisas por meio da manutenção do sistema de informação organizado e atualizado;
- Permitir controlar o envio e o estoque dos medicamentos específicos no nível central e periférico.

O sistema de informação da tuberculose multirresistente (Sistema TBMR) está organizado por meio do CRPHF que gerencia o banco de dados nacional, o provedor do sistema informatizado e os medicamentos específicos, sendo também referência técnica para as unidades de saúde de tratamento (UST) para TBMR. No momento, este sistema está disponível via internet e permite acesso aos usuários cadastrados com perfis diferenciados, possibilitando acompanhar os pacientes em tratamento, pesquisar informações e racionalizar o uso das medicações.^{5,6} Atualmente estão sendo realizadas atividades de capacitação para as equipes de saúde visando ampliar o uso do sistema pelos centros de referência para TBMR e pelas coordenações de TB do país.

O Sistema TBMR apresenta fluxos e procedimentos definidos para o diagnóstico, tratamento e informação dos casos de TBMR, possibilitando às UST e às coordenações do Programa de Controle da Tuberculose do nível nacional, estadual e municipal, acesso as informações referentes aos casos notificados e em acompanhamento (Figura 1).

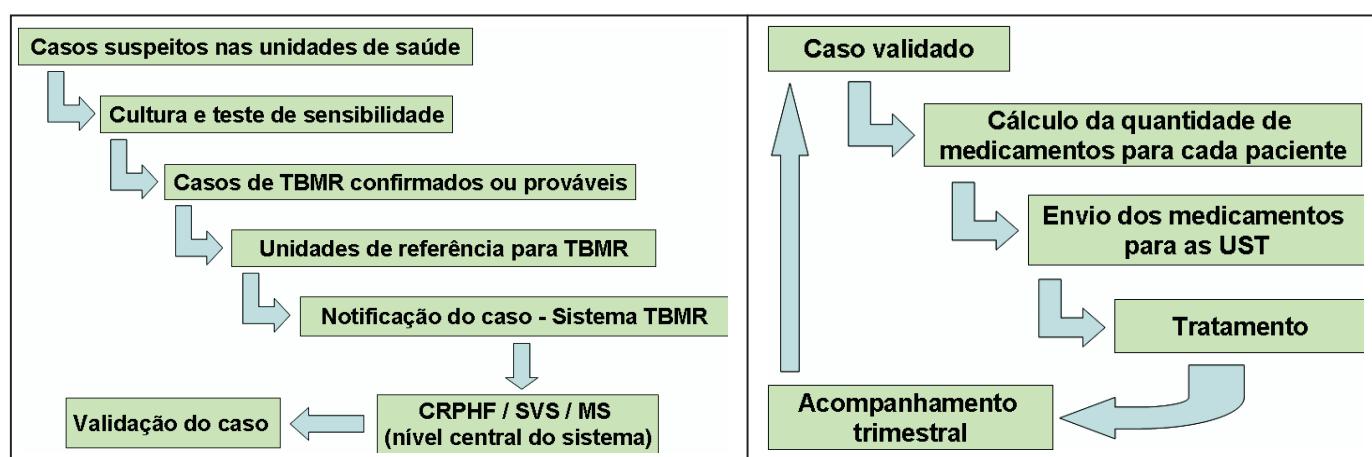


Figura 1. Fluxo do diagnóstico, tratamento e informação dos casos no Sistema TBMR.

A figura 2 exibe as primeiras telas de acesso ao Sistema TBMR. Para acessar as informações do banco de dados on-line é necessário possuir uma conta e uma senha individuais que são fornecidos pelo CRPHF mediante solicitação. Os usuários não cadastrados no sistema somente terão acesso à tela da esquerda exibida na figura 2. Esta

restrição faz-se necessária, pois o sistema guarda informações sigilosas dos indivíduos tratados e em acompanhamento nas UST. O perfil de acesso que será concedido é definido pelo CRPHF de acordo com a função do usuário e a localização da instituição de trabalho dentro da estrutura do Programa de Vigilância Epidemiológica da TBMR.

Acesso ao sistema por meio da conta e senha

Tela inicial com as principais funcionalidades do sistema

Figura 2. Sistema de Vigilância Epidemiológica para TBMR acessível pela internet

O Sistema TBMR está em fase de ajuste dos relatórios emitidos, assim como, ainda há um resíduo de fichas de notificação e de acompanhamento a serem digitadas. Neste boletim epidemiológico foram utilizadas informações disponíveis no banco de dados e acessadas no sistema em 27/04/2007. Todos os relatórios foram emitidos considerando somente as fichas validadas, ou seja, fichas cujo preenchimento realizado pelo usuário periférico foi avaliado no CRPHF e não apresentavam dados incompletos ou incoerentes que impedissem sua validação. Até então existiam 69 fichas de notificação de casos de TBMR aguardando validação e, portanto não sendo consideradas nas tabelas apresentadas neste artigo.⁷

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TBMR NO BRASIL

Na tabela 1, relativa à incidência de TBMR de janeiro de 1994 a dezembro de 2006, observam-se 2616 pacientes com primeiro tratamento para TBMR (casos novos de TBMR) cadastrados no sistema e distribuídos entre as Unidades Federativas. O número de casos é notadamente maior nos estados mais populosos, tendo o estado do Rio de Janeiro o montante mais significativo (39% do total de casos novos), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará que também apresentam número expressivo de casos. Provavelmente, este fato ocorre pela própria epidemiologia da TB que se apresenta mais incidente nestes locais, pela implantação do Sistema TBMR que se iniciou nas respectivas capitais estaduais e, portanto tem buscado casos de TBMR há mais tempo, pelo estabelecimento de

práticas clínicas mais adequadas e pela maior conscientização dos profissionais de saúde locais para identificar e encaminhar os casos suspeitos corretamente.

A tabela 1 apresenta dois períodos distintos de 1994 até 1999 e de 2000 até 2006. Foram assim divididos, pois em 1994 ocorreu o primeiro caso incluído no Sistema TBMR e em 2000 esse sistema foi efetivamente implantado e progressivamente o número de UST e de laboratórios habilitados para realizar o diagnóstico e tratamento correto foi ampliado e descentralizado.

A figura 3 exibe a série histórica referente ao número de casos novos de TBMR notificados no Brasil por ano de diagnóstico. Analisando este gráfico observa-se um significante aumento no número de casos a partir de 1999 com o fim do protocolo da pesquisa clínica e o início da operacionalização do Sistema TBMR, quando o CRPHF passou a fornecer medicação para tratamento de todos os casos notificados no país. Outro aumento mais discreto e transitório dos casos foi observado a partir de 2004 com a informatização do sistema, a implementação das ferramentas atuais e a realização de capacitações nacionais voltadas para equipes multidisciplinares responsáveis pela assistência aos doentes.

De forma geral, a partir de 2000 houve uma estabilização no número de casos novos de TBMR notificados em aproximadamente 330 casos por ano. Analisando os dados disponíveis no SINAN-TB, também houve uma estabilização no número de casos novos de TB notificados no mesmo período em aproximadamente 75000 casos por ano. A proporção

de casos novos de TBMR entre os casos novos de TB para o Brasil, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006, ficou estabilizada em 0,44%.

Quando se analisa o total de 2777 casos de TBMR cadastrados no sistema, entre janeiro de 1994 e dezembro de 2006, observa-se que há 161 casos de retratamento

para TBMR (prevalência de 2777 casos subtraídos de 2616 casos novos), ou seja, são doentes que já trataram TBMR anteriormente e por isso com menores chances de sucesso terapêutico. A distribuição dos casos de retratamento para TBMR entre as Unidades Federativas se apresenta semelhante a dos casos novos de TBMR descrita acima.

Tabela 1. Incidência de TBMR no Brasil e unidade federativa (UF). Janeiro de 1994 a dezembro de 2006.

UF	Casos TBMR (1994-1999)		Casos TBMR (2000-2006)		Total de Casos TBMR (1994 – 2006)	
	N	%	N	%	N	%
RJ	227	74	788	34	1015	39
SP	24	8	477	21	501	19
BA	12	4	178	8	190	7
PA	11	4	156	7	167	6
CE	0	0	141	6	141	5
RS	5	2	92	4	97	4
MG	0	0	77	3	77	3
PE	0	0	53	2	53	2
SC	2	1	49	2	51	2
PR	1	0	46	2	47	2
ES	9	3	33	1	42	2
MA	0	0	41	2	41	2
MT	1	0	31	1	32	1
MS	0	0	27	1	27	1
PB	0	0	23	1	23	1
RO	4	1	17	1	21	1
GO	6	2	13	1	19	1
DF	0	0	13	1	13	0
AM	0	0	12	1	12	0
PI	0	0	10	0	10	0
SE	3	1	7	0	10	0
AL	1	0	7	0	8	0
RN	0	0	6	0	6	0
AP	0	0	5	0	5	0
TO	0	0	3	0	3	0
RR	0	0	2	0	2	0
AC	0	0	1	0	1	0
BRASIL	306	100	2308	100	2616	100

Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

As tabelas 2, 3, 4 e 5 mostradas a seguir foram extraídas do sistema para os casos validados com primeiro tratamento para TBMR, ou seja, têm o mesmo número de doentes da incidência de casos no mesmo período de janeiro de 1994 até dezembro de 2006 exibido na tabela 1.

A distribuição por faixa etária na tabela 2 mostra que a incidência da TBMR ocorre principalmente na população economicamente ativa, em proporções semelhantes aos casos com TB sensível notificados ao SINAN-TB no mesmo período.

A distribuição por gênero na tabela 3 mostra que a incidência da TBMR no sexo masculino é quase o dobro do sexo feminino, semelhante aos casos com TB sensível notificados ao SINAN-TB no mesmo período.

A distribuição dos casos de TBMR por tipo de ocupação mostra que 29 profissionais de saúde foram contaminados no mesmo período de análise e evidencia a necessidade de atenção especial para a adoção e o cumprimento das normas de biossegurança preconizadas. Em 2005 foi elaborado um questionário para ser respondido por todas as unidades de referência para TBMR cadastradas no CRPHF visando avaliar as condições de biossegurança e outros aspectos técnicos e administrativos. Das 48 referências existentes naquela época, 34 (70,8%) responderam o questionário, sendo 10 unidades de saúde regionais ou municipais, 15 hospitais estaduais e 9 hospitais universitários federais. Em relação às estratégias de biossegurança, estavam implantadas respiradores N95 para os profissionais de saúde em 64% dos locais avaliados,

máscara para os pacientes em 78%, agendamento dos doentes com horário escalonado em 50%, cartazes de esclarecimento sobre as medidas de controle da doença em 64%, inquéritos tuberculínicos periódicos para os profissionais de saúde em 29%, mapeamento das áreas de maior risco de infecção em 23%, existência da comissão de controle de infecção por TB em 32% e sala de espera aberta e ventilada em 44%. O levantamento detalhado das

condições de atendimento mostrou grande heterogeneidade de estrutura e de funcionamento entre as unidades. Existiam deficiências na aplicação das normas de biossegurança, na padronização dos procedimentos, na utilização e acesso ao sistema de informação.⁸ A partir de então se deu maior ênfase na questão da biossegurança durante os treinamentos realizados para as equipes das unidades de referência para TBMR.

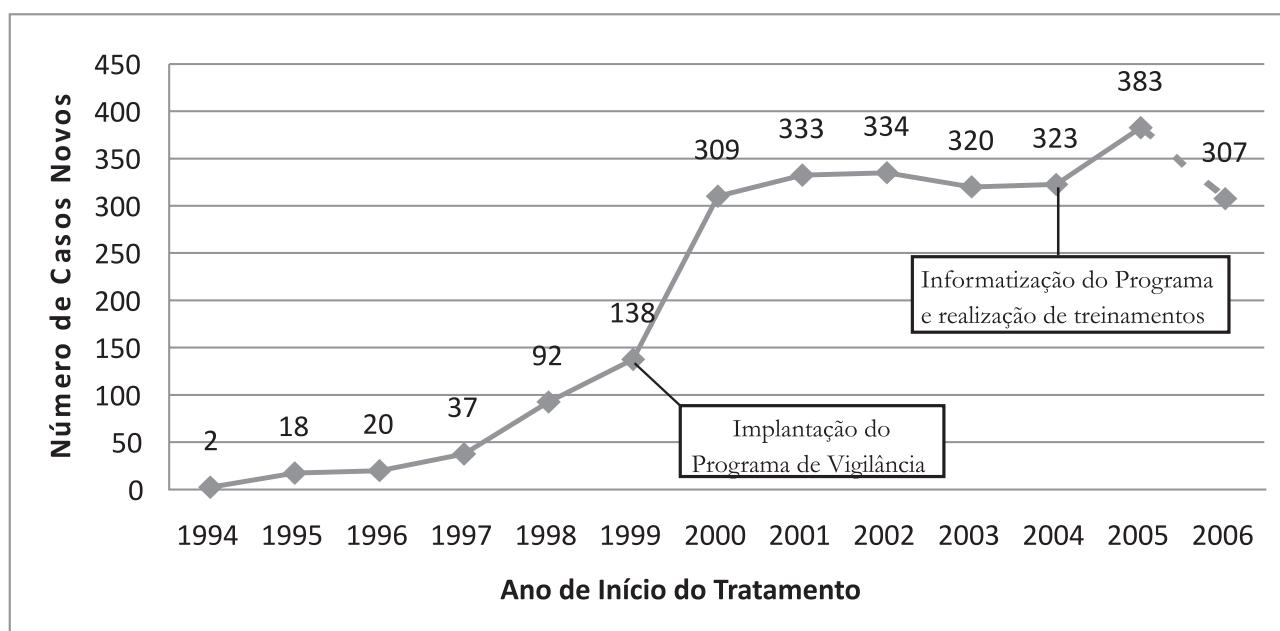


Figura 3. Distribuição dos casos novos de TBMR notificados por ano de início do tratamento. Janeiro de 1994 a dezembro de 2006.

Tabela 2. Distribuição dos casos de TBMR por faixa etária. Janeiro de 1994 a dezembro de 2006.

Faixa etária (em anos)	Casos de TBMR N	%
Até 14	10	0,4
15 a 24	314	12,0
25 a 34	651	24,9
35 a 44	772	29,5
45 a 54	575	22,0
55 a 64	209	8,0
65 ou mais	85	3,2
TOTAL	2.616	100,0

Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

Tabela 3. Distribuição dos casos de TBMR por sexo. Janeiro de 1994 até dezembro de 2006.

Sexo	Casos de TBMR N	%
Masculino	1.716	65,6
Feminino	900	34,4
TOTAL	2.616	100,0

Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

Em relação à forma clínica dos casos de TBMR, 98,5% (2576/2616) são pulmonares e a distribuição por tipo de apresentação radiológica é mostrada na tabela 4. Observa-se que o maior número de casos apresenta acometimento bilateral e cavitário da radiografia de tórax, o que indica doença extensa com tempo de evolução bastante prolongado. Os 25 casos com radiografia de tórax normal apresentam acometimento da doença somente em sítios extrapulmonares e, destes, 72% (18/25) são HIV positivos.

Em relação à sorologia para HIV, 98,2% (2569/2616) dos casos de TBMR realizaram o exame e os resultados são mostrados na tabela 5. A taxa de co-infecção TB-HIV encontra-se nos mesmos patamares observados para os casos com TB sensível notificados ao SINAN-TB no mesmo período.⁹

Tabela 4. Distribuição dos casos de TBMR por tipo de apresentação radiológica. Janeiro de 1994 até dezembro de 2006.

Radiografia de Tórax	Casos de TBMR N	%
Bilateral cavitária	1.734	66,3
Unilateral cavitária	345	13,2
Bilateral não cavitária	340	13,0
Unilateral não cavitária	172	6,6
Normal	25	1,0
TOTAL	2.616	100,0

Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

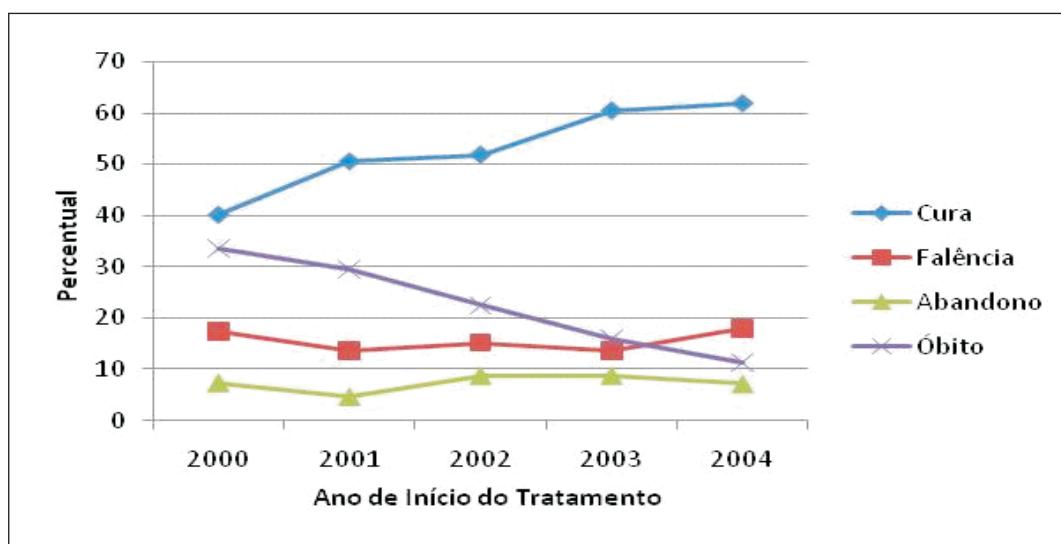
Tabela 5. Distribuição dos casos de TBMR por resultado de sorologia HIV. Janeiro de 1994 até dezembro de 2006.

Resultado HIV	Casos de TBMR N	%
Negativo	2.304	88,1
Positivo	184	7,0
Em Andamento	81	3,1
Não Realizado	47	1,8
TOTAL	2.616	100,0

Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

As figuras 4 e 5 mostram o resultado do primeiro tratamento dos casos de TBMR analisado pelas coortes do ano de início do tratamento no período de 2000 a 2004. O período inicial de análise foi assim definido, pois até 1999 os casos diagnosticados eram tratados com regimes variados ou sob protocolo de pesquisa e, somente a partir de janeiro de 2000, o Ministério da Saúde adotou um regime nacional padronizado e validado operacionalmente através de um estudo clínico. Este regime com cinco medicamentos era inicialmente composto por amicacina ou estreptomicina, dependendo do seu uso prévio, durante os primeiros doze meses e ofloxacino, terizidona ou cicloserina, etambutol e clofazimina durante 18 ou 24 meses dependendo da evolução do caso. Posteriormente, por imposição de organismos internacionais (Organização Mundial da Saúde e “Green Light Committee”) que limitaram em todo o mundo o uso da clofazimina aos casos de hanseníase e impediram sua compra para uso em casos de TBMR no Brasil, este fármaco foi substituído no esquema pela pirazimana durante os primeiros seis meses. Para o período final desta análise foram incluídos os casos notificados até dezembro de 2004, pois considerando o tempo de tratamento definido em 18 a 24 meses, esses doentes teriam o desfecho do caso conhecido até o presente.¹⁰

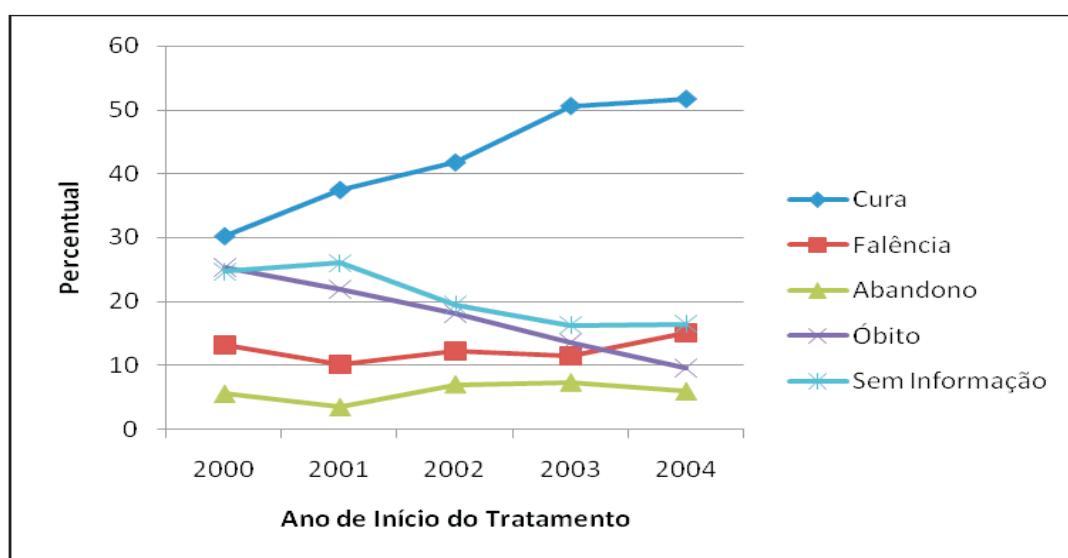
Analizando a figura 4 observa-se um aumento progressivo na taxa de cura, redução do óbito, manutenção das taxas de falência e abandono. Na figura 5 foram incluídos os casos “sem informação” e observa-se uma redução proporcional na taxa de cura quando comparada aos resultados da figura 4. Na figura 5 os casos “sem informação” apresentaram discreta redução, porém ainda se encontram em níveis muito elevados (16,4%), pois se tratando de um número restrito de doentes, com uma forma de doença grave e de difícil controle, o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos devem ser rigorosos. Os casos “sem informação” se devem principalmente a falta de dados no sistema sobre o acompanhamento realizado nas UST, e também devido aos dados informados pelas UST de forma inadequada e incompleta que impedem sua validação no sistema.



Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

Nota: na categoria “Cura” foram incluídos 22 casos que se encontravam na categoria “Em tratamento favorável” no acompanhamento de 17 meses ou mais.

Figura 4. Resultado do primeiro tratamento dos casos de TBMR por ano de início do tratamento (excluídos casos sem informação de acompanhamento). Janeiro de 2000 até dezembro de 2004 ($n = 1.250$).



Fonte: Sistema de Vigilância da TBMR/CRPHF/SVS/MS – Acessado em 27/04/2007.

Notas:

1) Na categoria “Cura” foram incluídos 22 casos que se encontravam na categoria “Em tratamento favorável” no acompanhamento de 17 meses ou mais.

2) Na categoria “Sem informação” foram incluídos casos sem nenhum acompanhamento e casos que se encontravam na categoria “Em tratamento favorável” somente em acompanhamentos com menos de 17 meses.

Figura 5. Resultado do primeiro tratamento dos casos de TBMR por ano de início do tratamento (incluídos casos sem informação de acompanhamento). Janeiro de 2000 até dezembro de 2004 ($n = 1.573$).

CONCLUSÃO

A padronização do tratamento dos casos TBMR no Brasil, a partir de 1999, mostrou tendência de melhora nos resultados de tratamento com diminuição evidente do óbituário por TB. O abandono do tratamento necessita de melhor monitoramento pelas unidades de referência em TBMR, assim como a ênfase nos dados que alimentam o sistema TBMR, como fichas de acompanhamento dos casos preenchidas em tempo hábil para se tomar decisões de importância para saúde pública.

A análise dos dados referentes a TBMR indica a evolução do sistema de vigilância e a consolidação da estrutura de atenção e acompanhamento deste tipo de doente. Em que pese a evidente necessidade e oportunidade de melhora na qualidade da informação, o sistema na forma como está estruturado permitiu gerar informações valiosas sobre o desempenho do programa de controle e apontar análises adicionais que especifiquem mudanças necessárias.

EQUIPE DE ELABORAÇÃO

CRPHF:

Lynd Sue Diniz
Margareth Maria Pretti Dalcolmo
Maria das Graças Marques
Maria José Procópio
Miguel Aiub Hijjar
Regina Cláudia Gayoso de Azeredo Coutinho

Projeto MSH:

Joel Pierre Julien Keravec
Luís Gustavo do Valle Bastos
Jorge Luiz da Rocha
Estefânia Quilma Andrade de Araújo Penna

ENSP/Fiocruz:

Luiz Antônio Bastos Camacho

AGRADECIMENTO

Os mais sinceros agradecimentos aos profissionais das equipes dos centros de referência para TBMR de todo o país pela contribuição nas discussões e definições das diretrizes para o controle da TBMR no Brasil, pela participação nas capacitações realizadas nos estados e pelo envio regular de informações referentes aos casos atendidos nas unidades de saúde, possibilitando manter o banco de dados do Sistema TBMR sempre atualizado.

APOIO

Este informe teve o apoio financeiro da Agência Norte-americana pelo Desenvolvimento Internacional (USAID), do convênio cooperativo número “HRN-A-00-00-00016-00”. As opiniões expressadas no texto são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente a visão da USAID sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro, 2006.
2. Dalcolmo MP, Fortes A, Fiúza de Melo AF, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol* 1999; 25:70-7.
3. Hijjar MA, Moore T, Procopio MJ, et al. Model system for strengthening national surveillance of MDR-TB. [abstract] *Int J Tuber Lung Dis* 2004; 11(8 Suppl):S221.
4. Hijjar MA, Keravec J, Procopio MJ, et al. Managing information for MDR-TB cases in a large country. [abstract] *Int J Tuber Lung Dis* 2005; 11(9 Suppl):S254.
5. Hijjar MA, Keravec J, Dalcolmo MP, Moore T, Procópio MJ, Braga JU, Bastos LGV, Rocha JL, Sigaud MA, Marques MG, Diniz LS. Sistema de vigilância epidemiológica para tuberculose multirresistente.[abstract] *J Bras Pneumol* 2006; 32(Suppl 3):S146.
6. Hijjar MA, Keravec J, Dalcolmo MP, et al Implantação de um sistema de vigilância para tuberculose multirresistente no Brasil. [abstract] *J Bras Pneumol* 2006; 32(Suppl 5):S265.
7. Sistema de Vigilância Epidemiológica da TBMR, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Secretaria de Vigilância em Saúde: Ministério da Saúde. [cited 2007 Apr 27]. Available from: www.tbmr.rmemoria.com.br.
8. Rocha JL, Keravec J, Bastos LGV, Moore T, Hijjar MA. Avaliação das unidades de referência para TBMR no Brasil. [abstract] *J Pneumol* 2006; 32(Suppl 5):S263.
9. Rocha JL, Dalcolmo MD, Bastos LG, Keravec J, Hijjar MA. HIV coinfection and multidrug-resistant tuberculosis in Brazil. [abstract] *Int J Tuber Lung Dis* 2007; 11(11 Suppl 1):S290.
10. Dalcolmo MP, Borga LF, Cardoso NC, et al. Outcomes of MDR-TB diagnosis and treatment using a standardized regimen during a 5-year period in Brazil. [abstract] *Int J Tuber Lung Dis* 2006; 10(11 Suppl):184.