



# III Congresso Nacional de Microbiologia Clínica On-line

## MANEJO DA TUBERCULOSE: UMA SINERGIA ENTRE FUNDAMENTOS CONSOLIDADOS E ATUALIZAÇÕES TÉCNICAS

NIVIA LAVÍNIA CHAGAS PEREIRA; LARA DANIELA RIBEIRO DE MELO;  
WANESSA SANTOS MARINHO; LETÍCIA OLIVEIRA SOUZA SANTOS; THIAGO  
JOSÉ MATOS ROCHA

### RESUMO

A tuberculose é uma doença transmitida pela inalação de aerossóis por pessoas contaminadas pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* com potencial debilitante que persiste com alta prevalência mundial e nacional, principalmente em áreas de maior vulnerabilidade socioeconômica. O objetivo foi evidenciar a indispensabilidade da sinergia entre os métodos diagnósticos e tratamentos já consolidados e os recém descobertos da manifestação mais relevante da tuberculose, a pulmonar. Trata-se de uma revisão de literatura a partir do levantamento bibliográfico através das bases de dados PUBMED, SciELO, além de sites governamentais e demais ferramentas de pesquisas eletrônicas. Os critérios de inclusão foram materiais publicados no período de 2018 a 2022, com enfoque na abordagem diagnóstica, terapêutica e epidemiológica da tuberculose, já os de exclusão foram publicações incompatíveis com a temática. Os resultados demonstram que dentre as formas diagnósticas tradicionais da tuberculose, estão baciloscopia direta, teste rápido molecular e cultura para micobactéria. As inovações nesse campo contemplam ensaios de liberação do interferon-gama e análise dos componentes da microbiota e dos biomarcadores sanguíneos. O tratamento padrão consiste em um esquema com os fármacos Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, o qual vem sendo aperfeiçoado com o avanço dos estudos a partir da aplicação de drogas como Bedaquilina e Delamanid e de terapias como BPaL e 3HP. Tendo em vista a relevância da tuberculose, conclui-se que é fundamental a associação entre os métodos já estabelecidos na saúde pública e os promissores recém descritos em literatura para a conduta da tuberculose. Com isso, serão minimizadas as lacunas relacionadas à falha em sua identificação e tratamento efetivos, contribuindo para proporcionar benefícios como melhor prognóstico aos pacientes e redução da disseminação da doença.

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose Pulmonar; Medicamento Antituberculose; Diagnóstico; Tratamento

### ABSTRACT

Tuberculosis is a disease transmitted by the inhalation of aerosols by people infected with the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*, with debilitating potential that persists with a high prevalence worldwide and nationally, especially in areas of greater socioeconomic vulnerability. The objective was to highlight the indispensability of the synergy between the epidemiological scenario, the already consolidated and the newly discovered diagnostic methods and treatments of the most relevant manifestation of tuberculosis, pulmonary tuberculosis. This is a literature review based on a bibliographic survey using PUBMED and

SciELO databases, as well as government websites and other electronic research tools. The inclusion criteria were materials published between 2018 and 2022, focusing on the diagnostic, therapeutic and epidemiological approach to tuberculosis, while the exclusion criteria were publications incompatible with the theme. The results demonstrate that among the traditional diagnostic forms of tuberculosis are direct bacilloscopy, rapid molecular test and culture for mycobacteria. Innovations in this field include interferon-gamma release assays and analysis of microbiota components and blood biomarkers. The standard treatment consists of a scheme with the drugs Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol, which has been improved with the advancement of studies from the application of drugs such as Bedaquiline and Delamanid and therapies such as BPaL and 3HP. In view of the relevance of tuberculosis, it is concluded that the association between the methods already established in public health and the promising ones recently described in the literature for the management of tuberculosis is essential. With this, the gaps related to the failure in its identification and effective treatment will be minimized, contributing to provide benefits such as a better prognosis for patients and reduction of the spread of the disease.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; Pulmonary Tuberculosis; Antituberculosis drug; Diagnosis; Treatment

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa cosmopolita conhecida no século XIX como “Peste Branca”, que, apesar de antiga, persiste como considerável problema de saúde pública na contemporaneidade, sobretudo em países subdesenvolvidos e emergentes. De acordo com o Relatório Global sobre Tuberculose (2021), até a emergência da pandemia do novo coronavírus em 2019, a tuberculose consistia na principal causa de óbito por um único agente infeccioso no mundo (BRASIL, 2019).

O agente etiológico mais relevante é o *Mycobacterium tuberculosis*, identificado e isolado por Robert Koch em 1882. Morfologicamente, esse bacilo aeróbio se apresenta como uma bactéria imóvel, ligeiramente curva, com parede celular rica em lipídios, que o caracteriza como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (BRITO *et al*, 2022).

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* apresenta acometimento intrapulmonar, que corresponde a aproximadamente 80% dos casos (BRITO *et al*, 2022). A TB pulmonar primária normalmente surge após a primoinfecção, é mais comum em crianças e pacientes imunossuprimidos e cursa com a presença de infiltrados inflamatórios, acompanhados de linfadenopatia. O *M. tuberculosis* pode permanecer de forma latente por anos, até que ocorra sua reativação em virtude da depressão imunológica, o que caracteriza a TB pós-primária (ou secundária), marcada pela presença de padrão necrótico com caseificação central (BRASIL, 2019).

Entre os sintomas relacionados à TB pulmonar, destacam-se febre vespertina, tosse persistente produtiva por mais de três semanas, hemoptise, perda de peso e sudorese noturna. As manifestações clínicas extrapulmonares possuem sintomatologia dependente dos órgãos ou sistemas acometidos. No entanto, vale salientar que a sintomatologia, assim como o risco de desenvolver TB, depende da coexistência de fatores de risco como idade, sexo, desnutrição, tabagismo, fatores genéticos, etilismo, estado imunológico, infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e outras comorbidades (BRASIL, 2019).

De acordo com a coleta de dados de Tuberculose notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), em 2021, 91.889 casos de TB foram confirmados no país e 3.526 destes evoluíram para óbito (DATASUS, 2021). Esse cenário evidencia a falha no diagnóstico e

ratamento em tempo hábil, o que mantém a acentuada disseminação da doença e contribui para que o Brasil continue entre os países de maior incidência anual de casos de TB no mundo.

Os aspectos abordados, portanto, reiteram a necessidade da associação entre o conhecimento dos métodos diagnósticos e tratamentos já consolidados e das promissoras inovações reveladas pela comunidade científica nesses dois campos com relação à manifestação mais relevante da TB, a pulmonar.

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo evidenciar a indispensabilidade da sinergia entre o cenário epidemiológico, os já consolidados e os recém descobertos métodos diagnósticos e tratamentos da manifestação mais relevante da tuberculose, a pulmonar.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura a partir do levantamento bibliográfico através das bases de dados PUBMED e SciELO, utilizando o descritor “Tuberculosis” em um filtro de tempo de 2019 a 2022, de tipo de texto gratuito, de língua portuguesa e inglesa e gênero de estudo observacional, clínico e sistemático. Além disso, foram utilizados sites governamentais e demais ferramentas de pesquisas eletrônicas.

Os critérios de inclusão foram estudos com enfoque na abordagem diagnóstica, terapêutica e epidemiológica da tuberculose, em que oito artigos foram selecionados para composição deste trabalho. Os critérios de exclusão foram publicações incompatíveis com a temática e em outras línguas.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identificação precoce e precisa é fundamental para o sucesso do tratamento e para o controle da disseminação do *Mycobacterium tuberculosis*. Dentre as formas diagnósticas tradicionais, destacam-se exame clínico, pesquisa bacteriológica (baciloscopia direta, teste rápido molecular para tuberculose e cultura para micobactéria), prova tuberculínica, métodos de imagem e avaliação histopatológica. Já as novas metodologias incluem os ensaios de liberação do interferon-gama e a análise da microbiota e de biomarcadores sanguíneos (BRASIL, 2019).

A investigação clínica depende de uma anamnese detalhada que possibilite evitar diagnósticos tardios e tratamentos inadequados. Com relação ao exame bacteriológico, resultados positivos servem para confirmar a TB ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo dessa doença e em pessoas que apresentam isoladamente tosse por três semanas ou mais, cuja busca ativa permite a detecção precoce das formas pulmonares (BRASIL, 2019).

A baciloscopia direta, técnica barata e segura, baseia-se na busca pelo BAAR a partir de duas amostras de escarro preparadas pela coloração de Ziehl-Nielsen. O TRM-TB consiste na amplificação do material genético dos bacilos em apenas uma amostra de escarro e possibilita resultados em tempo reduzido (duas horas), assim como a triagem de cepas resistentes ao fármaco rifampicina (BRASIL, 2019).

A cultura para micobactéria consiste na semeadura da amostra em meios de cultivo líquidos e sólidos, possui como vantagens baixo custo, reduzido índice de contaminação e possibilidade de identificação da espécie e como desvantagens o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que pode estender-se até oito semanas (BRASIL, 2019).

O principal método para o diagnóstico por imagem na avaliação inicial e no acompanhamento da TB pulmonar é a radiografia de tórax, na qual são observados padrões sugestivos da doença, como nódulos, cavidades, derrame pleural, consolidações e processo intersticial (miliar). A tomografia computadorizada, por sua vez, é mais sensível para a percepção de mudanças anatômicas dos tecidos acometidos (BRASIL, 2019).

A identificação histopatológica consiste na avaliação de um fragmento tecidual adquirido por biópsia, definida como positiva pela observação de necrose caseosa, granuloma e presença de BAAR em lâminas histopatológicas (SHARIF *et al*, 2021). Já o diagnóstico pela prova tuberculínica (PT) consiste na inoculação intradérmica de um derivado purificado do agente etiológico na face anterior do antebraço esquerdo para estimar a resposta imune celular a esse antígeno (BRASIL, 2019).

Com relação às inovações no campo do diagnóstico, os ensaios de liberação do interferon-gama (Interferon-Gamma Release Assays - IGRA) baseiam-se na quantificação dos níveis dessa citocina liberada por células T previamente estimuladas por antígenos da TB (SUÁREZ *et al*, 2019). Esses métodos vêm ganhando destaque na detecção da TB ativa em crianças e da ILTB devido à superioridade com relação à PT, por conta de fatores como o aumento da especificidade da detecção de ILTB, a não influência da vacinação prévia por BCG no resultado e a redução dos efeitos adversos (VENKATAPPA *et al*, 2019). Apesar de serem apontados por pesquisas recentes como possíveis padrões-ouro para o diagnóstico preciso de ILTB, esses métodos ainda não se encontram disponíveis no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2019).

Outra inovação diz respeito à coleta de escarro para análise dos componentes da microbiota, que atuam como marcadores específicos para diagnóstico de TB mono e multirresistente. Alterações específicas na flora são consequências da infecção por diferentes tipos de *Mycobacterium* resistentes e, quando percebidas, servem como orientação para o tratamento (DONGZI *et al*, 2021). Além disso, biomarcadores sanguíneos induzidos por mudanças metabólicas estimuladas pela tuberculose são promissores no diagnóstico de TB pulmonar infantil, tendo em vista a baixa sensibilidade da maioria dos testes em crianças, e por ser um método que não necessita de escarro, dificilmente coletado nesse público, ou de medidas invasivas (DUTTA *et al*, 2020).

O tratamento padrão para tuberculose suscetível a medicamentos é composto pela associação dos fármacos Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) e Etambutol (E), dura, no mínimo, seis meses, é disponibilizado pelo SUS e é esquematizado em duas fases (intensiva e de manutenção) (BRASIL, 2019). Entre as novas estratégias terapêuticas destacam-se Delamanid, Bedaquilina em associação a outros fármacos e o esquema Isoniazida e Rifapentina.

A longa duração do tratamento e os efeitos adversos são fatores que interferem na adesão ao tratamento. Essa inconsistência induz a seleção de cepas de bacilos resistentes, proporcionando o surgimento e a disseminação da TB resistente a medicamentos, o que evidencia a importância do acompanhamento clínico mensal, que envolve monitoramento da evolução e/ou regressão da doença, das reações adversas e do ajuste das medicações (BRASIL, 2019).

Os perfis de resistência mais frequentemente identificados são: resistentes à Rifampicina (identificada por meio do TRM-TB exclusivamente), multirresistentes (resistentes a, pelo menos, Rifampicina e Isoniazida) e dotados de resistência extensiva (resistência à Rifampicina, Isoniazida, Fluoroquinolona e aos injetáveis de segunda linha - Amicacina, Canamicina ou Capreomicina) (BRASIL, 2019).

Atualmente, novos medicamentos vêm sendo associados à eficácia no tratamento da tuberculose resistente, dentre eles o Delamanid, cujo mecanismo de ação não está completamente elucidado, mas existem evidências de que inibe a síntese do ácido micólico, e a Bedaquilina, droga inibidora da enzima ATP sintase micobacteriana (ALGHAMDI *et al*, 2021). Este medicamento, no ano de 2022, foi incorporado à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), após ser apontado, por inúmeros estudos recentes, como a melhor escolha farmacológica para o tratamento da TB resistente à Rifampicina em associação com outras drogas, cuja concentração ideal para otimização do tratamento encontra-

se em fase de aprimoramento (BRASIL, 2022).

Com relação à aplicação da Bedaquilina em associação a outros fármacos, uma nova terapia que a combina com os antibióticos Pretomanida e Linezolida, conhecida como BPaL, foi aprovada pela agência reguladora dos Estados Unidos em 2019, apesar dos efeitos adversos, apresentando mais de 90% de eficácia contra a tuberculose resistente a drogas. Contudo, mesmo após a redução pela metade da dosagem do fármaco mais relacionado à geração dos efeitos colaterais, a Linezolida, o tratamento ainda é ligado a uma alta taxa de queixas, a exemplo de neuropatia periférica (CONRADIE *et al*, 2022).

Acerca da ILTB, uma recente estratégia terapêutica denominada 3HP consiste na tomada de Isoniazida (H) e Rifapentina (P), uma vez por semana, durante três meses. Ela foi incluída na lista de medicamentos de distribuição regular do SUS pelo Ministério da Saúde em 2021. O 3HP pode ser utilizado por todas as pessoas com diagnóstico e com indicação de tratamento de ILTB, incluindo portadores de HIV e crianças. Além disso, apresenta como vantagens o reduzido tempo de tratamento e comodidade posológica, fatos que contribuem para maior adesão ao tratamento e redução de custos (BRASIL, 2021).

#### 4 CONCLUSÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa com grande potencial debilitante e de alta prevalência mundial e nacional, principalmente em áreas de maior vulnerabilidade socioeconômica, nas quais representa um considerável fator de morbimortalidade. Por esse motivo, é fundamental a minimização das lacunas relacionadas à falha em sua identificação e tratamento efetivos e em tempo hábil.

Isto se dará por meio da sinergia entre os métodos já estabelecidos na saúde pública para a conduta da tuberculose e das técnicas potencialmente promissoras recém descritas em literaturas. A partir dessa união de perspectivas, será possível garantir maior índice de detecção precoce da TB, tratamento otimizado e individualizado, melhor prognóstico aos pacientes e redução da disseminação da doença e da seleção de cepas resistentes associadas à inconsistência da terapêutica.

#### REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, W. A. et al. Pharmacokinetics of bedaquiline, delamanid and clofazimine in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 76, i. 4, p. 1019-1024, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022*, Brasília, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Tratamento da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis com Rifapentina + Isoniazida (3HP)*, 2021.

BRITO, A. et al. Cutaneous tuberculosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, e. 2, p. 129-144, 2022.

CASOS de Tuberculose - Desde 2001 (SINAN). Departamento de Informática do Sistema

Único de Saúde (DATASUS). Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/casos-de-tuberculose-desde-2001-sinan/>>. Acesso em: 17 set. 2022.

CONRADIE, F. et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, e. 9, p. 810-823, 2022.

DONGZI, L. et al. Sputum microbiota as a potential diagnostic marker for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Medical Sciences*, V. 18, e. 9, p. 1935-1945, 2021.

DUTTA, N. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics reveals novel biomarkers in the blood for tuberculosis diagnosis in children. *Scientific Reports*, v. 10, e. 19527, 2020.

SHARIF, N. et al. Comparison of different diagnostic modalities for isolation of *Mycobacterium Tuberculosis* among suspected tuberculous lymphadenitis patients. *Brazilian Journal of Biology*, v. 83, e. 244311, 2021.

SUÁREZ, I. et al. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*, v. 116, n. 43, p. 729-735, 2019.

VENKATAPPA, T. et al. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests To Diagnose *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 57, i. 11, e. 00985-19, 2019.

World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. 2021.  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)