

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
CENTRO DE LABORATÓRIO REGIONAL XI – SOROCABA
PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL EM MICROBIOLOGIA
E SAÚDE PÚBLICA

RAQUEL PASSOS DE ANDRÉA

AVALIAÇÃO DO TESTE MOLECULAR RÁPIDO NO
DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR NA
REGIÃO DE ABRANGÊNCIA DO CRL IAL SOROCABA
XI

SOROCABA

2016

RAQUEL PASSOS DE ANDREA

AVALIAÇÃO DO TESTE MOLECULAR RÁPIDO NO
DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR NA
REGIÃO DE ABRANGÊNCIA DO CRL IAL SOROCABA
XI

Trabalho de Conclusão do Programa de
Aprimoramento Profissional apresentado
Como requisito para a obtenção do
Certificado de Conclusão do Programa
"Microbiologia em Saúde Pública" 2016 do
CLR Instituto Adolfo Lutz XI – Sorocaba

Orientadora: Maria de Lourdes Matsuura
Shikama

SOROCABA

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e especialmente à minha mãe, pelo apoio incondicional. Sempre comigo em todos os momentos que precisei. E independente de qualquer coisa, ela permanece ao meu lado. Agradeço também minha orientadora Lourdes Shikama, por toda paciência e dedicação durante a elaboração deste trabalho. Agradeço à Rosana, pelas sessões de terapia e por perceber que eu precisava de ajuda. Telma pelo ombro amigo sempre. Camila e Susi pelas longas conversas sobre tudo. O meu muito obrigada à essas cinco mulheres maravilhosas, que me deram lições não só sobre microbiologia ou Tuberculose, mas lições de vida, que levarei sempre comigo.

Agradeço também a Mirian, Renato, Roberta, por todo o carinho, e compreensão, diante de momentos tão difíceis.

O meu muito obrigado à Valquíria, principalmente por todas as risadas, choros e abraços.

Sentirei saudades, Marlene, Valéria, Cássia, Neuzinha, Wagner, Damiana, Cleusa, Luciane e Wendel. E todas as amizades que fiz aqui. Agradeço todo o IAL pelo carinho com que sempre fui tratada.

Agradeço à todo o IAL por todas as amizades que fiz aqui.

Obrigada também à David Gilmour, Bruce Dickson e Ronnie James Dio, André Rieu e Rauzito, que me fizeram companhia nas madrugadas, durante a elaboração deste trabalho.

“A mente que se abre à uma nova idéia, jamais retornará ao seu tamanho original”

(Albert Einstein)

RESUMO

A tuberculose ainda é um grande problema de saúde pública e vem preocupando autoridades da área de saúde. Embora a taxa de incidência venha diminuindo, a mortalidade ainda é muito alta, principalmente nos casos de coinfeção por HIV. O objetivo deste trabalho foi avaliar a contribuição do Teste Molecular Rápido no diagnóstico precoce da tuberculose pulmonar. O estudo foi realizado através do levantamento de dados de baciloscopia e teste molecular rápido no período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016 nas regiões de abrangência do Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de Sorocaba – SP. Os resultados obtidos mostram que Xpert® MTB / RIF aumentou em 100% a demanda de amostras recebidas. No período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016 foram analisadas 4.962 baciloscopias e no período de Agosto de 2014 a Agosto de 2016, o CRL IAL realizou 8.756 TMR. Com o presente estudo, podemos concluir que a implantação do Xpert® MTB / RIF teve impactos positivos na rotina laboratorial, tendo em vista que libera o resultado em duas horas, detecta precocemente a TB – MDR e diminui significativamente o número de baciloscopias, além do diagnóstico precoce para o paciente.

Palavras-chave: Tuberculose, Xpert® MTB / RIF, diagnóstico, *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT

Tuberculosis is still a major public health problem and has been worrying health officials. Although the incidence rate is decreasing, mortality is still very high, especially in cases of HIV coinfection. The objective of this study was to evaluate the contribution of Rapid Molecular Test in the early diagnosis of pulmonary tuberculosis. The study was carried out through the collection of bacilloscopy and rapid molecular test data from August 2012 to August 2016 in the regions of the Regional Laboratory Center of the Adolfo Lutz Institute in Sorocaba - SP. The results show that Xpert® MTB / RIF increased the demand for samples received by 100%. From August 2012 to August 2016, 4,962 bacilloscopies were analyzed and from August 2014 to August 2016, the CRL IAL performed 8,756 TMR. With the present study, we can conclude that the implantation of Xpert ® MTB / RIF had a positive impact on the laboratory routine, since it releases the result in two hours, early detection of MDR - TB and significantly reduces the number of bacilloscopies, early diagnosis for the patient..

Keywords: Tuberculosis, Xpert® MTB / RIF, diagnosis, *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Investigação de Tuberculose em casos novos (Nunca antes tratados) com TMR – TB	18
Figura 2. Investigação de Tuberculose em casos novos (Nunca antes tratados) em populações mais vulneráveis, com TMR – TB	19
Figura 3. Investigação de Tuberculose em casos de retratamento (Recidiva ou retorno após abandono) com TMR – TB	20
Figura 4. Distribuição total de baciloscopias realizadas.	21
Figura 5. Distribuição das amostras por idade dos pacientes.	22
Figura 6. Distribuição total de baciloscopias por município	23
Figura 7. Distribuição total do Teste Molecular Rápido.	24
Figura 8. Distribuição das amostras por idade dos pacientes.	25
Figura 9. Distribuição das análises entre os municípios	26
Figura 10. Comparativo entre o número de baciloscopias e TMR, com resultados positivos e negativos.	26

LISTA DE SIGLAS

- BAAR** – Bacilo Álcool – Ácido Resistente
- BCG** –Bacilo de CalmetteGuérin
- CLR** – Centro de Laboratório Regional
- CVE / SP** – Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo
- DNA** – Ácido Desoxirribonucléico
- DOTS** – DirectlyObservedTherapy
- EUA** – Estados Unidos da América
- GAL** - Gerenciador de Ambiente Hospitalar
- HIV** – Virus da Imunodeficiência Humana
- IAL** – Instituto Adolfo Lutz
- IC** – Intervalo de Confiança
- LJ** – Lowestein Jensen
- MDR** – Multi Droga Resistente
- MNT** – Micobactéria Não Tuberculosa
- MS** – Ministério da Saúde
- MTB** - *Mycobacterium tuberculosis*
- MTB / RIF** – *Mycobacterium tuberculosis* / Rifampicina
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PCR** – Polymerase Cain Reaction
- PNCT** - Programa Nacional de Controle da Tuberculose
- PPL** – Pessoas Privadas de Liberdade
- RTR – TB** – Rede de Teste Rápido para Tuberculose
- SIGH** – Sistema De Informação e Gerenciamento Hospitalar
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- TAA** – Tratamento Auto – Administrado
- TARV** – Terapia Anti-Retroviral
- TSA** – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

TB – Tuberculose

TMR – Teste Molecular Rápido

UBS – UnidadeBásica de Saúde

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Tuberculose no mundo	10
1.2. Tuberculose no Brasil	11
1.3. Tuberculose no Estado de São Paulo	13
2. OBJETIVO	14
3. METODOLOGIA	15
4. TESTE MOLECULAR RÁPIDO	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	28
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa, transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, onde os pulmões são os órgãos mais afetados, no entanto, pode acometer ainda os rins, a pele, os ossos, as meninges e os gânglios. O contágio ocorre pelo ar, através da tosse, espirro ou fala da pessoa doente, que lança os bacilos no ambiente. (SILVA, A. P. 2014). Relacionada à condições de subdesenvolvimento, atinge na maior parte, os mais vulneráveis e marginalizados, e mesmo 134 anos após a descoberta do bacilo causador da doença, a TB mata mais pessoas do que qualquer outra infecção no mundo. (MACIEL, 2015)

Estimativas do Ministério da Saúde (MS) apontam que um paciente bacilífero é capaz de infectar cerca de 15 pessoas por ano. A tuberculose continua a ser um desafio e um grande problema de saúde pública em pleno século XXI, apesar de existirem esquemas terapêuticos com eficácia superior a 95% para os doentes. (BARBOSA, e COSTA, 2013)

Embora o número de óbitos por TB tenha reduzido em 20% no período de 2000 e 2015, a tuberculose ainda permanece no ranking das 10 principais causas de morte no mundo. (WHO, 2016)

Além de fatores ligados ao sistema imunológico, alguns grupos possuem maior vulnerabilidade devido às condições de vida a que estão expostos, como o caso da população indígena, que em 2014 foram notificados 740 novos casos. Moradores de rua apresentam um grande risco de desenvolver a doença, por diversos fatores como a dificuldade do diagnóstico precoce, ambiente insalubre e pela continuidade do tratamento. (PORTAL DA SAÚDE, 2014). A população prisional representa cerca de 0,3% da população brasileira, e contribuindo com 7,8% das novas notificações no país. Enquanto na população geral a taxa de infecção é de 36,1 / 100 mil habitantes, a taxa de infecção nos presídios é de 921 / 100 mil habitantes. (PORTAL FIOCRUZ, 2014)

1.1. Tuberculose no Mundo

De acordo com o relatório de tuberculose da Organização Mundial da Saúde (OMS), 1,5 milhões de pessoas morreram de TB em 2014. Mais de 54% dos novos casos ocorreram na China, Índia, Indonésia, Nigéria e Paquistão. Dentre estes, 3,3% tem TB multirresistente (MDR-TB), sendo um nível que se mantém inalterado nos últimos anos. As peças-chaves na luta contra a tuberculose são o diagnóstico e a notificação. Dos 9,6 milhões de pessoas que adoeceram com TB em 2014, apenas 6 milhões foram notificados às autoridades. Ou seja, em todo o mundo, mais de 1/3 dos casos diagnosticados não foram relatados. Isso implica diretamente nos cuidados com esses pacientes, especialmente entre pessoas com MDR –TB, que continua sendo uma crise na saúde pública, pois, dos 480 mil casos de MDR-TB estimados em 2014, apenas ¼ foram detectados e reportados às autoridades. Dentre os países com maior número de casos de MTB (*Mycobacterium tuberculosis*) resistentes estão a China, a Índia e a Rússia. Dos 9,6 milhões de novos casos de

tuberculose em 2014, 58% estavam no Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. A região africana apontava 28% dos casos. (WHO, 2016)

Em 2016, a meta global muda de “controle da tuberculose” para “fim da epidemia”. Na estratégia “TB END” adotada por todos os Estados Membros da OMS, serve como modelo para os países a reduzir a incidência de TB em 80% e eliminar custos catastróficos para as famílias afetadas até 2030. A meta é reduzir o coeficiente de incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes, assim como reduzir o número de óbitos por tuberculose em 95%. (WHO, 2015)

1.2. Tuberculose no Brasil

Nos últimos anos, o país vem apresentando queda na incidência de tuberculose, bem como sua taxa de mortalidade e o número de novos casos. No entanto, ainda causa preocupação, já que o país está entre os 22 responsáveis por 80% dos casos mundiais de tuberculose, isto significa um terço da população mundial. (PORTAL FIOCRUZ, 2013).

Em 2014, a OMS estimou 85 mil casos novos para o Brasil. Nesse novo relatório, foram estimados 84 mil casos novos, o que representou 1.000 casos a menos da doença. Esses resultados mostram que a queda da incidência, apesar de ser lenta, tem sido constante na última década. O relatório revela ainda que 82% dos pacientes com TB conhecem o seu status sorológico em relação ao HIV no país. Entretanto, menos de 50% desses iniciaram terapia antirretroviral (TARV) em 2015. Ações, em parceria com o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, estão sendo realizadas para melhorar esse resultado. (WHO, 2015)

Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, em 2014, o Rio de Janeiro foi o estado que apresentou o maior número de casos por habitante (66,45 / 100 mil hab.) e o índice de mortalidade mais elevado, onde foram relatados 842 óbitos. Essa situação pode ser explicada pela alta densidade demográfica, já que a convivência prolongada é muito próxima, em ambientes como casas coladas, sem janelas, sem ventilação. Não se vê a luz do sol em algumas partes de favelas como a Rocinha, e os complexos da Maré e do Alemão. (AUN, 2016)

Avaliando a situação de novos casos, o Ministério da Saúde, aponta que em 2015, foram notificados, 63.189 novos casos de TB no Brasil. Nas capitais

brasileiras, foram notificados 23.161 novos casos, o que corresponde a 36,6% do total do país. As capitais Manaus – AM, Porto Alegre – RS, Recife – PE e Rio de Janeiro – RJ destacaram-se por apresentarem coeficientes de incidência que excederam o valor nacional (30,9 / 100 mil hab.) em mais de 100%. O coeficiente de mortalidade foi reduzido em 21,4% no período de 2004 a 2014. Neste ano, o Brasil registrou 4.374 óbitos em que a tuberculose aparece como causa básica. Em relação à coinfeção por TB-HIV, em 2015, apenas 68,9% dos casos novos de tuberculose foram submetidos à testes de HIV. Dentre estes, 9,7% dos pacientes apresentam a coinfeção, onde a região Sul destacou-se por apresentar o maior percentual de coinfectados (17,3%). Para os novos casos de retratamento, em 2015, temos o número de 12.337 notificações, representando 16,3% dos casos notificados. (BOLETIM EPIDEMIOLOGICO, 2016)

A atual meta do governo brasileiro é descobrir 70 % dos casos estimados e curá-los em 85%, para isso, é recomendado a implantação da Estratégia do Tratamento Diretamente Observado (DOTS) para controlar a TB no Brasil. (PORTAL FIOCRUZ, 2013). Uma das estratégias de erradicação, é interromper a cadeia de transmissão da doença. O sucesso do programa depende tanto do percentual de pacientes que concluem o tratamento como da eficácia dos medicamentos, sendo que um dos maiores problemas é a não adesão ao tratamento, que leva à resistência adquirida. (OLIVEIRA, 2005). A estratégia DOTS tem como função verificar a eficácia terapêutica oferecendo tratamento supervisionados aos pacientes com dificuldades de adesão ao TAA (Tratamento Auto Administrado). Este consiste em agendar com o paciente duas a três vezes por semana uma visita à UBS para que ele seja medicado sob a supervisão de um profissional de saúde. (VIEIRA E RIBEIRO, 2011)

Estudos feitos por Cantalice Filho, em 2009, no Rio de Janeiro – RJ comprovam que a estratégia aumenta a taxa de adesão por cura. Neste estudo oferecia-se desjejum para os pacientes sob DOTS após cada dose, assim como cesta básica mensal e passagens para o transporte. Se necessários, ainda a administração dos medicamentos era feita no local de trabalho ou no domicílio do paciente, com o intuito de facilitar e individualizar o tratamento.

Entre os anos de 2012 e 2013, foram registrados respectivamente 812 e 503 casos de TB-MDR. Dos 503 casos apontados em 2013, 63% evoluíram para a cura e 18,9% abandonaram o tratamento. Em 2015, houve um aumento do número de casos multirresistentes para 1.027, observando-se que a maioria era do sexo masculino (67,4%) e de faixa etária de 15 a 54 anos (80,6%). O percentual de testes para HIV foi de 83,1% e 12,9% tinham coinfeção TB-HIV. (WHO, 2016)

1.3. Tuberculose no Estado de São Paulo

O Estado de São Paulo possui o maior número absoluto de casos de tuberculose do Brasil, por ser o estado mais populoso do país. Em 2014, em São Paulo, foram registrados 790 óbitos por tuberculose, perfazendo um coeficiente de mortalidade de 1,8/100.000 habitantes. No total desses óbitos, a forma pulmonar representou 84,1%. A unidade federada apresentou ainda 493 óbitos nos quais a tuberculose surge como causa associada e, desse total, 295 (59,8%) apresentaram o HIV como causa básica. (BRASIL, 2016) Em 2015 foram notificados 16.889 novos casos. Felizmente a tendência da ocorrência de casos e das taxas de incidência é de declínio, sendo que de 1998 (49,3 por 100 000 habitantes) a 2015 (38,0 por 100 000 habitantes), houve um declínio nas taxas de 23 %. (PES, 2012)

De acordo com os dados do Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo (CVE / SP), em 2012, foram notificados 391 novos casos de tuberculose na região de Sorocaba, o que corresponde a uma taxa de incidência de 25 casos por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, a taxa de incidência do Estado de SP foi de 38 / 100 mil habitantes. Destes 391 novos casos, foram registradas 306 curas (78,3%) e o número de abandonos foi de 10%.

2. OBJETIVO

Avaliar a demanda de exames entre Baciloscopia e Teste Molecular Rápido(TMR – TB) no diagnóstico da tuberculose, na região de abrangência do Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de Sorocaba – SP, através do levantamento das baciloscopias realizadas no período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016, e após a implantação do Teste Molecular Rápido, no período de Agosto de 2014 a Agosto de 2016.

3. METODOLOGIA

O levantamento foi realizado a partir dos relatórios dos sistemas SIGH (Sistema de Informação e Gerenciamento Hospitalar – IAL) e GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial – MS), durante o período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016, para baciloscopia e TMR - TB.

Foram excluídas da pesquisa, as amostras de origem extrapulmonar, e amostras de controle para tuberculose.

Os municípios avaliados foram: Alambari, Araçariguama, Araçoiaba da Serra, Areiópolis, Avaré, Barra do Chapéu, Capão Bonito, Capela do Alto, Cerqueira César, Conchas, Guapiara, Guareí, Iaras, Itaberá, Itaí, Itapetininga, Itapeva, Itu, Jumirim, Mairinque, Piedade, Pilar do Sul, Salto de Pirapora, São Roque, Sarapui, Sorocaba, Tapiraí, Taquarivaí, Tatuí, Tejupá, Tietê e Votorantim.

4. TESTE MOLECULAR RÁPIDO

Em 2010, a OMS aprovou o teste molecular rápido Xpert® MTB/RIF como um teste substituto para a baciloscopia em pacientes com suspeita de TB associada ao HIV ou tuberculose multirresistente. (NICOL, 2013)

Pela sua alta sensibilidade, e por utilizar iniciadores que são específicos para o *Mycobacterium tuberculosis*, a reação de PCR é capaz de, em pouco tempo, determinar a presença do patógeno na amostra e detectar a resistência à

rifampicina, ajudando na decisão da melhor terapêutica para o caso. (CAMARGO E SILVA, 2012)

O sistema do Xpert® MTB / RIF, simplifica o teste molecular por integrar e automatizar os três processos necessários para a PCR em tempo real. São cinco sondas sobrepostas que complementam a região determinante de resistência à rifampicina, composta por 81 pares de bases do gene *rpoB* de *M. tuberculosis*. Em seguida a região é examinada com o objetivo de detectar mutações associadas à resistência à rifampicina. Neste processo, dois conjuntos de primers são utilizados em duas reações sucessivas. Na primeira PCR, um par de primers é usado para gerar produtos de DNA, que podem conter produtos amplificados a partir de áreas não-alvo. Os produtos da primeira PCR são, então, usados como modelo em uma segunda PCR, usando um primer diferente, cujo sítio de ligação esteja localizado dentro do primeiro produto amplificado, conseqüentemente, aumentando a especificidade da reação. (BRATS, 2011; GLI, 2015)

Um resultado positivo não necessariamente indica a presença de organismos viáveis, tendo em vista que a PCR identifica material genético de microrganismos vivos ou mortos. Considerando que a sensibilidade refere-se à porcentagem de resultados positivos pelo teste na população de doentes, o Xpert® MTB/RIF é mais sensível que a baciloscopia. Quanto à especificidade que é definida da pela porcentagem de resultados negativos pelo teste em indivíduos não-doentes, o Xpert® MTB/RIF é tão específico quanto à baciloscopia e cultura. (BRATS, 2011)

O tempo de diagnóstico laboratorial de apenas 2h, a facilidade de infraestrutura e pessoal especializado que não é necessário, a diminuição significativa na quantidade de baciloscopias, e conseqüentemente um resultado com maior qualidade, além de diagnosticar a resistência à rifampicina, uma droga importante no tratamento da doença são os grandes benefícios que o Xpert® MTB/RIF pode proporcionar. Dentre as dificuldades de implantação, existe principalmente a necessidade de uma fonte de energia elétrica ininterrupta para proteger o equipamento de um superaquecimento durante o seu funcionamento. (GLI, 2015)

Entre os 48 países prioritários, o Brasil é um dos 15 países que implementaram o TMR - TB disponível para o diagnóstico da tuberculose para toda a

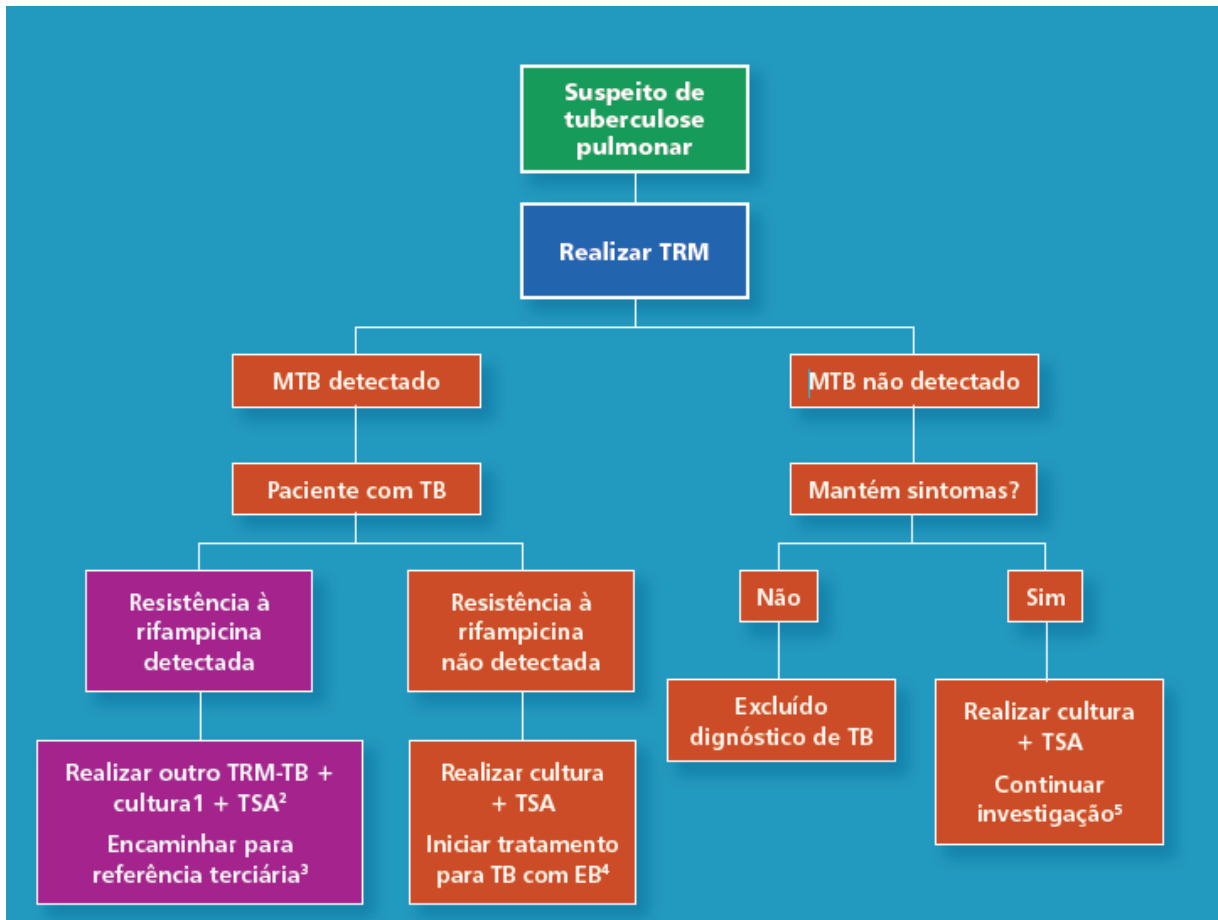
população com suspeita da doença. (WHO, 2016). No país, 92 municípios receberam os equipamentos para realizar o TMR – TB, compondo assim a Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR – TB) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Além dos equipamentos, esses municípios recebem, por meio do Ministério da saúde, os cartuchos nos quais o TMR - TB é realizado. (BRASIL, 2015)

Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2015, foram realizados 127.316 TMR - TB, no período de Agosto à Dezembro de 2015. Destes, 86,76% foram não-detectados para *M. tuberculosis*, e, 11,38 % apresentaram resultados positivos para o MTB, com 4 % de resistência à rifampicina.

A OMS recomenda utilizar o Xpert® MTB / RIF como diagnóstico principalmente para indivíduos suspeitos de TB-MDR e para pacientes coinfectados TB/HIV. No Brasil, o PNCT definiu como prioridades na implantação do TMR. Dessa forma, foram priorizados os municípios que notificaram mais de 200 casos novos de TB em 2011 e que tivessem um laboratório com estrutura física e de biossegurança equivalente à realização da baciloscopia. Além destes critérios, também foram incluídos: municípios sede de presídios ou com população indígena que notificaram pelo menos 50 casos em 2011. Os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) receberiam equipamentos por serem coordenadores da rede estadual de laboratórios e responsáveis pelos treinamentos e controle de qualidade dos exames realizados. (FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA, 2013).

Algoritmos TMR – TB para investigação de Tuberculose – MS/PNCT-2016

Figura 1: Investigação de Tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) com TMR – TB



(Fonte: Ministério da Saúde, 2016)

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

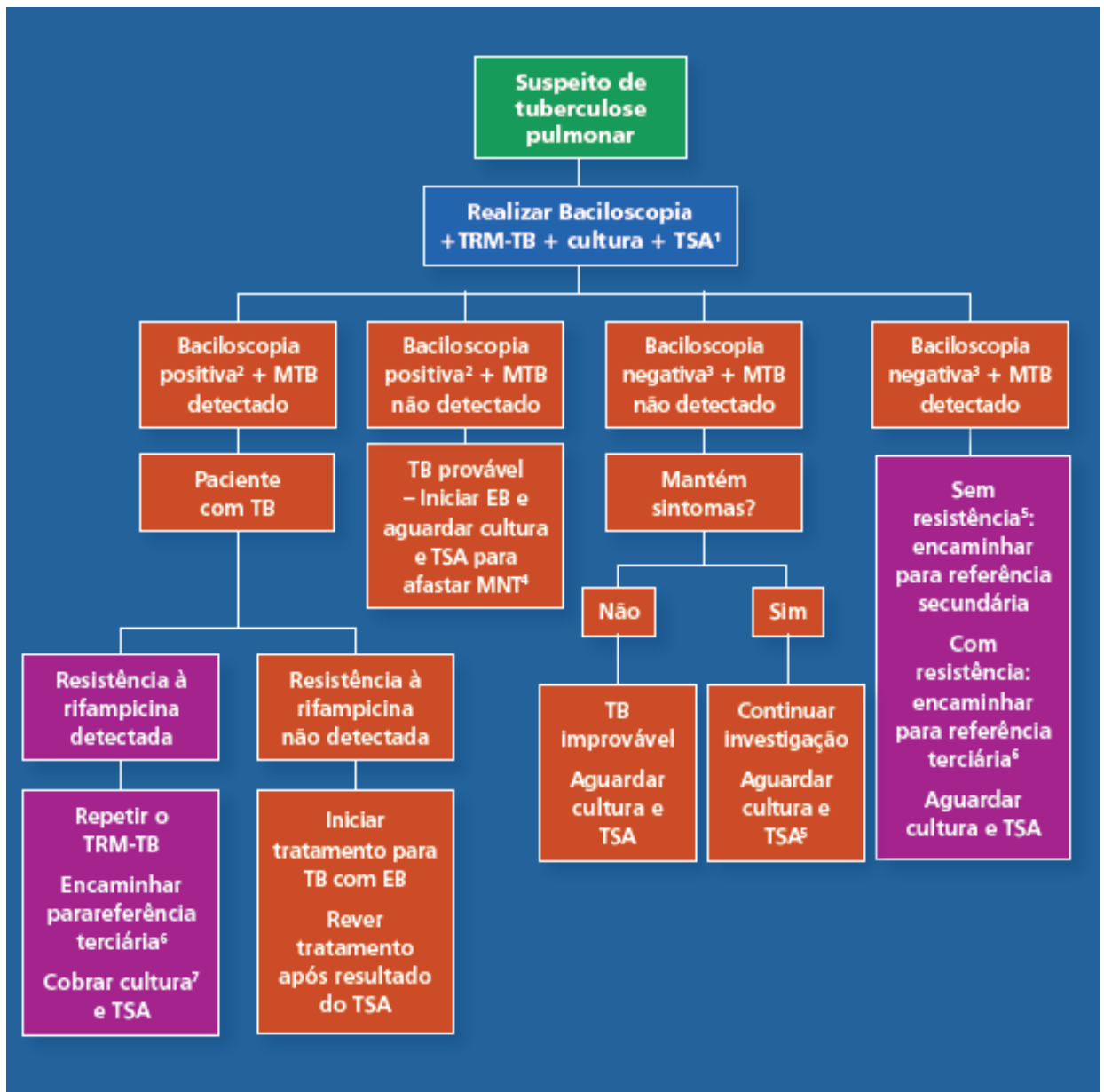
² TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana.

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 da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.

⁴ Reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TSA.

⁵ Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

Figura 2: Investigação de Tuberculose em casos novos (nunca antes tratados) em populações mais vulneráveis, com TMR – TB



(Fonte: Ministério da Saúde, 2016)

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

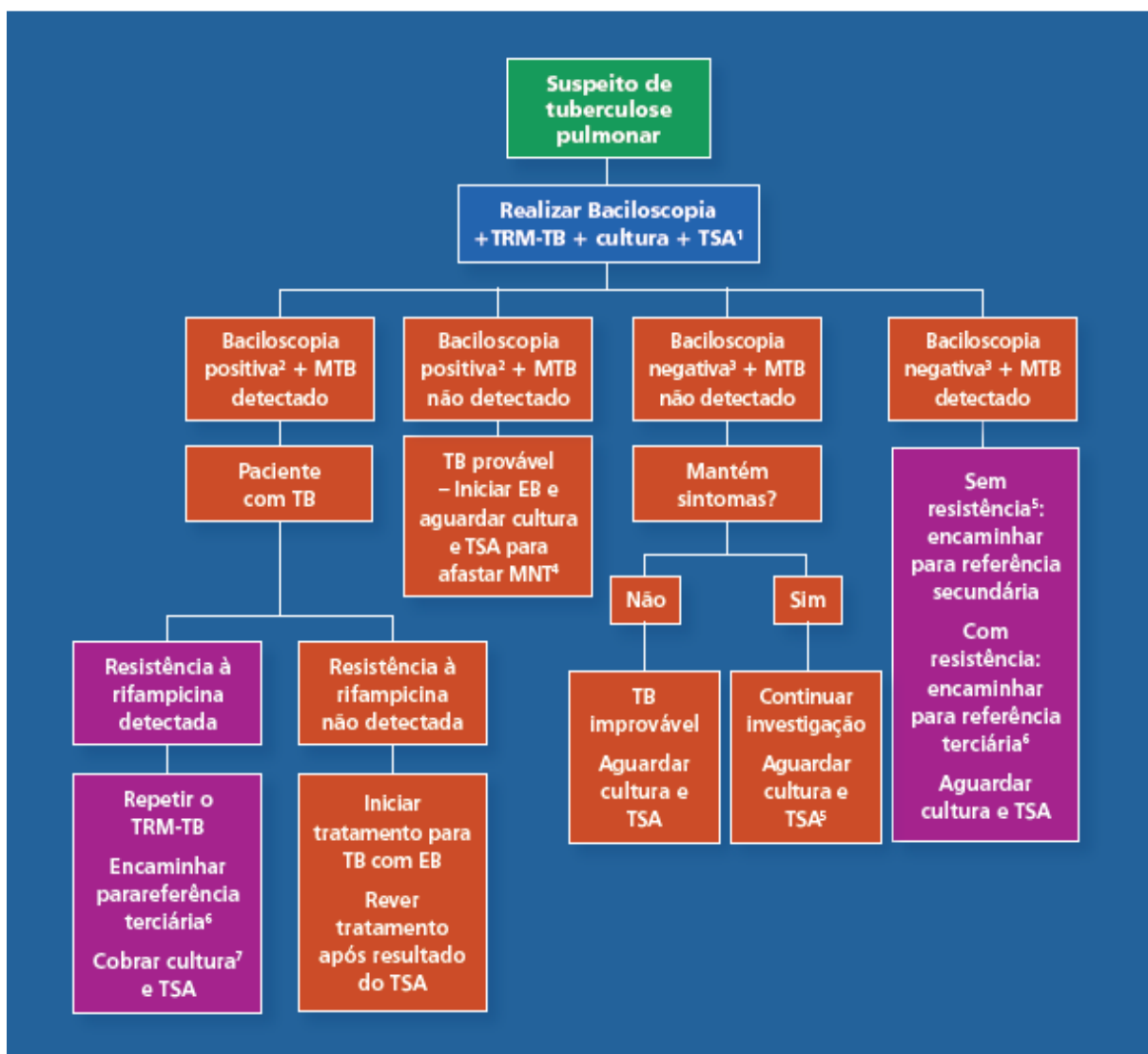
² TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana.

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 da cultura com TSA deverá ser encaminhado à referência terciária.

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

⁵ Investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT).

Figura 3: Investigação de tuberculose em casos de retratamento (recidiva ou retorno após abandono) com TMR – TB



(Fonte: Ministério da Saúde, 2016)

1 TSA – Teste de Sensibilidade Antimicrobiana.

2 Baciloscopia positiva – pelo menos uma positiva das duas baciloscopias

3 Baciloscopia negativa – duas baciloscopias negativas

4 MNT – Micobactéria não-tuberculosa.

5 Referência secundária – ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. O paciente deve chegar à referência imediatamente. Nesse sentido 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 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 ao serviço de referência.

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

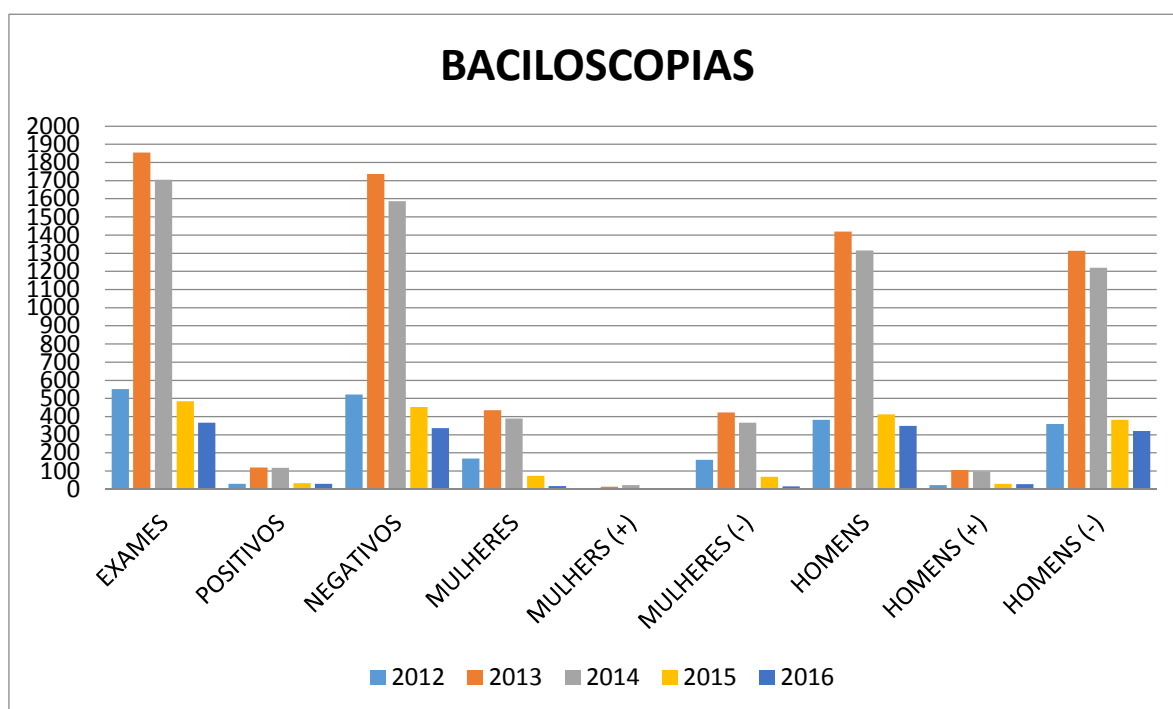
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de Agosto de 2012 à Agosto de 2016 foram realizadas 4.962 baciloscopias para diagnóstico de TB. Neste período temos 329 baciloscopias positivas com a maior prevalência de diagnósticos positivos foi para o gênero masculino (85%).

Um maior índice de positividade no gênero masculino também foi observado nos estudos de Barbosa e Costa (2013), onde foram avaliados os novos casos de TB no município de Natal – RN.

Estudos realizados na cidade de Bauru (SP), no período de 2008 a 2012, mostram que 796 novos casos notificados, 80,7 % eram homens. Vários outros trabalhos disponíveis na literatura também relatam uma maior incidência de TB em homens, provavelmente devido à maior exposição à doença e ao maior descuido com a saúde. Deve-se considerar o elevado número de notificações em Pessoas Privadas de Liberdade (PPL), predominantemente do sexo masculino. (BEPA, 2015)

Figura 4 – Distribuição do total de baciloscopias realizadas no período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016.



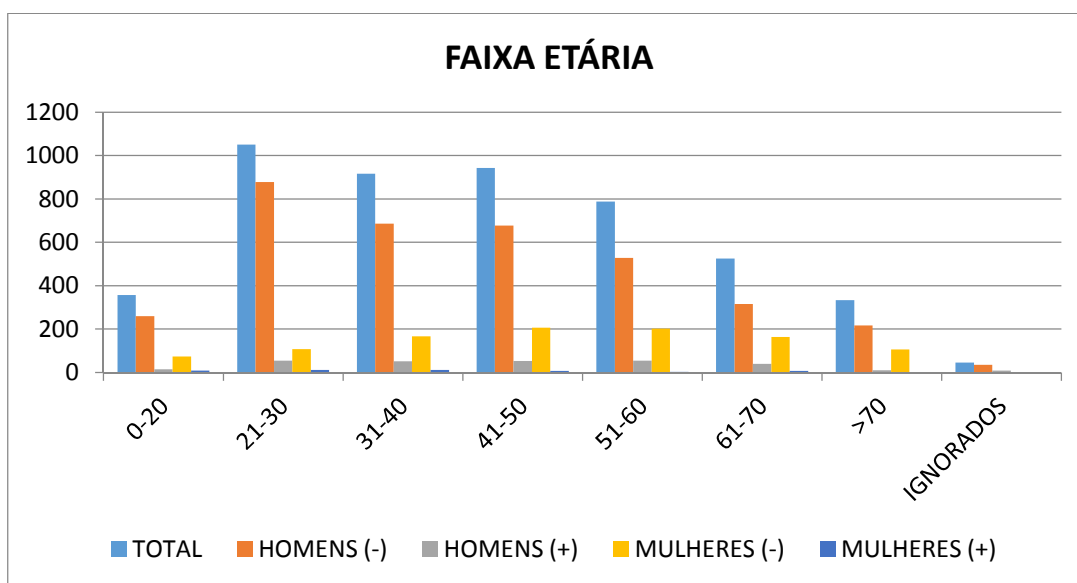
Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

Quanto à faixa etária, temos um maior número de exames realizados no intervalo de 21 a 50 anos, com 2.911 baciloscopias. Destas, obteve-se resultado

positivo para 189 amostras (6,5%). Quanto ao gênero, encontramos nesta faixa etária, um total de 30 mulheres e 159, homens positivos para TB. Vale ressaltar que houve predomínio do gênero masculino em todas as faixas etárias.

Resultado semelhante foi obtido por Piller, 2012, em estudos no Rio de Janeiro – RJ, onde a predominância da positividade foi na faixa dos 20 aos 49 anos, com prevalência no gênero masculino.

Figura 5 – Distribuição das amostras por idade dos pacientes



Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

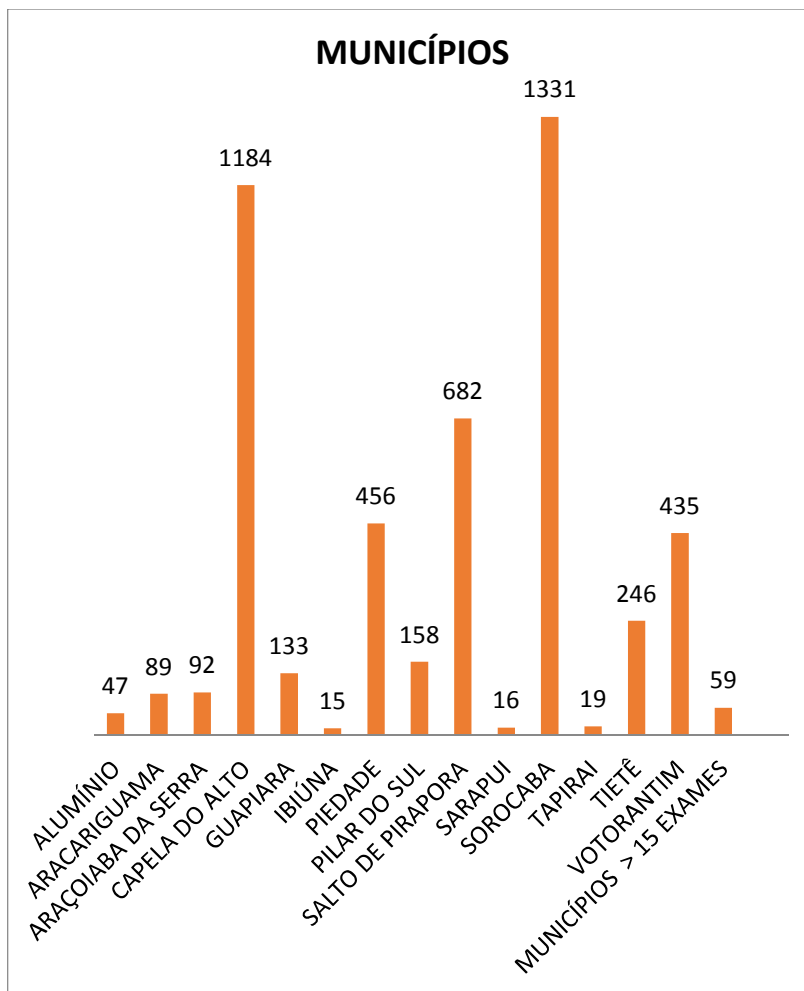
Os municípios com maior número de baciloscopias (3.653) foram Capela do Alto, Piedade, Salto de Pirapora e Sorocaba, devido ao fato que os mesmos possuem instituições prisionais e psiquiátricas

Os municípios que apresentaram maior positividade foram Sorocaba (5,9%) e Votorantim (9,42%). De acordo com a origem das amostras, 3.511 (70,8%) exames são da população em geral, com 298 (90,5%) resultados positivos. As demais amostras são provenientes de hospitais psiquiátricos (17,5% e 11,7 %) de instituições prisionais.

Especialmente em países subdesenvolvidos, as pessoas privadas de liberdade (PPL), assim como os agentes penitenciários sofrem com a alta incidência

de TB, tendo em vista as condições precárias das unidades prisionais, criam ambiente favorável para a disseminação do bacilo. (BEPA 2015)

Figura 6 - Distribuição do total de baciloscopias por municípios.



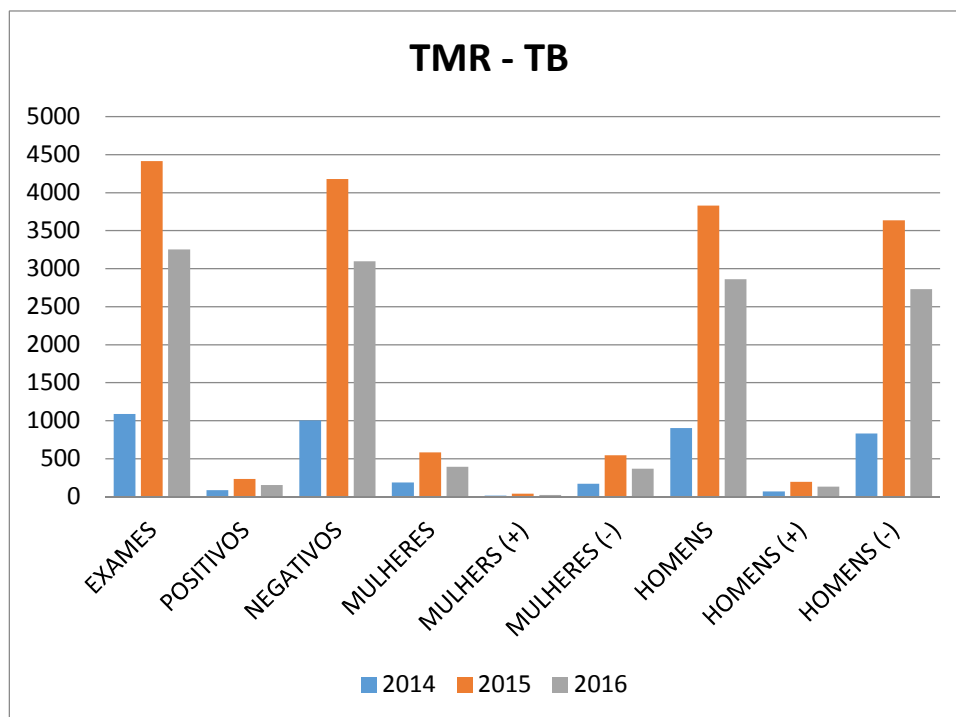
Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

Quanto ao TMR, os resultados mostram que no período de Agosto de 2014 a Agosto de 2016, foram realizados 8.756 TMR. Destes, 475 (5,4%) MTB detectados, temos 395 (83%) homens e 80 (17%) mulheres.

Em relação à rifampicina, dos 475 MTB detectados, 95 % se apresentaram sensíveis. Os 5% restantes (17 pacientes), apresentaram resultados resistentes ou indeterminados à rifampicina. Todas as amostras foram submetidas à cultura e posteriormente o Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA).

Estudos feitos na cidade de Araraquara – SP mostram 72,6% de positividade para o gênero masculino. (SILVA, et al, 2016) com 95% sensível à rifampicina.

Figura 7 – Distribuição total de Teste Molecular Rápido no período de Agosto

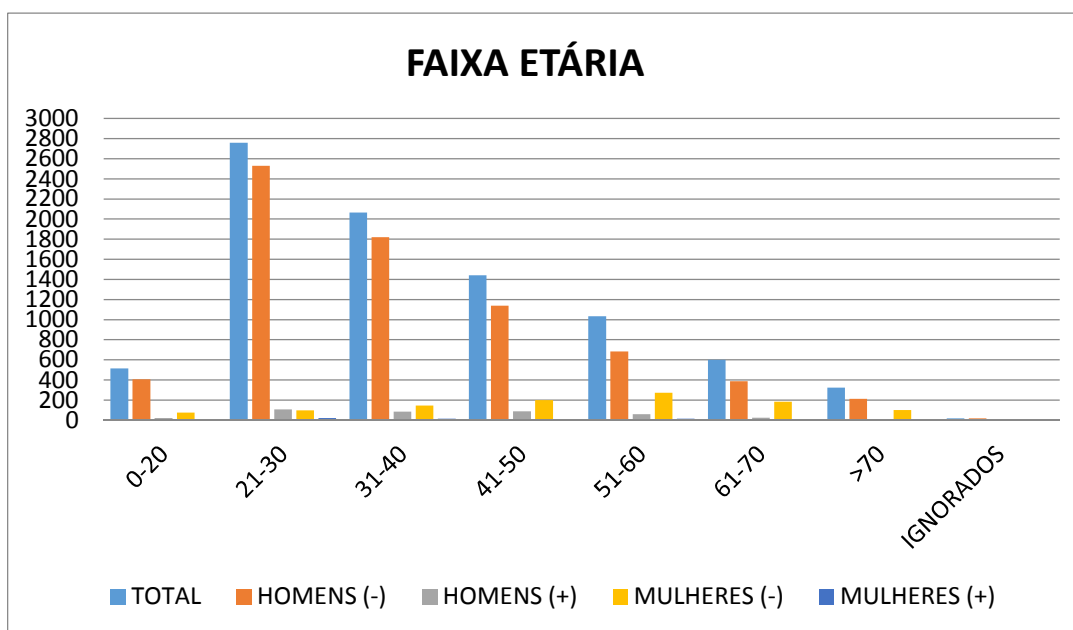


Fonte: Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

O maior número de exames compreende a faixa de 21 a 40 anos. De 4.822 amostras analisadas nessa faixa etária, temos um total de 229 MTB detectado, sendo 193 homens e 36 mulheres.

O maior acometimento de indivíduos com idade entre 21 e 49 anos acompanha o padrão nacional. Esse fato também pode ser explicado pela eficácia da vacina BCG que reduz o risco de infecção entre os mais jovens além da tendência à coinfeção pelo HIV, muito prevalente nesses casos. (BEPA, 2015)

Figura 8 – Distribuição das amostras por idade dos pacientes



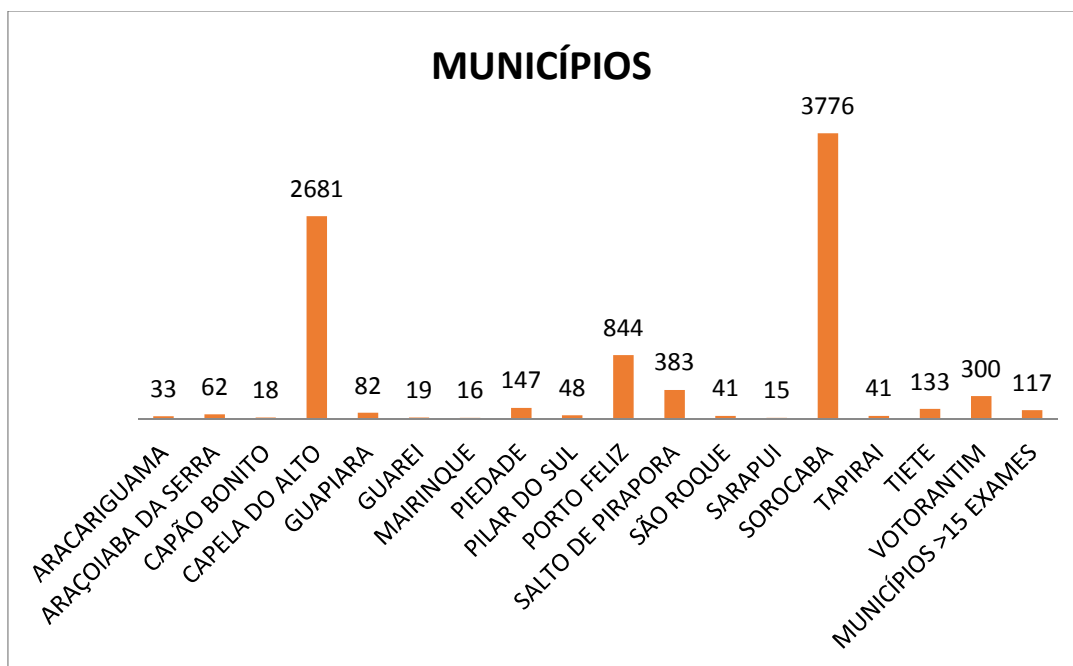
Fonte: Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

Os municípios que apresentaram o maior número de TMR - TB foram Capela do Alto, Porto Feliz, Salto de Pirapora, Votorantim e Sorocaba, totalizando 7.984 exames. Sorocaba teve o maior índice de positividade de 3,09%.

De acordo com a origem das amostras, 3.651 (41,7%) vem da população em geral, apresentando 9,9 % de positividade. Os hospitais psiquiátricos e as instituições prisionais representam, respectivamente, 2,5% e 55,3%, e um total de e uma positividade de 5,8%.

Segundo Sanchez e Larouze, 2016, em um estudos sobre a TB em instituições prisionais no Rio de Janeiro – TJ, trata-se de uma população jovem, predominantemente masculina, com baixa escolaridade, vindas de comunidades pobres ou favelas, onde 40,7% das PPL apresentam antecedentes de encarceramento e 9,6% histórico anterior de TB. Dentre as PPL, a taxa de detecção de TB é particularmente elevada, cerva de 30 vezes superior à população geral do estado.

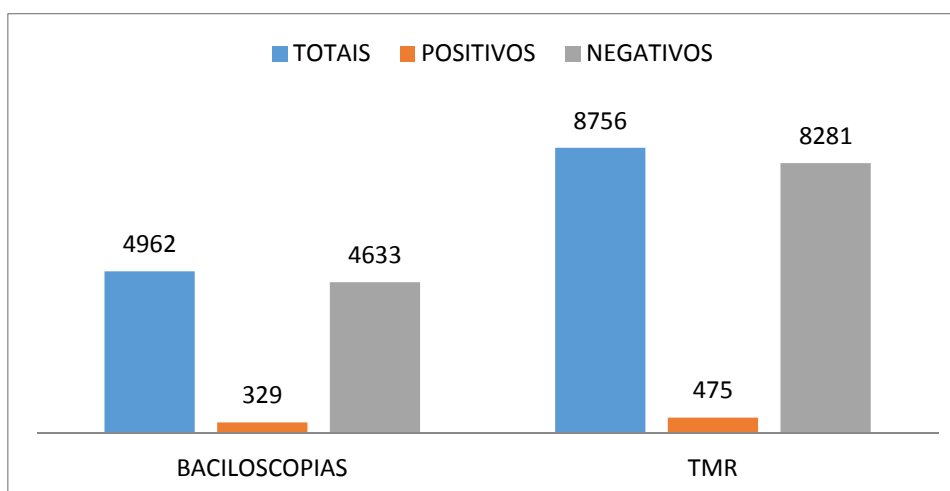
Figura 9 – Distribuição das exames entre os municípios



Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

No período de Agosto de 2012 a Agosto de 2016, foram realizadas 4.962 baciloscopias, com 329 (6,63%) de amostras positivas. Comparando-se com o TMR, em apenas 2 anos de implantação (Agosto de 2014 a Agosto de 2016), o CLR IAL Sorocaba XI, realizou 8756 exames, com 475 (5,42%) de resultados positivos.

Figura 10 – Comparativo entre o número de baciloscopias e TMR, com resultados positivos e negativos.



Fonte: CLR IAL Sorocaba XI

De acordo com pesquisas feitas por Nicol, et al, 2013, a sensibilidade agrupada de um teste Xpert® MTB/RIF, para a detecção de TB foi de 88% e a

especificidade de 98%. Comparando com a sensibilidade da baciloscopia positiva foi de 98% e para a baciloscopia negativa, 68%. Entre as pessoas que apresentam coinfeção por HIV, a sensibilidade foi de 80% para 89% entre aqueles sem infecção. Estimativas combinadas de sensibilidade para a detecção de resistência à rifampicina, foram de 94% e especificidade de 98%.

Segundo pesquisas feitas em um Hospital Universitário na Espanha, em 128 amostras de escarro, a sensibilidade da baciloscopia foi de 53% contra 82% de sensibilidade do TMR. (RAMIREZ, 2014)

Estudos coordenados pela FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) confirmaram a especificidade e sensibilidade do Xpert® MTB/RIF. A sensibilidade do teste foi de 99%, frente à sensibilidade da baciloscopia. A sensibilidade e especificidade da resistência à rifampicina foram de 96,1% (ALMEIDA, 2015)

De acordo com Trajman et al (2015) nas cidades do Rio de Janeiro e Manaus, estudos foram realizados com o intuito de analisar o custo do TMR – TB, mostraram que o valor de duas baciloscopias, usualmente requeridas em caso de suspeita de tuberculose, se aproxima do valor do Xpert® MTB/RIF, em 80%. Acredita-se que, com a incorporação do Xpert® MTB/RIF na rotina dos laboratórios, o tempo de execução diminua e a produção aumente. Com isso, aumenta-se a eficiência técnica e reduz o custo unitário.

A performance do TMR, cujo desempenho está bem estabelecido para a população geral, foi avaliada na rotina de saúde prisional, onde o Xpert MTB / RIF, permitiu a identificação adicional de 40% de casos de TB em comparação à baciloscopia do escarro. (SANCHEZ E LAROUZE, 2016)

6. CONCLUSÃO

Tendo em vista de que a TB pulmonar é transmitida pelo ar e de difícil controle, existe a necessidade de um diagnóstico rápido e preciso.

A baciloscopia é a técnica mais difundida, pela simplicidade, baixo custo e fácil acesso aos laboratórios e ainda preconizada pelo PNCT, a técnica é trabalhosa, exigindo duas amostras de escarro e leva 24h para a liberação do resultado. Quando positiva, permite apenas o diagnóstico de BAAR (Bacilo Álcool – Ácido Resistente), não sendo possível distinguir entre MTB ou MNT (Micobactéria Não Tuberculosa).

O Teste Molecular Rápido, tem maior sensibilidade e especificidade. Apresenta um processo ágil, no qual libera resultados em menos de 2 horas. Além do resultado de diagnóstico, libera também o teste de resistência à rifampicina. Esse grande avanço permite ao paciente um diagnóstico precoce e ao médico a informação sobre a resistência ao principal antibiótico usado no tratamento de TB, direcionando a conduta no tratamento, principalmente em pacientes com recidiva, casos de abandono ou TB – MDR.

No entanto, o TMR apresenta algumas limitações, pois tem por objetivo a identificação do material genético de microrganismos vivos ou mortos, não sendo indicado para o acompanhamento do controle de tratamento da TB. Para os casos de retratamento, seu uso é apenas indicado para a realização de triagem da resistência à rifampicina e o diagnóstico deve ser feito através de baciloscopia e cultura, seguida de testes de sensibilidade para verificar a resistência a outros fármacos. O TMR também não detecta a presença de MNT, sendo necessária a baciloscopia, seguida de cultura e identificação da cepa.

Avaliando os dados coletados, podemos observar que durante os quatro anos de baciloscopia (2012 – 2016), obtivemos número de 4.477 exames, sendo 296 (6,61%) de casos positivos. No TMR, no período de 2014 a 2016, obtivemos 8.756 exames realizadas, com 475 (5,42 %) casos positivos. Destes, 95% se mostraram sensíveis à rifampicina, no qual, os 5 % resistentes foram encaminhados para cultura e TSA. Quanto à sensibilidade ou resistência à rifampicina será aprofundado em trabalhos posteriores.

Em dois anos de TMR – TB, houve um aumento de 100% na demanda de exames, em relação à quatro anos de baciloscopia. Podemos concluir que o TMR oferece um resultado rápido, de maior sensibilidade que a baciloscopia, que agiliza a demanda do laboratório como para o paciente que aguarda diagnóstico. Para o laboratório, a rotina de procedimentos e critérios foram necessárias, tendo em vista que não há necessidade de realizar a baciloscopia para todos os pacientes, suspeita de MNT e amostras extrapulmonares que não preconizados para uso de TMR ou com quantidade de material insuficiente para o TMR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, D. R. M. et al. **Aspectos socioculturais da tuberculose e diálogo com políticas públicas em saúde no Brasil**. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, edição Especial. P. 2135 – 45, 2013. Disponível em

http://www.convibra.com.br/upload/paper/2012/69/2012_69_4325. Pdf.

Acesso em 12 de agosto de 2016

BARBOSA, D. R. M., et al. **Aspectos socioculturais da tuberculose e diálogo com políticas públicas em saúde no Brasil**. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, edição especial. P. 1857-1867, 2013. Disponível em:

<http://www.gestoesaude.unb.br/index.php/gestoesaude/article/viewFile/394/pdf>

Acesso em 06/09/2016

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C.C . **Aspectos epidemiológicos da tuberculose no município de Natal**. RevEnferm UFPI, v.2, n.2, p. 14-20, 2013. Disponível em:

www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/download/987/pdf

Acesso em 23/09/2016

BEPA - **Boletim Epidemiológico Paulista**. Portal de Revistas Saúde SP. v. 12, n 34, 2015.

Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br>

Acesso em: 17/08/2016

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa Centro de Vigilância Epidemiológica “ Prof. Alexandre Vranjac”** Treinamento Básico de Vigilância Epidemiológica – Módulo Específico. São Paulo, 1999

DISPONIVEL EM : http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/manuais-tecnicos/dvtbc_trein_basico_ve_1999.pdf

ACESSO EM 10/09/2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde . Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Monitoramento da Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose - Casos novos e retratamentos** – Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Agosto a Dezembro , 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf

Acesso em:08/09/2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças Transmissíveis. (PNCT / DEVEP / SVS / MS) **Folder Informativo – Tuberculose (TMR – TB), de 2016**
Disponível em: www.saude.gov.br/tuberculose

BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde. **Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar.** 2011; 16:1-14

CAMARGO, C. F.; SILVA, P. R. Q. **Aplicação das Técnicas de PCR e Suas Técnicas Derivadas em Diagnóstico Molecular.** 2012

CANTALICE FILHO, J. P. **Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes.** J BrasPneumol. v. 35, n 10, p. 992-7. 2009

CONCEIÇÃO, G. R. **Tuberculose, Novos Desafios.** [monografia]. Universidade Fernando Pessoa; 2013.

MACIEL, E. L.N. **Estratégias da agenda pós-2015 para o controle da tuberculose no Brasil: desafios e oportunidades.** Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v.25, n.2, p.423-426, 2016.
Disponível em : <http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n2/2237-9622-ress-25-02-00423.pdf>
Acesso em: 10/08/2016

NICOL, M. P; et al. **Using Xpert MTB/RIF.** *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2013, 9, 187-192

OLIVEIRA, H. B; LÉON, L. M.; GARDINALI, J. **Análise do programa de controle da tuberculose em relação ao tratamento, em Campinas.** J. Bras. Pneumologia. SP. v. 31, n. 2, p. 133-138, 2005

PES – Plano Estadual de Saúde

Plano estadual 2012-2015/ organizado por José Manoel de Camargo Teixeira [et al]. São Paulo: Secretaria da Saúde, 2012. 200p.
http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/documentos-de-planejamento-em-saude/plano-estadual-de-saude-2012-2015-sessp/pes_2012_2015.pdf
acesso em 08/09/2016

PILLER, R. V.B. **Epidemiologia da Tuberculose.** Pulmão RJ, v.2, n. 21, p 4- 9, 2012

PINHO, J. L. P., NOGUEIRA, P.A. **Tratamento supervisionado em tuberculose no município de Taboão da Serra, São Paulo 1998-1999.** BolPneumolSanit. v. 9, n. 1, p. 13-18, 2001.

PORTAL FIOCRUZ. Tuberculose. 2014

Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/avaliacao-dos-novos-casos-de-tuberculose-apontam-crescimento-da-epidemia-entre-indigenas>

Acesso em: 02 de Agosto de 2016.

PORTAL FIOCRUZ. **Tuberculose. Agência Fiocruz de Notícias. 2013**

Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/tuberculose>

acesso em 16/08/2016

PORTAL FIOCRUZ. **Tuberculose. Agência Fiocruz de Notícias. 2014**

Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/prevalencia-de-tb-em-prisoos-ainda-e-alta>

acesso em 02/08/2016

RAMIREZ, H. L. et al. **Impact of the Xpert(®) MTB/RIF molecular test on the late diagnosis of pulmonary tuberculosis.** The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 18(4):435-7, 2014

RUFFINO-NETO, A., WATANABE, A. **O perfil epidemiológico dos casos de tuberculose notificados em hospital terciário.** Ribeirão Preto - São Paulo Bol. Pneumol. Sanit. v.9 n.1 Rio de Janeiro jun. 2001

SANCHÉZ, A. LAROUZÉ, B. **Controle da tuberculose nas prisões, da pesquisa á ação: a experiência do tio de Janeiro, Brasil.** Ciências & Saúde Coletiva, v. 21, n. 7, p. 2071-2079, 2016

SIKHONDZE W, et al. **Countrywide roll-out of Xpert(®) MTB/RIF in Swaziland: the first three years of implementation.** 21;5(2):140-6. 2015

SILVA, Annalu Pinto. Tuberculose: médica explica os sintomas, o diagnóstico e como se prevenir. **Portal Fiocruz**, Rio de Janeiro, 26 de Junho de 2014.

Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/tuberculose-especialista-explica-os-sintomas-o-diagnostico-e-como-se-prevenir>

Acesso em: 31/07/2016

SILVA, D.A; YAMAMURA, M; FIGUEIREDO, R. M. **Tuberculose no grupo de vigilância Epidemiológica (GVE) XII - Araraquara.** Rev. CuidArte, Enferm. v.10, n. 1, p. 15-21, 2016

TRAJMAN, A. et al. **Análise de Custos de um teste de amplificação de ácido nucléico para diagnóstico da tuberculose pulmonary sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.** J. Bras. Pneumol. v. 41, n. 6, p. 536- 539, 2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Agência Universitária de Notícias.** Ciência e Tecnologia -[Faculdade de Medicina](#). Ano 49. Ed. 38, 2016

Disponível em : <http://www.usp.br/aun/exibir?id=7613>

Acesso em 28/09/2016

VIEIRA, A. A; RIBEIRO, S.A. **Adesão ao tratamento da tuberculose após a instituição da estratégia de tratamento supervisionado no município de**

Carapicuíba, Grande São Paulo. J BrasPneumol. v. 37, n. 2, p. 223-231, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2015**

Disponível em : <http://who.int/mediacentre/news/releases/2015/tuberculosis-mortality/en/>

Acesso em: 03 de agosto de 2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2016**

Disponível em : www.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1

Acesso em: 02 de agosto de 2016

Y. Ko. et al. **Accuracy of XpertW MTB/RIF assay compared with AdvanSure E TB/NTM real-time PCR using bronchoscopy specimens.** The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 20(1):115–120, 2016