

## UM NOVO TESTE PARA TUBERCULOSE



**Rio de Janeiro e Manaus testam para o Ministério da Saúde uma nova tecnologia para o diagnóstico da tuberculose pulmonar**

### **Que novo teste é este?**

O Xpert MTB/RIF® é um método molecular com base na reação em cadeia pela polimerase (PCR). É uma nova plataforma de teste, automatizada, simples, rápida e de fácil execução nos laboratórios. O teste detecta simultaneamente o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina (RIF), diretamente do escarro, em aproximadamente 2 horas. Ele dá resultados com risco mínimo de contaminação.



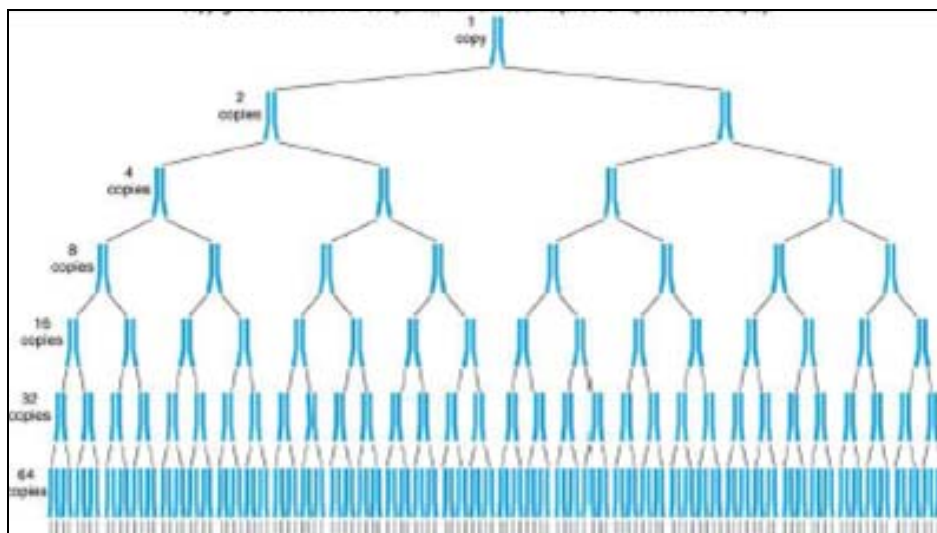
## O que é PCR?

A PCR (Polimerase Chain Reaction – Reação em Cadeia da Polimerase) é um método molecular que consiste na amplificação de uma sequência do material genético de um organismo a partir de quantidades muito reduzidas de DNA, utilizando a enzima DNA-polimerase, a mesma enzima que participa da replicação natural do material genético das células.

Esta técnica compreende três etapas:

1. Extração de ácido nucléico das amostras biológicas
2. Amplificação de um segmento selecionado
3. Detecção dos fragmentos amplificados de DNA, gerados durante o processo.

A técnica da PCR foi desenvolvida por Kary Mullis na década de 80, tendo sido agraciado com o prêmio Nobel de química em 1993, por este feito.



*Amplificação  
30 ciclos geram aproximadamente  $10^9$  moléculas*

## E o que é PCR em Tempo Real?

Ao contrário da PCR convencional que só apresenta resultados qualitativos, a PCR em Tempo Real, considerada uma evolução tecnológica da PCR convencional, consegue quantificar o número de fragmentos de DNA gerados em cada ciclo. Nesta metodologia, os processos de amplificação, detecção e quantificação de DNA são realizados em uma única etapa, permitindo rapidez na obtenção dos resultados.



## Por que devemos implantar este novo teste?



Atualmente as ferramentas em uso para o diagnóstico da tuberculose (TB) apresentam inúmeras limitações. A baciloscopia do escarro é um exame de baixa sensibilidade (Tabela). Apesar de a cultura apresentar uma sensibilidade maior, os resultados deste exame com teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) só ficam disponíveis após 4 a 8 semanas, além de exigir condições rigorosas de biossegurança. Estudos demonstraram que a sensibilidade do Xpert MTB/RIF® é de 92%, o que representa um ganho expressivo em relação à baciloscopia. Além disso, este teste detecta a resistência à rifampicina com 99% de sensibilidade.

	<b>BACILOSCOPIA</b>	<b>CULTURA BK + TSA</b>	<b>XPERT MTB/RIF®</b>
<b>Sensibilidade</b>	65%	81%	92%

*Boehme CC et al. N Engl J Med. 2010;363(11):1005-15*

*Lobue PA et al. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis: a comprehensive international approach. Vol. 144 of Lung Biology in Health and disease. New York: Marcel Dekker, 2000:323-39.*

## Que melhorias se espera atingir, considerando o cenário epidemiológico da TB?

Espera-se um aumento na detecção e o tratamento precoce dos casos de TB pulmonar confirmados, assim como uma maior agilidade no diagnóstico da TB resistente a uma ou mais drogas, ou Tuberculose Multirresistente (TBMR). Isso permitirá o início mais precoce do uso das drogas de segunda linha, recomendadas para estes casos. Consequentemente, espera-se a redução da morbidade e da mortalidade por TB e do número de casos tratados erroneamente.

## Este novo método já está validado para uso?

Sim. Foi aprovado como método **DIAGNÓSTICO** pela ANVISA em 2009 e já está disponível na rede privada. Em dezembro de 2010 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou seu uso em países onde a TB é endêmica, considerando-o um marco importante no diagnóstico da TB em nível mundial.



## Se o teste já está validado e aprovado, por que o Ministério da Saúde quer avaliá-lo mais uma vez?

O MS quer verificar as vantagens e desvantagens da implementação do método nas situações de rotina da rede pública de serviços. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do MS exige que existam dados nacionais de custo-efetividade capazes de garantir que os benefícios da incorporação de qualquer nova tecnologia no sistema público de saúde causem impacto significativo na saúde da população, a um custo acessível e justificável. Pretende-se obter estas respostas com a implementação do novo método nos municípios do Rio de Janeiro e de Manaus.

## Este novo teste vai substituir totalmente a baciloscopia?

Não. Ele será utilizado apenas para o **DIAGNÓSTICO** da TB pulmonar. Para o **acompanhamento** do tratamento, continuaremos a realizar a **baciloscopia**.

## O que vai mudar na rotina de atendimento?

Não haverá qualquer mudança na rotina de atendimento aos pacientes. Os profissionais de saúde continuarão atendendo os pacientes sintomáticos respiratórios e solicitando **baciloscopia do escarro** em duas amostras. Haverá, portanto, uma mudança na rotina dos laboratórios.

## Que mudança será essa?

Todos os pacientes com suspeita clínica de TB pulmonar terão o exame do escarro realizado, mas ao invés da baciloscopia, o escarro será examinado através do Xpert MTB/RIF®. No caso de **Xpert MTB/RIF® DETECTÁVEL** (positivo) sem indicação de resistência à RIF, será recomendado o início do tratamento.

## Como os resultados deste exame serão apresentados?

Existem três possibilidades de resultados:

1. **DNA para *Mycobacterium tuberculosis***: Detectável. **Rifampicina**: Não Resistente
2. **DNA para *Mycobacterium tuberculosis***: Não Detectável. **Rifampicina**: Resistente
3. **DNA para *Mycobacterium tuberculosis***: Não Detectável

## Como interpretar esses resultados?

- **DNA para *Mycobacterium tuberculosis* DETECTÁVEL**: significa que o DNA do *Mycobacterium tuberculosis* foi detectado na amostra, sendo, então, o resultado **POSITIVO** (significa que é TB)
- **DNA para *Mycobacterium tuberculosis* NÃO DETECTÁVEL**: significa que o DNA do *Mycobacterium tuberculosis* não foi detectado na amostra, sendo, então, o resultado **NEGATIVO** (significa que não é TB).

## Como interpretar os resultados em relação à resistência à rifampicina?

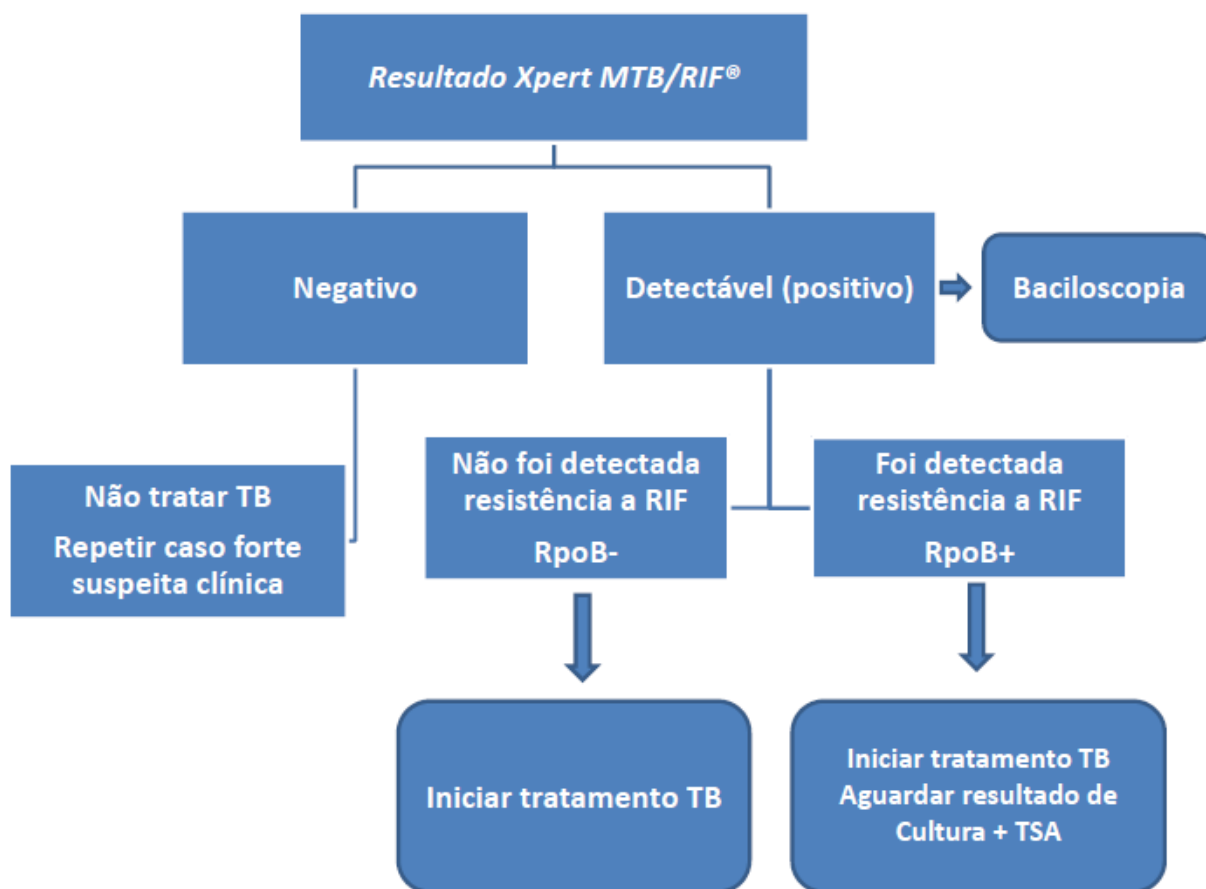
- **Rifampicina NÃO RESISTENTE**: a mutação do gen rpoB foi detectada. Significa que existe resistência à rifampicina (rpoB+).
- **Rifampicina RESISTENTE**: a mutação do gen rpoB não foi detectada. Significa que não existe resistência à rifampicina (rpoB-).

## Nos casos em que for detectada resistência à rifampicina, qual deve ser o procedimento?

Deve-se iniciar tratamento para tuberculose com Esquema Básico e encaminhar o paciente para as referências com Pneumologista, para confirmação e tratamento. A referência secundária deverá solicitar uma cultura para BK com TSA, entrar em contato com a referência terciária e fornecer o cartão Riocard para o paciente. O paciente deverá comparecer na referência terciária na data agendada para o atendimento, quando será coletada uma amostra de escarro para realização de cultura por MGIT.



## Resumo da interpretação dos resultados:



*Nota: se o resultado do Xpert MTB/RIF® for NEGATIVO, não será feito um segundo exame, nem baciloscopia. Assim, um resultado NEGATIVO é suficiente para afastar o diagnóstico de TB.*

### E se houver uma suspeita clínica forte de que determinado caso é tuberculose e o resultado do Xpert MTB/RIF® for NEGATIVO?

Neste caso deve ser solicitada uma **nova amostra** para novo exame de escarro. Se o resultado for **NEGATIVO** mais uma vez, a cultura para micobactéria deverá ser solicitada.

### E como fica a rotina do laboratório?

Os escarros para **DIAGNÓSTICO** serão submetidos ao teste Xpert MTB/RIF®. Sempre que o resultado for **POSITIVO**, será recomendado o início do tratamento de tuberculose. Contudo, nestes casos, a baciloscopia do escarro também será realizada.



**Se este teste tem uma sensibilidade maior para detectar TB, por que é necessário realizar o exame baciloscópico nas amostras que foram positivas no Xpert MTB/RIF®?**

Por duas razões:

1. Para servir como base para o controle do tratamento: o **Xpert MTB/RIF®** foi validado apenas para **DIAGNÓSTICO** e não para controle do tratamento. O exame mensal de controle continua a ser a **BACILOSCOPIA** do escarro. Por este motivo é importante que no pedido do exame, seja assinalado se a amostra é para **DIAGNÓSTICO** ou para **CONTROLE DE TRATAMENTO**.

2. Para quantificar o número de casos de TB ativa que foram detectados pelo **Xpert MTB/RIF®**, mas que não teriam sido diagnosticados pela baciloscopia. O que interessa neste caso são os resultados discordantes, ou seja, as amostras que foram **POSITIVAS** no Xpert MTB/RIF®, porém **NEGATIVAS** na baciloscopia.

**Xpert MTB/RIF® POSITIVO ↔ Baciloscopia NEGATIVA**

**Este teste será feito nas amostras de controle de tratamento?**

Não. O teste foi validado para o **DIAGNÓSTICO** de tuberculose, mas não para controle do tratamento. Por este motivo é importante preencher corretamente a solicitação de baciloscopia, assinalando se a amostra é para **DIAGNÓSTICO** ou para **ACOMPANHAMENTO (CONTROLE)**.

**Este teste pode ser utilizado para diagnóstico de TB em outros materiais, como líquido pleural e urina?**

Não. O teste só está validado para utilização em amostras respiratórias como o escarro, escarro induzido ou material de lavado broncoalveolar.

**Como deve ser preenchida a ficha de notificação do SINAN-TB?**

A ficha de notificação do SINAN-TB já foi modificada para incluir o resultado do Xpert MTB/RIF®. Ao notificar um caso de TB cujo diagnóstico se deu através do Xpert MTB/RIF®, o campo 46 deve ser assinalado.

Caso receba o resultado de baciloscopia e de Xpert MTB/RIF®, os dois campos (40 e 46) devem ser preenchidos.

Dados do Laboratório	<b>40</b> Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) <input type="checkbox"/> 1ª amostra <input type="checkbox"/> 2ª amostra 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada	<b>41</b> Baciloscopia de Outro Material 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada	<b>42</b> Cultura de Escarro 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada
	<b>43</b> Cultura de Outro Material 1 - Positiva 3 - Em Andamento 2 - Negativa 4 - Não Realizada	<b>44</b> HIV 1 - Positivo 3 - Em Andamento 2 - Negativo 4 - Não Realizado	<b>45</b> Histopatologia 1 - Baar Positivo 4 - Em Andamento 2 - Sugestivo de TB 5 - Não Realizado 3 - Não Sugestivo de TB

Local para colocar o resultado do Xpert MTB/RIF®



## Referências bibliográficas

- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 2010;363:1005-15.
- Small PM, Pai M. Tuberculosis Diagnosis — Time for a Game Change. N Engl J Med 2010;363:1070-71.
- World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. WHO/HTM/TB/2011.4. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf)
- World Health Organization/Stop TB Department. - UPDATE - Implementation and roll-out of Xpert MTB/RIF. Disponível em: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/1\\_19\\_300\\_XpertMTB-RIF](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/1_19_300_XpertMTB-RIF)





