

Memorando nº 648 /14-CGPACT/DEVIT/SVS/MS

Em, 11 de dezembro de 2014

Ao DEVIT/SVS/MS

Assunto: Encaminha Nota Informativa referente Recomendações sobre o diagnóstico da Tuberculose

1. Encaminhamos para análise e assinatura do DEVIT, Nota Informativa nº 09/2014, referente Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose.

Atenciosamente,

Draurio Barreira
Coordenador Geral

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
SCS, Quadra 4, Bloco A, Edifício Principal
Brasília/DF, CEP: 70304-000
Tel. (61) 3213-8231

NOTA INFORMATIVA Nº 9 , DE 2014

CGPNCT/DEVEP/SVS/MS

Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose.

A Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT) vem, por meio desta nota informativa, divulgar recomendações para: a utilização do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), para a realização de cultura racional/universal e para o manejo clínico da tuberculose na referência terciária, quando da identificação de resistência à rifampicina por meio do TRM-TB.

1. TESTE RÁPIDO MOLECULAR PARA TUBERCULOSE

O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA do *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O teste detecta presença ou ausência do complexo *M. tuberculosis* e indica sensibilidade ou resistência à rifampicina em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro.

Ressalta-se que a técnica de PCR tem por objetivo a identificação de material genético de microrganismos vivos ou mortos, por isso, **NÃO** está indicado para o acompanhamento do tratamento da tuberculose (TB), nem para o diagnóstico de casos de retratamento (recidivas e reingressos após abandono). Dessa forma, para o acompanhamento do tratamento da tuberculose, deve-se utilizar as baciloscopias mensais de controle.

Para os casos de retratamento, o TRM-TB pode ser realizado para triagem da resistência à rifampicina, sendo que nesses casos, o diagnóstico da TB deve ser feito com baciloscopia de escarro e cultura para micobactérias, seguida do teste de sensibilidade antimicrobiano (TSA) para verificação de resistência a outros fármacos.

Informamos também que o TRM-TB pode ser utilizado para identificação precoce de resistência à rifampicina em pacientes com suspeita de falência ao esquema básico.

✓ **Indicações:**

O TRM-TB está indicado, prioritariamente, para o **diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea** em adultos e crianças. Vale salientar que a sensibilidade do TRM-TB para o diagnóstico em crianças <10 anos é menor que a apresentada para adultos, nesse sentido, quando resultado for negativo (MTB não detectado), utilizar o escore clínico contemplado no Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil para elucidação diagnóstica da tuberculose nessa população.

O TRM-TB pode ser utilizado para diagnóstico de algumas formas de tuberculose extrapulmonar, podendo ser processadas as seguintes **amostras extrapulmonares**: líquido, gânglios linfáticos e outros tecidos. Recomendamos que essas amostras devam ser processadas de acordo com técnicas específicas de preparo, em laboratórios que apresentem equipamentos e condições adequadas de biossegurança. Nessas amostras, o resultado negativo não exclui tuberculose, sendo necessário manter a investigação.

✓ **Amostras recomendadas para realização do TRM-TB:**

- Escarro
- Escarro induzido
- Lavado broncoalveolar
- Lavado gástrico
- Líquor
- Gânglios linfáticos
- Macerados de tecidos

✓ **Possibilidades de resultados para o TRM-TB:**

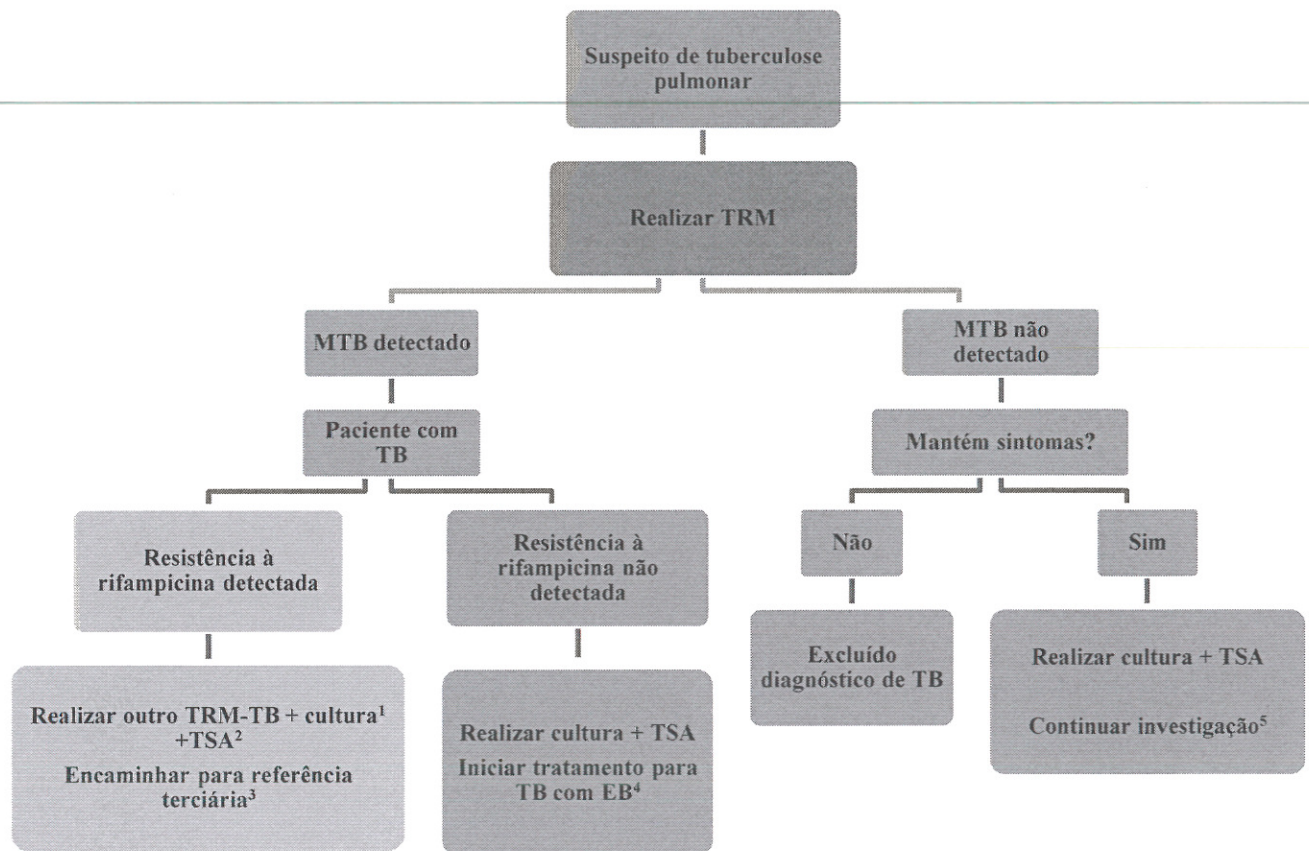
Os cinco possíveis resultados para o TRM-TB estão contidos no Quadro 1.

Quadro 1- Resultados do TRM-TB

Resultado	Interpretação
MTB não detectado	Negativo
MTB detectado, resistência à rifampicina não-detectada	Positivo para tuberculose, <u>sem</u> resistência à rifampicina
MTB detectado, resistência à rifampicina detectada	Positivo para tuberculose, <u>com</u> resistência à rifampicina
Sem resultado/inválido/erro	Inconclusivo. Repetir o teste em nova amostra
MTB detectado e resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para tuberculose, resistência à rifampicina inconclusiva. Repetir o teste em nova amostra

Visando atender às particularidades dos diferentes grupos, foram elaborados três algoritmos a serem seguidos para o diagnóstico da tuberculose por meio do TRM-TB, sendo eles: casos novos na população geral (Figura 1); caso novo em populações mais vulneráveis (Figura 2) e casos de retratamento (Figura 3). Nesse último grupo, o uso do TRM-TB se dá exclusivamente para pesquisa de resistência à rifampicina.

Figura 1- Investigação de tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) com TRM-TB.



¹**Resistência à rifampicina detectada** – Nos casos com resistência à rifampicina realizar **cultura de escarro** preferencialmente pelo método automatizado.

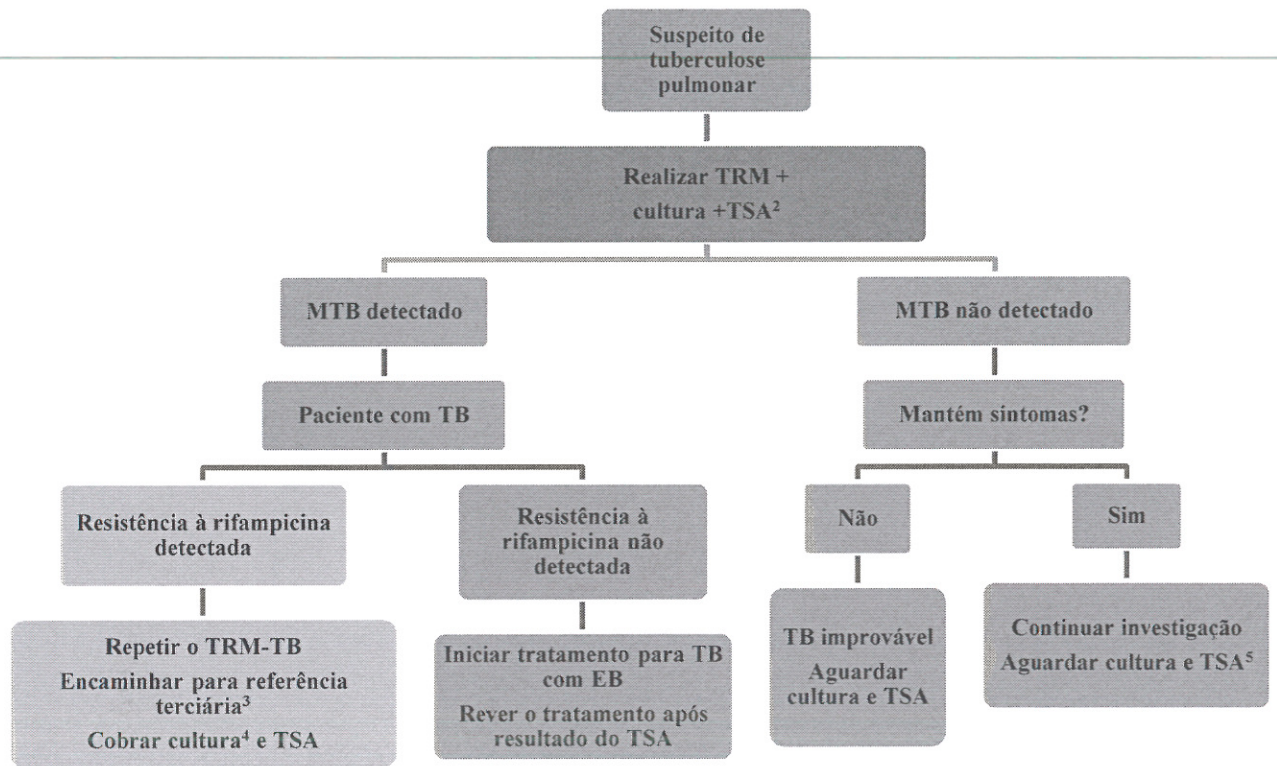
²**TSA** – teste de sensibilidade antimicrobiana .

³**Referência terciária** – ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.

⁴Reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TSA.

⁵Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

Figura 2- Investigação de tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) em populações mais vulneráveis¹, com TRM-TB



¹**Populações consideradas mais vulneráveis:** profissional de saúde, pessoa que vive com HIV/Aids, população privada de liberdade, população em situação de rua, povos indígenas, contatos de tuberculose drogarresistente.

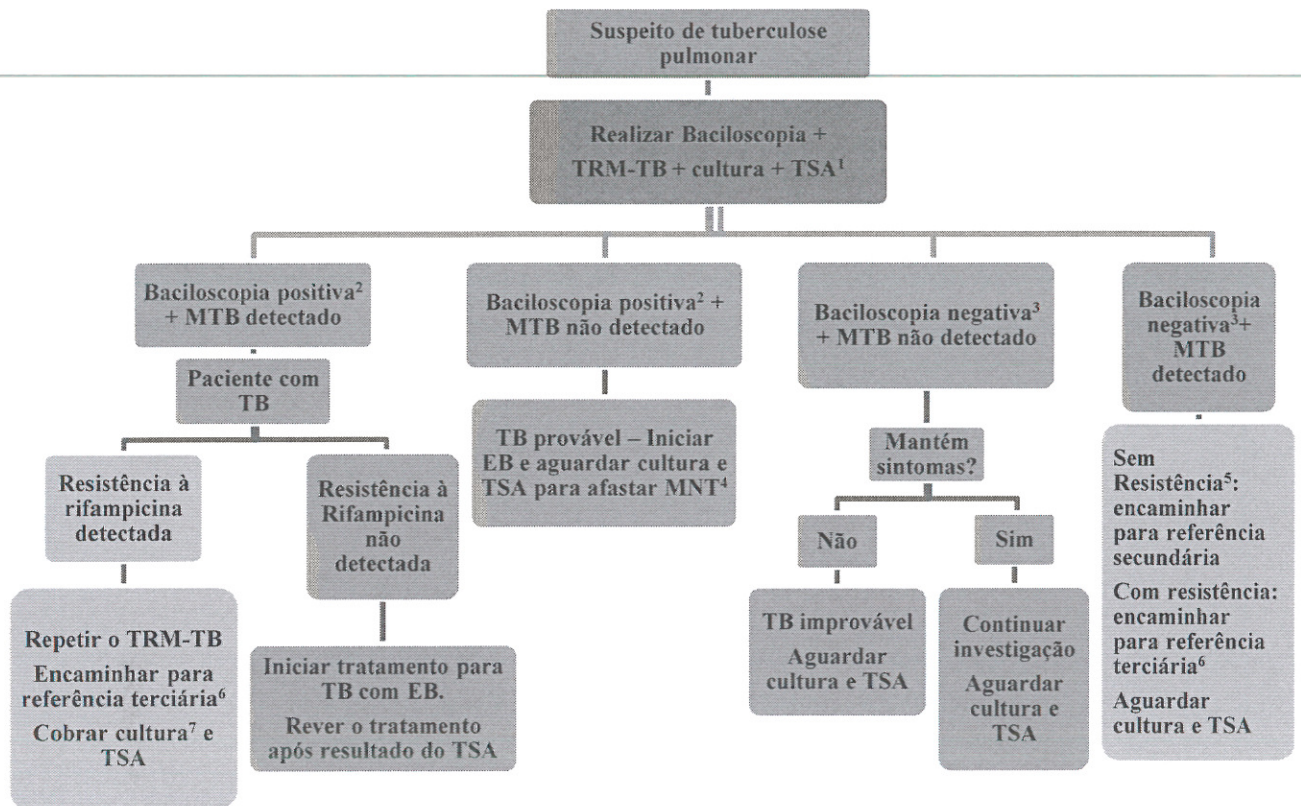
²**TSA** – teste de sensibilidade antimicrobiana

³**Referência terciária** – ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.

⁴**Resistência à rifampicina detectada** – Nos casos com resistência à rifampicina realizar **cultura** preferencialmente pelo método automatizado.

⁵Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

Figura 3- Investigação de tuberculose em casos de retratamentos (recidiva ou retorno após abandono) com TRM-TB



¹ TSA – teste de sensibilidade antimicrobiana.

² Baciloscopia positiva – pelo menos uma positiva das duas baciloscopias.

³ Baciloscopia negativa – duas baciloscopias negativas.

⁴ MNT – micobateriose não-tuberculosa

⁵ Referência secundária – ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. O paciente deve chegar à referência imediatamente. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado ao serviço de referência.

⁶ Referência terciária – ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogaresistente. O paciente deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TSA deverá ser encaminhado ao serviço de referência.

⁷ Resistência à rifampicina detectada – nos casos com resistência à rifampicina realizar cultura preferencialmente pelo método automatizado.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- I. Todos os exames (baciloscopia, TRM-TB ou cultura) deverão ser realizados na mesma amostra de escarro, caso volume insuficiente, coletar outras amostras.
- II. Para confirmação da resistência à rifampicina por meio do TRM-TB (segundo exame) deve-se realizar nova coleta.

CULTURA RACIONAL/UNIVERSAL

Atualmente o Ministério da Saúde recomenda que seja realizada a **cultura para micobactérias com teste de sensibilidade antimicrobiano (TSA)**, levando em consideração as seguintes situações:

A) Locais com acesso ao TRM-TB

Todo caso suspeito de tuberculose deve ter uma amostra de escarro coletada para realização do TRM-TB, em conformidade com as seguintes recomendações:

- ✓ **Caso novo de população geral**- coletar amostra para cultura com TSA em todos os casos com MTB detectado (Figura 1);
- ✓ **Caso novo de populações mais vulneráveis** (população em situação de rua, população privada de liberdade, povos indígenas, profissionais de saúde, pessoas vivendo com HIV/aids e contatos de tuberculose drogarristente) - coletar no primeiro contato amostras de escarro para realização de TRM-TB, cultura e TSA (Figura 2);
- ✓ **Casos de retratamento**- o TRM-TB poderá ser realizado para identificação da resistência à rifampicina. O diagnóstico da tuberculose deverá ser realizado pela baciloscopia e/ou cultura (Figura 3). Coletar no primeiro contato amostras de escarro para baciloscopia, TRM-TB, cultura e TSA.

O TRM-TB não identifica micobactérias não tuberculosas (MNT). Em caso de suspeita de MNT, solicitar cultura com identificação de espécie no processo de investigação diagnóstica.

Recomendamos que casos identificados com resistência à rifampicina devam ter a cultura e o TSA realizados preferencialmente por método automatizado visando a agilidade do diagnóstico.

Para os locais em que não há disponibilidade de realização de cultura e TSA automatizados para as amostras resistentes à rifampicina detectadas pelo TRM-TB, o Ministério da Saúde estabeleceu laboratórios de referência regional para realização dos exames. Para informações sobre esses laboratórios e sobre a logística de transporte, consultar o Ofício Circular nº15: 2014-GAB/DEVIT/SVS/MS publicado no dia 07 de agosto de 2014 (em anexo).

Locais sem acesso ao TRM-TB

Nos locais onde não há a disponibilidade do TRM-TB, o diagnóstico da doença será realizado por meio da baciloscopia, ou seja, será necessária a coleta de duas amostras de escarro conforme recomendado no Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose (uma no momento da identificação do sintomático respiratório, outra na manhã do dia seguinte).

Além disso, a cultura deverá ser realizada independentemente do resultado da baciloscopia para todos os casos (casos novos e retratamento). Apenas uma das amostras coletadas deverá ser utilizada para a realização deste exame. A cultura deverá ser realizada em meio sólido e, caso seja positiva, o teste de sensibilidade antimicrobiano deverá ser realizado em meio sólido ou automatizado.

2. Recomendações para a referência terciária nos casos diagnosticados com resistência à rifampicina por meio do TRM-TB.

✓ Organização dos serviços de saúde

Recomendamos que a referência terciária organize, juntamente com a coordenação estadual e municipal do Programa de Controle de Tuberculose e a coordenação estadual de Atenção Básica, o fluxo para o atendimento oportuno dos casos de tuberculose com resistência à rifampicina identificados por meio do TRM-TB. O atendimento desses casos deverá ser organizado de forma que o paciente tenha consulta médica agendada em no máximo 7(sete) dias após confirmação diagnóstica da doença.

✓ Avaliação clínica

Na referência terciária, proceder com a avaliação clínica e anamnese detalhada levando em consideração a presença de fatores de risco para resistência:

- Avaliar a condição clínica e a presença de comorbidades (HIV, Diabetes ou outras doenças imunossupressoras);
- Histórico de tratamentos anteriores para tuberculose;
- Presença de fatores epidemiológicos, como frequentar ambientes com alta incidência de TB (presídios e albergues);
- Pertencer a uma população considerada vulnerável (PSR, PPL, PVHA, indígenas, Profissionais de Saúde, pessoas com necessidades decorrentes do uso de álcool e outras drogas);
- Ser contato de tuberculose drogarresistente.

✓ Recomendações:

a) Tratamento

Após avaliação clínico-epidemiológica e de posse do resultado do segundo TRM-TB anteriormente solicitado recomenda-se o início do esquema de tratamento para multirresistência com **amicacina** (Quadro 2). Na indisponibilidade da amicacina utilizar capreomicina. Não está indicado o uso da estreptomicina na ausência do resultado do teste de sensibilidade.

Lembramos que mais de 80% dos casos identificados com resistência à rifampicina apresentam também resistência à isoniazida, por isso a recomendação do esquema de tratamento para TB multirresistente.

Quadro 2- Esquema de tratamento para tuberculose multirresistentes em adultos e adolescentes com TRM-TB positivo e resistência à rifampicina

Regime*	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	>50kg	
	Amicacina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	
2 Am₅ELZT Fase intensiva (1ª etapa)	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	2
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	
4 Am₃ELZT Fase intensiva (2ª etapa)	Amicacina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	4
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg/dia a 800mg/dia	800mg/dia a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	12
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg/dia a 500mg/dia	500mg/dia a 750mg/dia	750mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg/dia	750mg/dia a 1.000mg/dia	

*Primeiro número indica os meses, o número após o medicamento indica a quantidade de tomadas semanais, sendo que quando não há número indica uso diário (sete vezes por semana). Am- Amicacina, E- Etambutol, L- Levofloxacina, Z- Pirazinamida e T- Terizidona.

b) Reavaliação após resultado da cultura e TSA

✓ TSA evidenciando **bacilo sensível** a todos os medicamentos:

Caso o resultado da cultura com TSA identifique *M. tuberculosis* sensível a todos os medicamentos, recomendamos retorno ao Esquema Básico (EB). O tempo de uso do EB deverá ser de 6 meses, independentemente do tempo decorrido com esquema de multirresistência.

✓ TSA evidenciando **monorresistência à rifampicina** (Quadro 3):

- Retirar do esquema de tratamento o medicamento injetável e a terizidona;
- Acrescentar ao esquema a Isoniazida;
- Fase de manutenção: Isoniazida, Etambutol, Levofloxacina
- Duração do uso da Pirazinamida: pelo menos 2 meses
- Duração do tratamento: 12 meses (contar o tempo de uso do esquema para TBMDR)

Na impossibilidade de uso do etambutol utilizar a etionamida.

Quadro 3- Esquema de tratamento para tuberculose com monorresistência à rifampicina comprovada por TSA.

Regime*	Fármacos				Tempo
ZHEL	Pirazinamida	Isoniazida	Etambutol	Levofloxacina	2 meses
HEL		Isoniazida	Etambutol	Levofloxacina	Completar até 12 meses


* Z- Pirazinamida, H- Isoniazida, E- Etambutol e L- Levofloxacina.

- ✓ Caso **confirmada multirresistência** (resistência à rifampicina e isoniazida) manter o esquema de multirresistência (Quadro1) até completar o tratamento.

c) Outras recomendações:

Realizar tratamento diretamente observado (TDO) compartilhado com a Atenção Básica para garantir o adequado seguimento dos pacientes. Certificar-se que o caso esteja notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e encerrado como TBDR. Notificar o caso no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) e manter o sistema atualizado para não acarretar problemas de descontinuidade no abastecimento dos medicamentos.

Brasília, 11 de dezembro de 2014


Draurio Barreira
Coordenador Geral

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose

Aprovo a nota informativa,

Em 18 / 12 / 2014


Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Cláudio Maierovitch Dossantos Henriques
Diretor do Departamento de Vigilância das
Doenças Transmissíveis