

Atividades da Rede de Teste Rápido Molecular para Tuberculose no Estado de São Paulo

Activities of the Rapid Molecular Testing Network for Tuberculosis in the State of São Paulo

Divisão de Tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS), recomendou o uso do Xpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose, uma nova geração de diagnóstico molecular automatizado, entre especialistas também denominado Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), e em 2014 publicou Manual de implementação, com evidências científicas atualizadas e experiências operacionais que reforçam as recomendações do uso do teste para:

1. Diagnóstico de Tuberculose (TB) pulmonar utilizando amostras de escarro, bem como lavado gástrico e aspirado bronco-alveolar em:

- Adultos com suspeita de TB, recomendação condicionada a recursos (evidência científica de alta qualidade);
- Crianças com suspeita de TB, recomendação condicionada a recursos (evidência científica de baixa qualidade);
- Adultos com suspeita de TB multidroga-resistente (MDR-TB) ou HIV associada a TB, forte recomendação (evidência científica de alta qualidade) ou crianças (forte recomendação e baixa evidência).

2. Diagnóstico de TB extrapulmonar utilizando amostras de liquor para meningite (forte recomendação e baixa evidência), linfonodos e outros tecidos (recomendação condicionada a recursos e baixa evidência).

Até o momento, o uso do teste não está indicado para amostras de fezes, urina ou sangue pela falta de dados sobre a utilidade do método nesses casos.

O que é o TRM-TB

O TRM-TB é um teste automatizado, simples, rápido e de fácil execução nos laboratórios. O principal objetivo da introdução do novo teste é detectar, simultaneamente, o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina em aproximadamente duas horas, de forma a proporcionar em tempo ágil o diagnóstico.

O TRM-TB apresenta sensibilidade para diagnóstico em torno de 90%, maior que o da baciloscopia (60 a 80%) e especificidade de cerca de 99%. Para a detecção de resistência à rifampicina a sensibilidade é de 95% e a especificidade de 98%.

Outra vantagem é que os requisitos de biossegurança são os mesmos da baciloscopia.

A incorporação dessa nova tecnologia para o diagnóstico da TB no Sistema Único de Saúde

(SUS) foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e publicada no Diário Oficial da União em setembro de 2013.

Critérios nacionais de implantação

O Ministério da Saúde (MS) iniciou em 2013 discussões com vários estados da federação para implantação do TRM-TB, tendo estabelecido os seguintes critérios de distribuição:

- Capitais e demais municípios com mais de 130 casos novos registrados em 2012;
- Municípios sede de presídios com estrutura de laboratório e demanda significativa de baciloscopia;
- Municípios de fronteira e/ou com população indígena (> 50 casos novos notificados em 2011);
- Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) que tenham demanda significativa de baciloscopia.

O MS adquiriu 160 equipamentos de TRM-TB, de quatro módulos cada, sendo que 148 foram destinados a 125 laboratórios, de 92 municípios que compõem a Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB). Outros 12 equipamentos foram destinados para pesquisas em nove municípios. Todas as Unidades da Federação (UFs) estão inseridas nessa rede.

Critérios estaduais de implantação

A estratégia do Estado de São Paulo (ESP) foi distribuir os equipamentos pelas regiões de saúde, na rede estadual de laboratórios do Instituto Adolfo Lutz (IAL) e em municípios com mais de 130 casos novos

e/ou demanda significativa de baciloskopias, conforme o critério do MS. Apenas um laboratório do sistema prisional recebeu um equipamento.

Critérios para utilização do TRM-TB

Segundo recomendações da OMS e do MS, o TRM-TB deve ser utilizado para diagnóstico de todos os casos suspeitos de TB, preferencialmente população vivendo com HIV/AIDS (PVHA), população privada de liberdade (PPL) e para todos os retratamentos. Importante lembrar que para os retratamentos a baciloscopia deve ser realizada concomitantemente, uma vez que a simples detecção do MTB não significa doença em atividade, mas sim DNA detectado. Não há evidências de quanto tempo após o tratamento o DNA permanece ainda detectado.

As recomendações do MS de realização do TRM-TB e dos demais exames laboratoriais disponíveis para o diagnóstico da doença, estão contidas na Nota Informativa, nº 09/2014/CGPNCT/DEVEP/SVS/MS.

Por razões técnicas e operacionais, o ESP adotou condutas que diferem dessas recomendações:

1. Manter a coleta de duas amostras, e assim garantir a realização de todos os exames (baciloscopia quando necessário, cultura e Teste de Sensibilidade -TS).
2. Não iniciar o tratamento com esquema para MDR-TB, quando o TRM-TB detectar resistência à rifampicina, em razão da baixa prevalência de resistência no ESP. Os casos que apresentarem resistência à rifampicina pelo TRM-TB deverão ser discutidos com a equipe do Centro de

Vigilância Epidemiológica – Divisão de Tuberculose (CVE/TB). O esquema de tratamento será individualizado de acordo com critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos de cada caso, aguardando o resultado do TS. Quando o resultado do TS no meio líquido for sensível a isoniazida e rifampicina, a orientação no ESP é manter o esquema iniciado e rediscutir o caso. Essa decisão baseia-se no fato que as evidências científicas até o momento não indicam quais dos métodos (fenotípico ou genotípico) identificam melhor a resistência.

Sistema de informação

Com a implantação da RTR-TB, houve a necessidade do monitoramento da realização dos referidos testes. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) elaborou um formulário *online*, a ser preenchido mensalmente pelos laboratórios da rede, mesmo aqueles que já utilizam o sistema informatizado Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Esse monitoramento em âmbito nacional não prevê o acompanhamento nominal dos pacientes. Assim, o ESP disponibilizou na página do IAL um sistema controlado por senha, no qual todos os laboratórios informam com dados de identificação, semanalmente, todos os casos detectados, incluindo os RIF resistentes. Apesar desses sistemas disponíveis, a informação do resultado do exame para o usuário local e para a vigilância e monitoramento dos casos ainda é obstáculo para o sucesso da implantação da RTR-TB.

Dos 36 laboratórios que receberam os equipamentos, apenas os de Guarulhos, Itapeverica da Serra, Santo André, Corevali

e os IAL possuem um sistema que permite o monitoramento online em todos os níveis. Os 7 laboratórios do Município de São Paulo, bem como São Bernardo e Barueri utilizam um sistema informatizado, que permite interação com o nível local on line, mas não com os níveis estaduais. Nos restantes, o sistema é manual.

Indicadores analisados no Informe técnico da RTR-TB no ESP

Produção do TRM-TB

- Número de municípios que reportaram dados da produção do TRM;
- Número de TRM-TB realizados para casos novos e de retratamento da tuberculose;
- Percentual de exames realizados em relação ao número de exames estimados por equipamento de quatro módulos no período – rendimento.

Vigilância Epidemiológica

- Percentual de resultado MTB detectado entre o total de TRM-TB realizado (casos novos e de retratamento);

Confirmação bacteriológica dos casos, segundo forma clínica após a implantação do TRM-TB;

- Percentual de resultados de casos resistentes à rifampicina entre o total de MTB positivo;
- Avaliação dos casos com resistência à rifampicina.

A implantação dos equipamentos foi realizada por etapas.

No final de 2013 e início de 2014, uma equipe de monitores do ESP foi treinada por técnicos da Cepheid (laboratório produtor do TRM-TB) e MS. Em seguida, dois técnicos de cada laboratório que receberam o equipamento foram capacitados pelos monitores. O primeiro equipamento foi instalado em 2014 no laboratório municipal de Guarulhos e os exames iniciados em março do mesmo ano. Em junho desse mesmo ano, o equipamento foi instalado no laboratório municipal de Santos e os demais entregues em outubro gradativamente instalados. Dessa forma, o ESP em 2014, implantou o TRM-TB inicialmente em 31 laboratórios. Em 2015, foram instalados os restantes num total de 36 laboratórios com 47 equipamentos.

Atualmente os 47 equipamentos de quatro módulos estão distribuídos em 21 municípios, conforme descrito na Tabela 1.

Em 2014, os 31 laboratórios realizaram cerca de 30.000 testes, com 6,7% de *MTB* detectado, e em 2015, de janeiro a dezembro, foram 138.596 TRMs, com 7,2% de detecção em 36 laboratórios, conforme descrito na tabela 2. Embora a classificação do tipo de caso não seja muito precisa (informação obtida da solicitação de exame), pode ser observada a diferença de detecção entre casos novos e retratamentos.

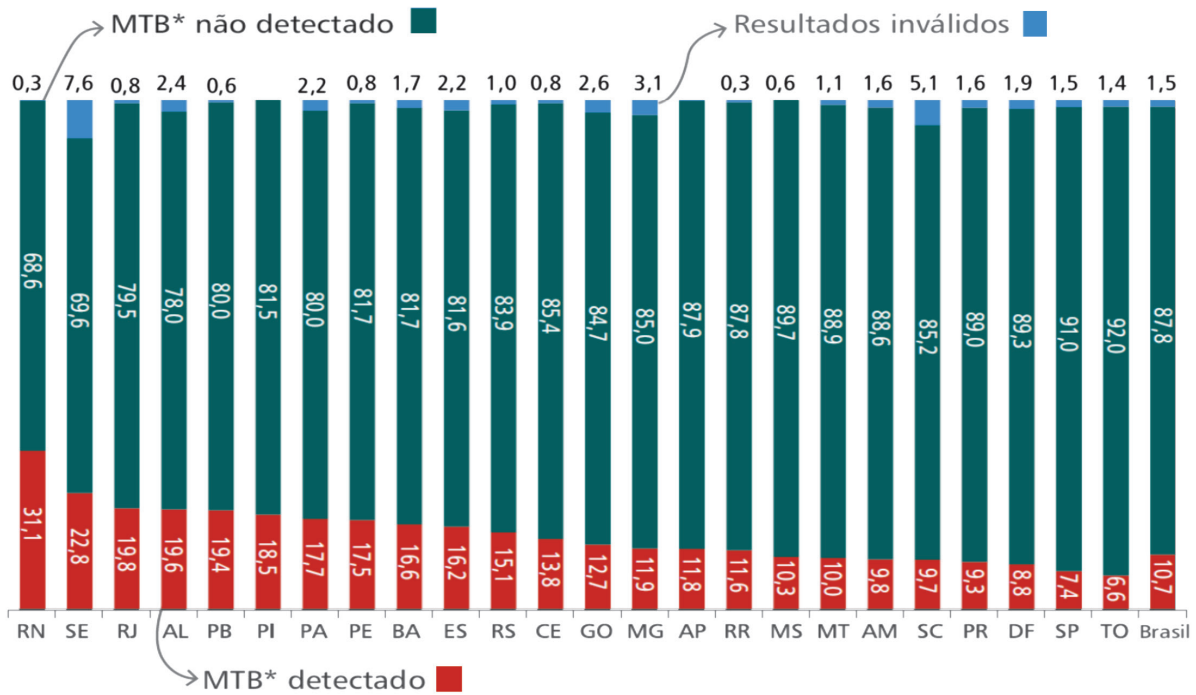
Tabela 1. Número de equipamentos de TRM-TB por município. Estado de São Paulo, 2015

Municípios com equipamentos de TRM-TB		Nº Equipamentos
1	São Paulo	19
2	Araçatuba	1
3	Barueri	1
4	Bauru	1
5	Bragança Paulista	1
6	Campinas	3
7	Carapicuíba	1
8	Guarulhos	2
9	Itapecerica da Serra	1
10	Jundiaí	1
11	Marília	1
12	Presidente Prudente	1
13	Ribeirão Preto	2
14	Santo André	2
15	Santos	3
16	São Bernardo do Campo	1
17	São José do Rio Preto	1
18	Sorocaba	2
19	Taubaté	1
20	Tremembé	1
21	Franco da Rocha	1
Total		47

A porcentagem de detecção de *MTB* de cerca de 7%, comparado com outros estados, é aparentemente baixa, isso pode ser explicado pelo maior número de sintomáticos respiratórios (SR) examinados no ESP. Quanto maior o número de SR examinados abrangendo a população em geral, menor será o número de casos de tuberculose detectados. Nas Figuras 1 e 2 os resultados podem ser comparados com outros estados.

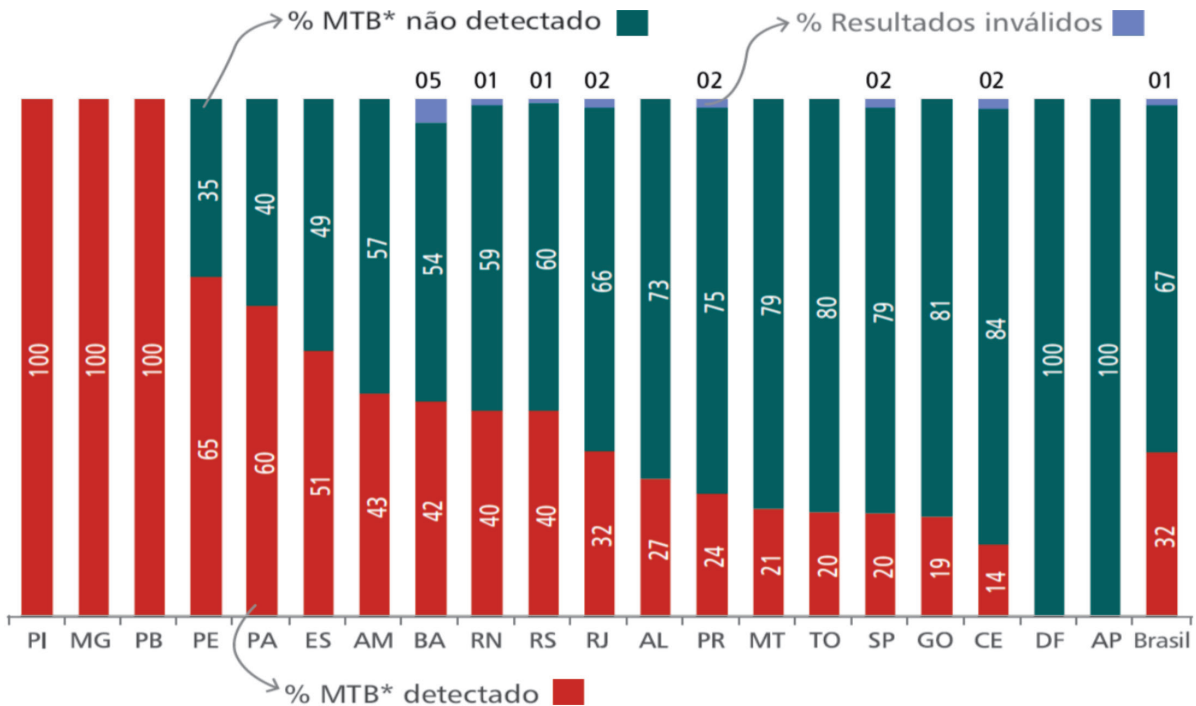
Tabela 2. TRM realizados em amostras no ESP segundo tipo de caso e resultado, 2014 e 2015

Testes	2014				2015							
	Novos	%	Retrata	%	Total	%	Novos	%	Retrata	%	Total	%
Total TRM	29.177		343		29.520		136.687		1.909		138.596	
MTB detectado	1.871	6,4	75	21,8	1.946	6,7	9.592	7,0	396	20,7	9.988	7,2
Rifampicina resistente	41	2,2	11	14,7	52	2,7	366	3,8	24	6,1	390	3,9



*Mycobacterium tuberculosis
 Fonte: Rede de Teste Rápido para tuberculose

Figura 1. Teste Rápido Molecular para Tuberculose realizado para casos novos e retratamentos segundo resultado em porcentagens. Brasil, Junho de 2014 a maio de 2015



*Mycobacterium tuberculosis
 Fonte: Rede de Teste Rápido para tuberculose

Figura 2. Resultado do Teste Rápido Molecular para Tuberculose entre os casos suspeitos de retratamento, segundo unidade federada de realização de exame. Brasil, Junho de 2014 a maio de 2015

Comparando a confirmação bacteriológica de 2014 e 2015, verifica-se que houve um aumento de 81,9% para 83,4% para casos pulmonares, e a de extrapulmonares aumentou de 17,8 % para 20,9% (Tabela 3).

Na tabela 4, pode-se observar que em 2014, entre os casos pulmonares confirmados, 6,9% tiveram TRM-TB realizado e, em 2015, 35,9%, sendo para os extrapulmonares 2,2% e 13,8% nos mesmos anos, respectivamente. Esses dados podem indicar que o TRM teve um papel crescente na confirmação bacteriológica de casos de tuberculose.

Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) defina como padrão a realização de 12 exames por dia, no estado de São Paulo considerou-se que os laboratórios têm condições de realizar 14 a 15 exames/dia, com média de 22 dias úteis por mês, portanto estimando o

rendimento mensal por equipamento de 320 exames/mês.

Com essa prerrogativa, a análise da produção de exames mostra que os laboratórios que mais utilizam os equipamentos são os laboratórios municipais da Capital e Guarulhos, muitos deles com mais de 100% de rendimento, apontando para a necessidade de mais equipamentos (Quadro 1)

Os laboratórios com menor rendimento têm sido estimulados a melhorar seu desempenho.

Em 2014, 28 casos foram monitorados como resistentes à rifampicina pelo TRM-TB de um total de 52 amostras, sendo que 21,4% tinham TS no meio líquido (fenotípico) com resultado de rifampicina resistente e 42,9% rifampicina sensível (Tabela 5). Em 2015, esse quadro foi semelhante, 27,9% tinham resultado de TS resistente e 39,9% sensível.

Tabela 3. Confirmação bacteriológica dos casos de tuberculose segundo forma clínica, Estado de São Paulo, 2014 e 2015

	2014		2015	
	Casos	%	Casos	%
Confirmados pulmonares	13.639	81,9	14.567	83,4
Total de casos pulmonares	16.663	100	17.475	100
Confirmados extrapulmonares	508	17,8	580	20,9
Total de casos extrapulmonares	2.854	100	2.772	100
Total de confirmados	14.147	72,5	15.147	74,8
Total de casos	19.517	100	20.247	100

Fonte: TBWEB

Tabela 4. Confirmação bacteriológica incluindo TRM-TB, dos casos de tuberculose segundo forma clínica, ESP, 2014 e 2015

Confirmados	2014		2015	
	Casos	%	Casos	%
pulmonares com TRM	941	6,9	5.225	35,9
pulmonares	13.639		14.567	
extrapulmonares com TRM	11	2,2	80	13,8
extrapulmonares	508		580	

Fonte: TBWEB

Quadro 1. TRM realizados nos anos de 2014 e 2015, segundo laboratórios, com respectivos rendimentos. Estado de São Paulo

Laboratórios		2014			2015		
		TRM	Padrão*	Rend.	TRM	Padrão*	Rend.
Lab. Estaduais em SP/ Capital	Instituto Clemente Ferreira	367	1.280	28.7	1.942	3.840	50.6
	Santa Casa	241	960	25.1	1.605	3.840	41.8
	Emílio Ribas	121	960	12.6	1.068	3.840	27.8
	Unifesp	-	-	-	917	3.840	23.9
	CRT-Aids	37	1.280	2.9	711	3.840	18.5
	Total	766	4.480	17.1	6.243	19.200	32.5
Lab. Municipais de SP/ Capital	Santo Amaro	3.963	2.880	137.6	21.954	11.520	190.6
	S. Miguel	3.529	2.880	122.5	15.810	11.520	137.2
	N.Sra do Ó	672	1.920	35.0	10.111	7.680	131.7
	Lapa	1.946	1.920	101.4	9.537	7.680	124.2
	Sudeste	1.664	1.920	86.7	7.942	7.680	103.4
	Penha	597	960	62.2	2.568	3.840	66.9
	SAE Líder	237	960	24.7	997	3840	26.0
	Total	1.2608	13.440	93.8	68.919	53.760	128.2
Lab. Área Metropolitana	Guarulhos	5.672	5.120	110.8	8.255	7.680	107.5
	S.B. Campo	816	960	85.0	3.052	3.840	79.5
	I. da Serra	766	960	79.8	2.850	3.840	74.2
	Santo André	357	960	37.2	1.713	3.840	44.6
	Barueri	-	-	-	1.527	3.840	39.8
	Carapicuíba	102	960	10.6	1.174	3.840	30.6
	F. da Rocha	-	-	-	967	2.880	33.6
	Total	7713	8960	86.1	19.538	29.760	65.7
Lab. Interior de São Paulo	Mun.Santos	1652	2240	73.8	3.309	3.840	86.2
	HC R. Preto	-	-	-	1.842	2.880	64.0
	Mun. R. Preto	433	960	45.1	2.397	3.840	62.4
	Mun. Campinas	943	2.560	36.8	4.734	7.680	61.6
	Mun. Jundiaí	48	960	5.0	1.465	3.840	38.2
	Corevali	-	-	-	916	2.880	31.8
	Bragança Paulista	769	1280	60.1	2.597	3.840	67.6
	Total	3.845	8.000	48.1	17.260	28.800	59.9
IAL	CRL - Bauru	48	960	5.0	3.748	3.840	97.6
	CRL - P.Prudente	828	960	86.3	3.434	3.840	89.4
	CRL - Campinas	496	960	51.7	2.639	3.840	68.7
	CRL - Marília	283	1.280	22.1	2.555	3.840	66.5
	CRL - Santos	502	1.920	26.1	4.649	7.680	60.5
	CRL - Sorocaba	1.120	2.560	43.8	4.491	3.840	117.0
	CLR - Araçatuba	520	960	54.2	2.029	3.840	52.8
	CRL - Santo André	484	1.280	37.8	1.081	3.840	28.2
	CRL - Taubaté	187	1280	14.6	1584	3.840	41.3
	CRL - S.J.R. Preto	120	960	12.5	426	3.840	11.1
	Total	4.588	13120	35.0	26.636	42.240	63.1
Estado	29.520	48.000	61.5	138.596	173.760	79.8	

* Padrão: estimado 320 exames/mês por aparelho por número de meses trabalhados no ano
Rend.= rendimento (%)

Tabela 5. N° de amostras e casos com resultados de TRM-TB com rifampicina resistente segundo resultado de teste de sensibilidade no meio líquido, ESP, 2014 e 2015

Tabela 5. Casos de Tuberculose com resultados de TRM-TB rifampicina resistente, segundo resultado de Teste de sensibilidade no meio líquido, ESP, 2014 e 2015

Casos com resultado rifampicina resistente no TRM	N°	%	N°	%
TS líquido rifampicina sensível	12	42,9	67	40
TS líquido rifampicina resistente	6	21,4	47	27,9
Sem TS	10	35,7	54	32,1
Total de casos	28	100	168	100
Total de amostras com resultado rifampicina resistente no TRM	52		390	

Embora a recomendação fosse de realizar cultura e teste de sensibilidade no meio líquido para todos, isto não foi possível. Assim, em 2014, 35,7% dos casos não foram monitorados com realização do teste de sensibilidade e, em 2015, 32,1%, ou porque a cultura foi negativa ou por outros motivos operacionais. A hipótese aventada é que a prevalência de resistência a rifampicina seja mais baixa no ESP. Dessa forma, é de primordial importância uma investigação mais aprofundada (sequenciamento genético) das mutações relacionadas com a resistência dos casos que apresentaram resultados discordantes entre os métodos genotípicos e fenotípicos e seu possível envolvimento com a resposta clínica ao tratamento.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O método Xpert®MTB/Rif representa mais do que uma nova técnica diagnóstica, “Ele agrega ao imaginário coletivo (de gestores, profissionais de saúde, de laboratório e usuários) a sensação de que progresso está sendo feito. Daí a necessidade de não frustrar as expectativas de implantação e garantir um

desdobramento satisfatório das ações” (Santos Filho e Sanchez 2014).

Até o momento, não foi possível avaliar se houve impacto do TRM-TB na redução do período entre o diagnóstico e o início de tratamento da tuberculose.

Idealmente, um sistema de informação laboratorial na plataforma web, com acesso aos resultados de exames em todos os níveis do sistema de saúde, possibilitando monitoramento dos casos, apoiaria o real impacto do uso do método. Nessa impossibilidade, ferramentas adicionais são necessárias e recomenda-se aos municípios:

- monitoramento sistemático dos casos detectados de MTB pelo TRM;
- acompanhamento com listagens nominais e variáveis específicas, junto aos laboratórios, dos casos identificados com resistência à rifampicina;
- avaliação clínica e baciloscopia nas situações de retratamentos de MTB detectados.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa nº 9 de 2014. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose. [aprovada em 18 dez 2014]
 2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ofício Circular nº 13 de 2014. Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB).
 3. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Rede de teste rápido molecular para tuberculose: seis meses de implantação. Abr 2015 p. 27.
 4. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Ofício Circular nº 5 de 2015. Procedimento Operacional Padrão TRM-TB.
 5. Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. infect. dis. [internet]. 2010 [acesso em 19 abr 2016];51(1):6-14. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/51/1/6>
 6. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 p. 64.
 7. Santos Filho ET, Sanchez MN. A implementação do teste molecular para diagnóstico da tuberculose pulmonar no Brasil: um estudo de caso. Fundação Ataulpho de Paiva; 2014.
 8. World Health Organization. Xpert mtb/rif implementation manual: technical and operational “how-to.” Geneva: World Health Organization; 2014.
-
-

Correspondência/correspondence to:
dvtbc@saude.sp.gov.br