



**CAPACITAÇÃO
REFERÊNCIAS SECUNDÁRIAS
TB | SES-RJ**

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO



Avaliação de Caso com Evolução Desfavorável

Fernanda Mello

MD PhD

Pacientes com evolução insatisfatória (não melhora clínica e/ou persistência de baciloscopia associada ou não, com aspecto radiológico evidenciando atividade de doença) devem ser encaminhados para uma referência de tuberculose para avaliação.

Adesão
Comorbidades





Quando a **baciloscopia for positiva ao final do segundo mês do tratamento**, deve-se solicitar cultura para micobactéria com teste de sensibilidade, prolongando a fase de ataque (RHZE) por mais 30 dias, e reavaliar o esquema de tratamento com o resultado do TS).

Testes fenotípicos e genotípicos para detecção de resistência apresentam tempos diferentes para resultado final

Conceito de falência - persistência da baciloscopia de escarro positiva ao final do tratamento; doentes que no início do tratamento apresentavam baciloscopia fortemente positiva (++ ou + + +) e mantiveram essa situação até o 4º mês; baciloscopia positiva inicial seguida de negatificação e de novos resultados positivos por 2 meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento.

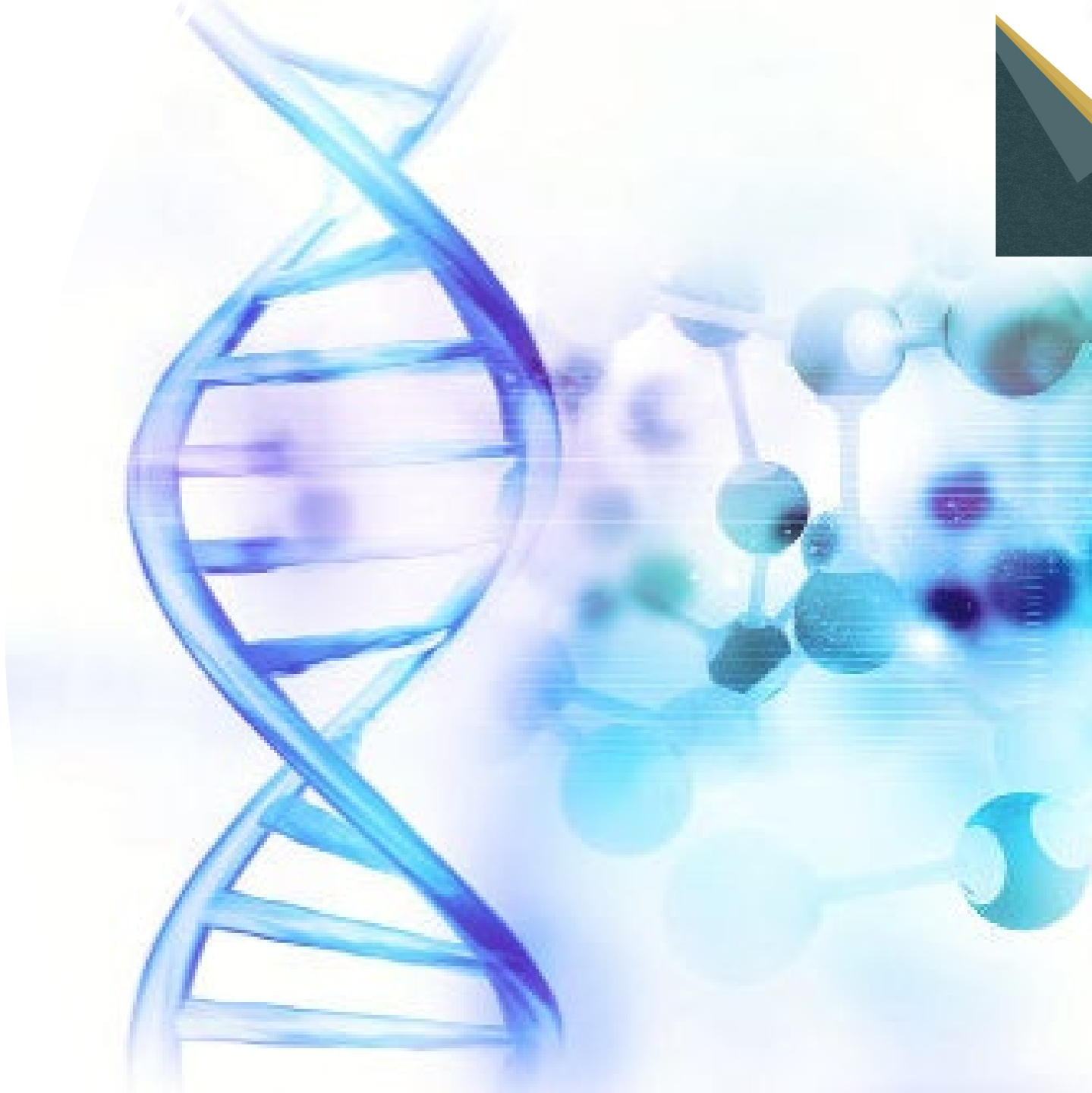


Testes Genotípicos

- **Avaliação de resistência**

Quando?

Quais?



TRM TB - Xpert ULTRA

Inferir resistência à Rifampicina

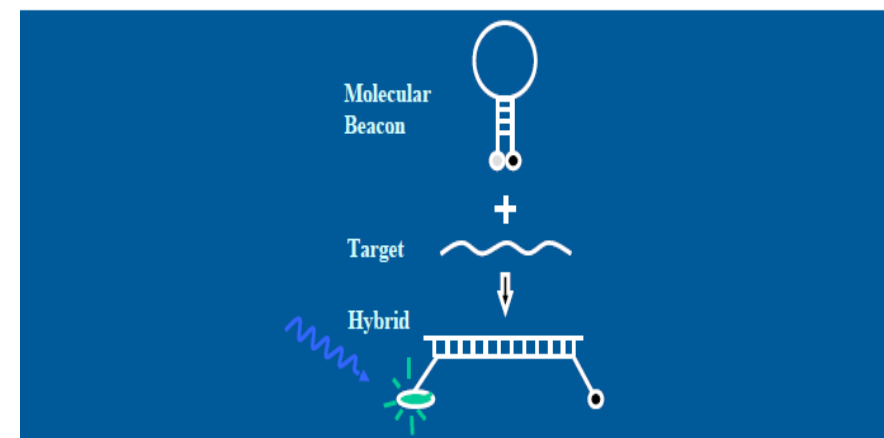
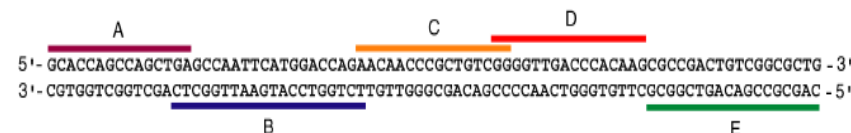
Recomendado como teste de triagem em sintomático respiratório

Deteção de resistência primária – duas amostras

Não é recomendado para acompanhamento de caso

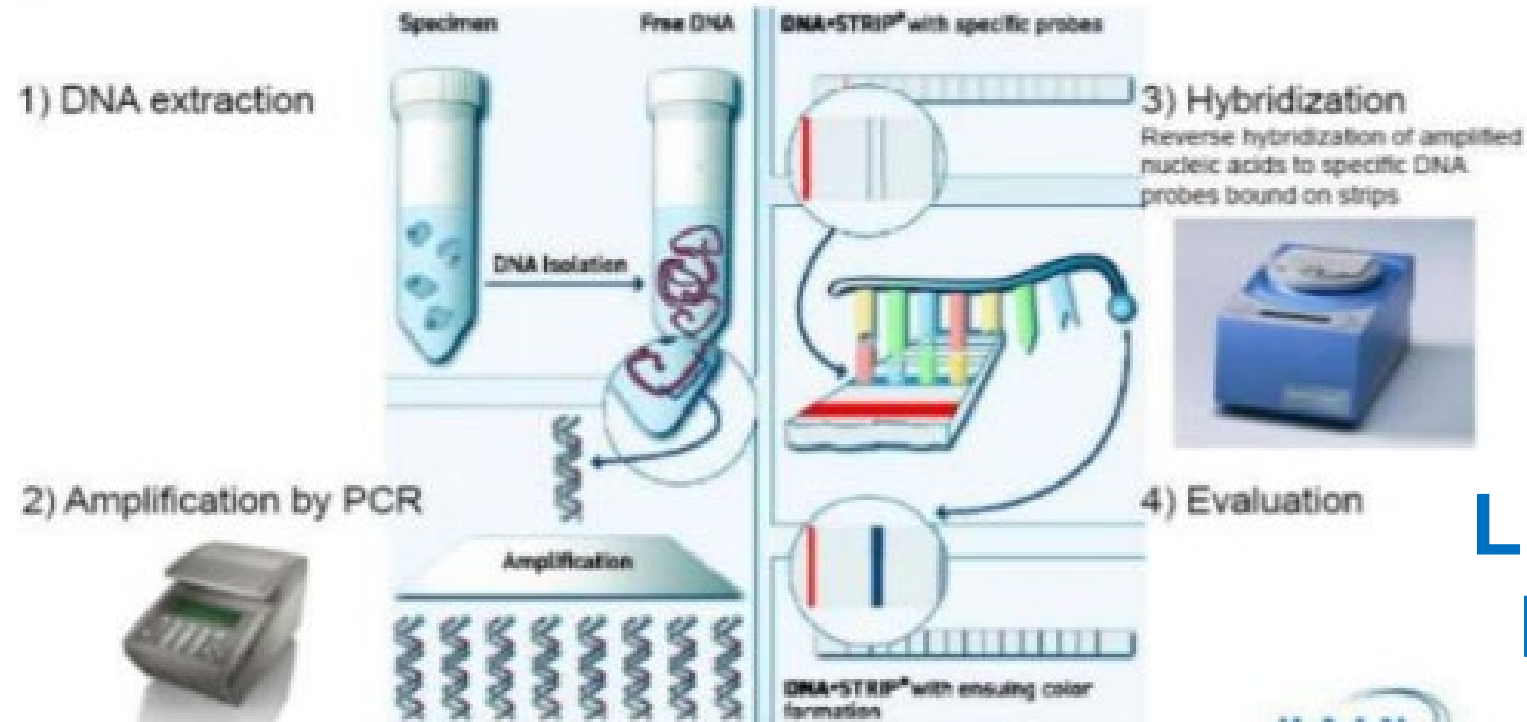
Mas é recomendado na evolução desfavorável para avaliação de resistência – uma amostra

rpoB Molecular Beacon Assay



Teste Molecular em Fita (LPA)

GenoType® MTBDRplus test procedure



**LPA 1ª e 2ª Linha
FITA HAIN**



Teste Molecular LPA

Entretanto, as populações a seguir listadas devem ser priorizadas, uma vez que são diretamente beneficiadas por esse diagnóstico rápido da resistência antimicrobiana:

- 1) pessoas com resistência à rifampicina detectada no TRM-TB;
- 2) pessoas em retratamento de TB;
- 3) pessoas com sinais e sintomas de TB e histórico de contato com pessoa(s) com TB DR;
- 4) pessoas com baciloscopia positiva no 2º mês de acompanhamento de tratamento;
- 5) pessoas que apresentam falência ao tratamento com esquema básico;
- 6) pessoas com suspeita de resistência, em qualquer momento do tratamento.

Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay* – LPA) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Teste Molecular LPA

2.3 Amostras biológicas para o diagnóstico de resistência no LPA

O LPA pode ser realizado a partir de amostra de escarro, no intuito de oportunizar o tempo para a liberação do resultado laboratorial. Para a realização do exame diretamente sobre a amostra de escarro, é necessário ter um resultado prévio **positivo** de:

- 1) TRM-TB com resultado “MTB Detectado”, exceto para aqueles que indicam “*very low*”; ou “**traços**”; ou
- 2) baciloscopia **positiva, com no mínimo 1+**.

Importante destacar que a amostra precisa ser encaminhada ao laboratório executor em até quatro dias após a coleta.

Já no caso de outras amostras pulmonares ou extrapulmonares, devido à escassez de dados referentes à acurácia do teste, a **indicação é realizar o LPA somente a partir do isolado de cultura.**

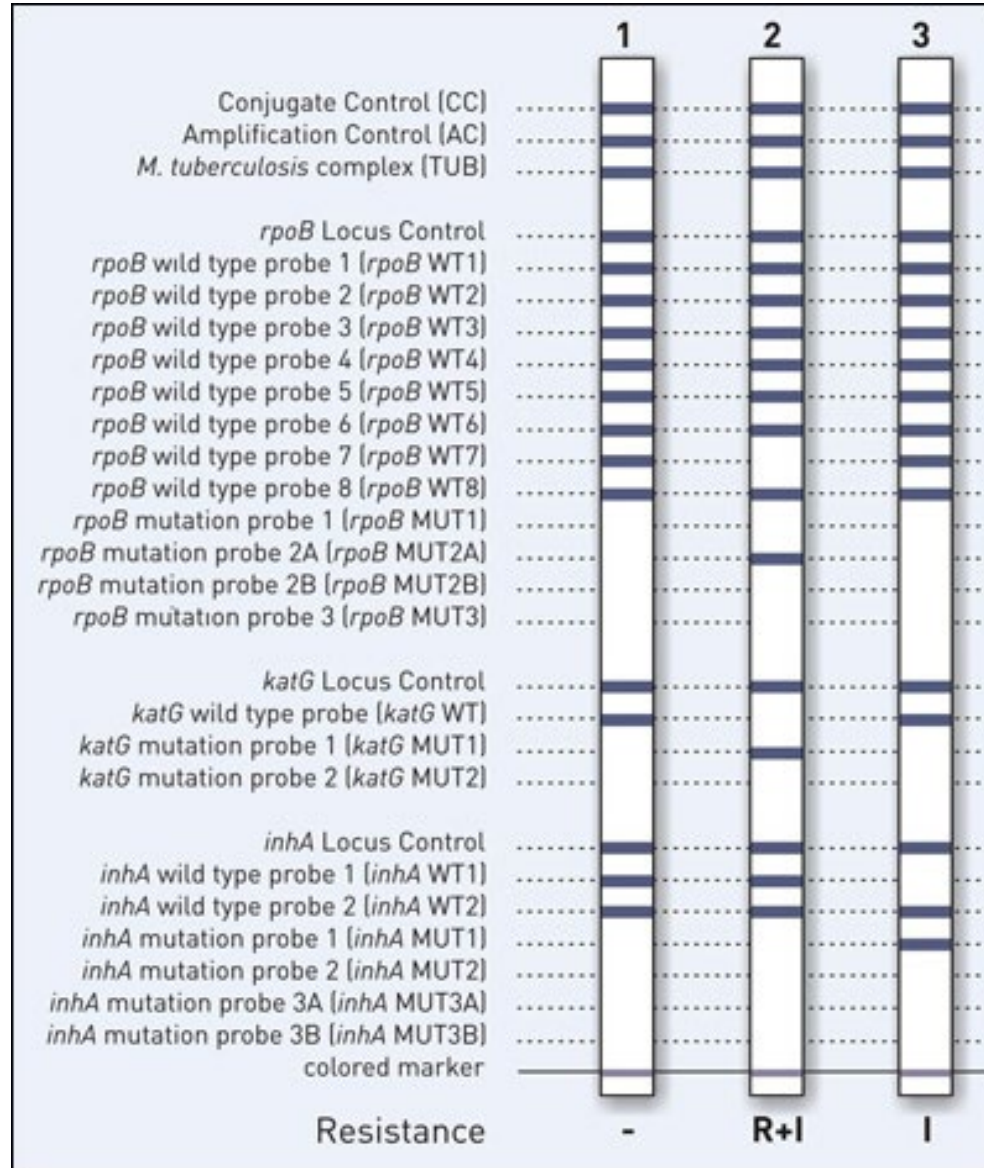
Teste Molecular LPA

2.4 Resultados obtidos no LPA

De forma geral, há quatro possíveis resultados no LPA:

- 1) **Mutação detectada:** presença de ligação com uma ou mais sondas referentes às mutações mais comumente associadas aos casos de resistência e que são detectadas pelo teste.
- 2) **Mutação não detectada:** ausência de ligação com as sondas das mutações mais comumente associadas aos casos de resistência detectadas pelo teste e presença de ligação com as sondas da cepa selvagem.
- 3) **Mutação inferida:** ausência de ligação com as sondas das mutações associadas à resistência e, também, ausência de ligação com as sondas da cepa selvagem. Infere-se que há alguma mutação, mas esta não é definida pelo teste.
- 4) **Mutação indeterminada:** devido à ausência de algumas bandas específicas, avaliadas pelo laboratório, o resultado se torna inválido/indeterminado.

LPA 1ª Linha



Rifampicina

rpoB

Isoniazida

kat G

inhA

Utilidade Clínica LPA 1ª Linha

Quadro 1 Resultados e interpretações dos laudos referentes ao teste de hibridização com sonda em linha (LPA) de 1ª linha

RESULTADO	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Mutação NÃO detectada	→ Resistência não detectada; → A isoniazida e rifampicina são eficazes.	Iniciar esquema básico de tratamento. Em caso de forte suspeita de TB DR, recomenda-se avaliar clinicamente o caso e considerar o TS fenotípico para isoniazida, para exclusão de resistências em outros genes não abarcados pelo teste.
Mutação indeterminada	→ Resultado inconclusivo.	Recomenda-se realizar TS fenotípico.
Mutação detectada no gene <i>inhA</i>	→ Resistência de baixo nível à isoniazida detectada. A isoniazida pode ser eficaz em altas doses; → Resistência à etionamida detectada. A etionamida não é eficaz.	Iniciar esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS de 2ª linha.
Mutação inferida no gene <i>inhA</i>	→ Resistência de baixo nível à isoniazida inferida. A isoniazida pode ser eficaz em altas doses; → Resistência à etionamida inferida. A etionamida provavelmente não é eficaz.	Avaliar o esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS fenotípico de isoniazida e TS de 2ª linha.

Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay* – LPA) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Utilidade Clínica LPA 1ª Linha

CONCLUSÃO

RESULTADO	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Mutação detectada no gene <i>katG</i>	→ Resistência à isoniazida detectada; → A isoniazida não é eficaz, mesmo em doses altas.	Avaliar esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS de 2ª linha ^a .
Mutação inferida no gene <i>katG</i>	→ Resistência à isoniazida inferida; → A isoniazida não é eficaz, mesmo em doses altas.	Avaliar esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS de 2ª linha ^a .
Mutação detectada no gene <i>rpoB</i>	→ Resistência à rifampicina detectada; → A rifampicina não é eficaz.	Avaliar esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS de 2ª linha ^a .
Mutação inferida no gene <i>rpoB</i>	→ Resistência à rifampicina inferida; → A rifampicina não é eficaz.	Avaliar esquema para TB DR conforme perfil de resistência. Recomenda-se encaminhar para TS de 2ª linha ^a .

Fonte: adaptado de Global Laboratory Initiative, 2022¹.

Legenda: TB – tuberculose; TS – teste de sensibilidade; TB DR – tuberculose drogarresistente.

^a Encaminhar para o TS de 2ª linha, incluindo novas drogas.

Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay* – LPA) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Teste Molecular LPA

Genotype MTBDRsl LPA 2ª Linha

1. Fluoroquinolonas

2. Injetáveis de segunda linha

Prioridade



Indicações : casos RR e MDR

Utilidade Clínica LPA 2ª LINHA

Quadro 2 Resultados e interpretações dos laudos referentes ao teste de hibridização com sonda em linha (LPA) de 2ª linha

RESULTADO	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Mutação NÃO detectada	→ Resistência não detectada; → O moxifloxacino, o levofloxacino e a amicacina são eficazes.	Avaliar a manutenção do esquema em uso, conforme os resultados dos testes realizados.
Mutação indeterminada	→ Resultado inconclusivo.	Recomenda-se realizar TS fenotípico de 2ª linha.
Mutação detectada no gene <i>gyrA</i> (1) ^a	→ Resistência ao levofloxacino detectada. O levofloxacino não é eficaz; → Resistência de baixo nível ao moxifloxacino detectada. O moxifloxacino pode ser eficaz em altas doses ^b .	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR e realizar TS fenotípico ^c .
Mutação detectada no gene <i>gyrA</i> (2) ^d	→ Resistência ao levofloxacino e ao moxifloxacino detectada. O levofloxacino e o moxifloxacino não são eficazes.	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR ^c .
Mutação inferida no gene <i>gyrA</i>	→ Resistência ao levofloxacino inferida. O levofloxacino não é eficaz; → Resistência de baixo nível ao moxifloxacino inferida. O moxifloxacino pode ser eficaz em altas doses ^b .	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR e realizar TS fenotípico.

Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay* – LPA) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Utilidade Clínica – LPA 2ª Linha

RESULTADO	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Mutação detectada no gene <i>gyrB</i>	→ Resistência ao levofloxacino detectada. O levofloxacino não é eficaz; → Resistência de baixo nível ao moxifloxacino detectada. O moxifloxacino pode ser eficaz em altas doses ^b .	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR e realizar TS fenotípico ^c .
Mutação inferida no gene <i>gyrB</i>	→ Resistência ao levofloxacino inferida. O levofloxacino provavelmente não é eficaz. → Resistência de baixo nível ao moxifloxacino inferida. O moxifloxacino pode ser eficaz em altas doses ^b .	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR e realizar TS fenotípico.
Mutação detectada no gene <i>rrs</i>	→ Resistência à amicacina detectada. A amicacina não é eficaz.	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR.
Mutação inferida no gene <i>rrs</i>	→ Resistência à amicacina inferida. A amicacina pode não ser eficaz.	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR e realizar TS fenotípico.
Mutação detectada no gene <i>eis</i>	→ Resistência à amicacina detectada. A amicacina não é eficaz.	Recomenda-se reavaliar o tratamento para TB DR.
Mutação inferida no gene <i>eis</i>	→ A amicacina é eficaz (a mutação inferida no gene <i>eis</i> não influencia na ação da amicacina).	Avaliar a manutenção do esquema em uso, conforme os resultados dos testes realizados.

Fonte: adaptado de Global Laboratory Initiative, 2022¹.

Legenda: TB – tuberculose; TS – teste de sensibilidade; TB DR – tuberculose drogarresistente.

^a *gyrA* (1) – quando houver mutação detectada em sondas que conferem resistência de baixo nível para moxifloxacino (MUT1; MUT2 e MUT3A).

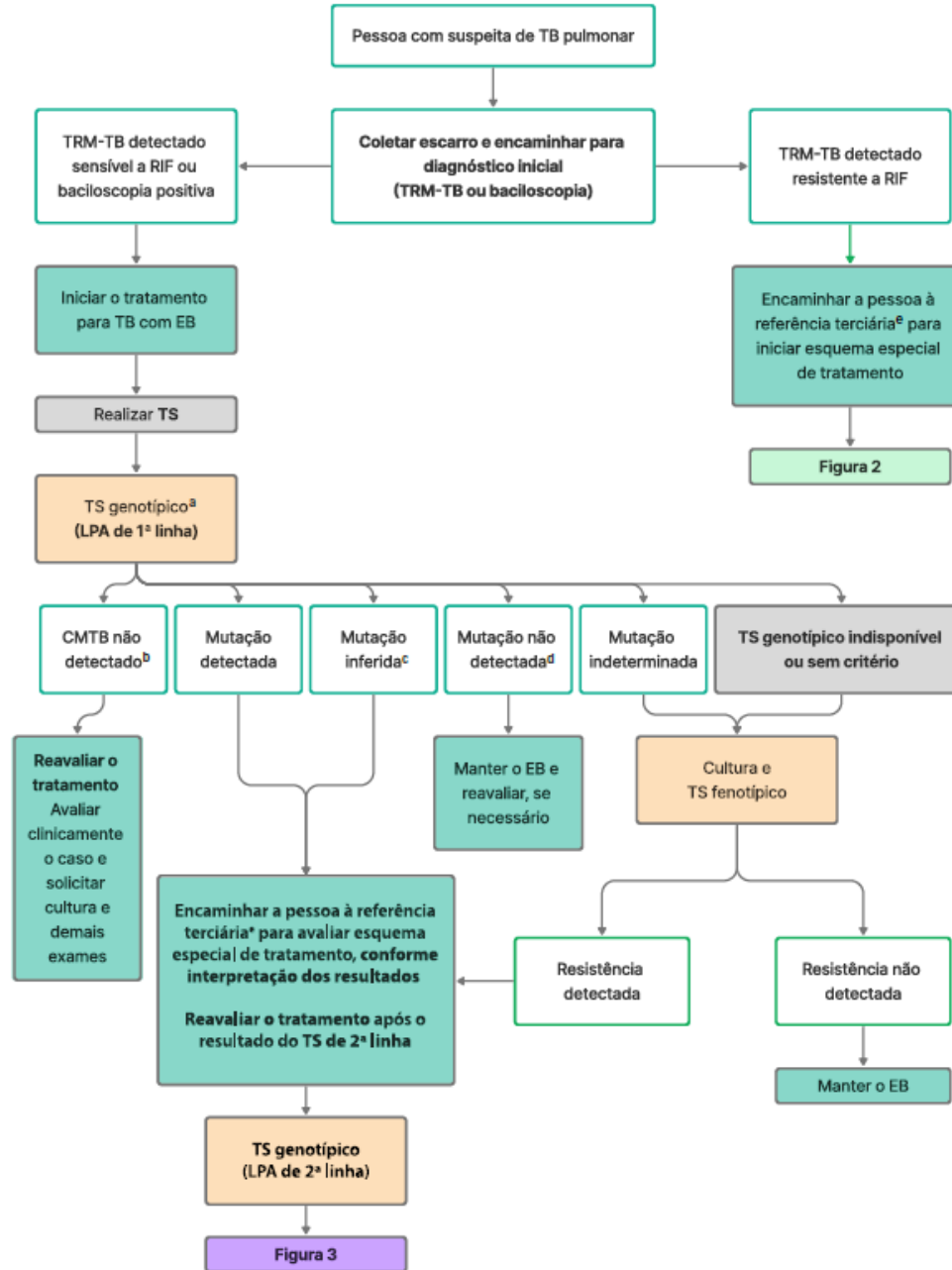
^b Altas doses de moxifloxacino – 800mg por dia.

^c Encaminhar para o TS de 2ª linha, incluindo novas drogas.

^d *gyrA* (2) – quando houver mutação detectada em sondas que conferem resistência de alto nível para moxifloxacino (MUT3B; MUT3C e MUT3D).

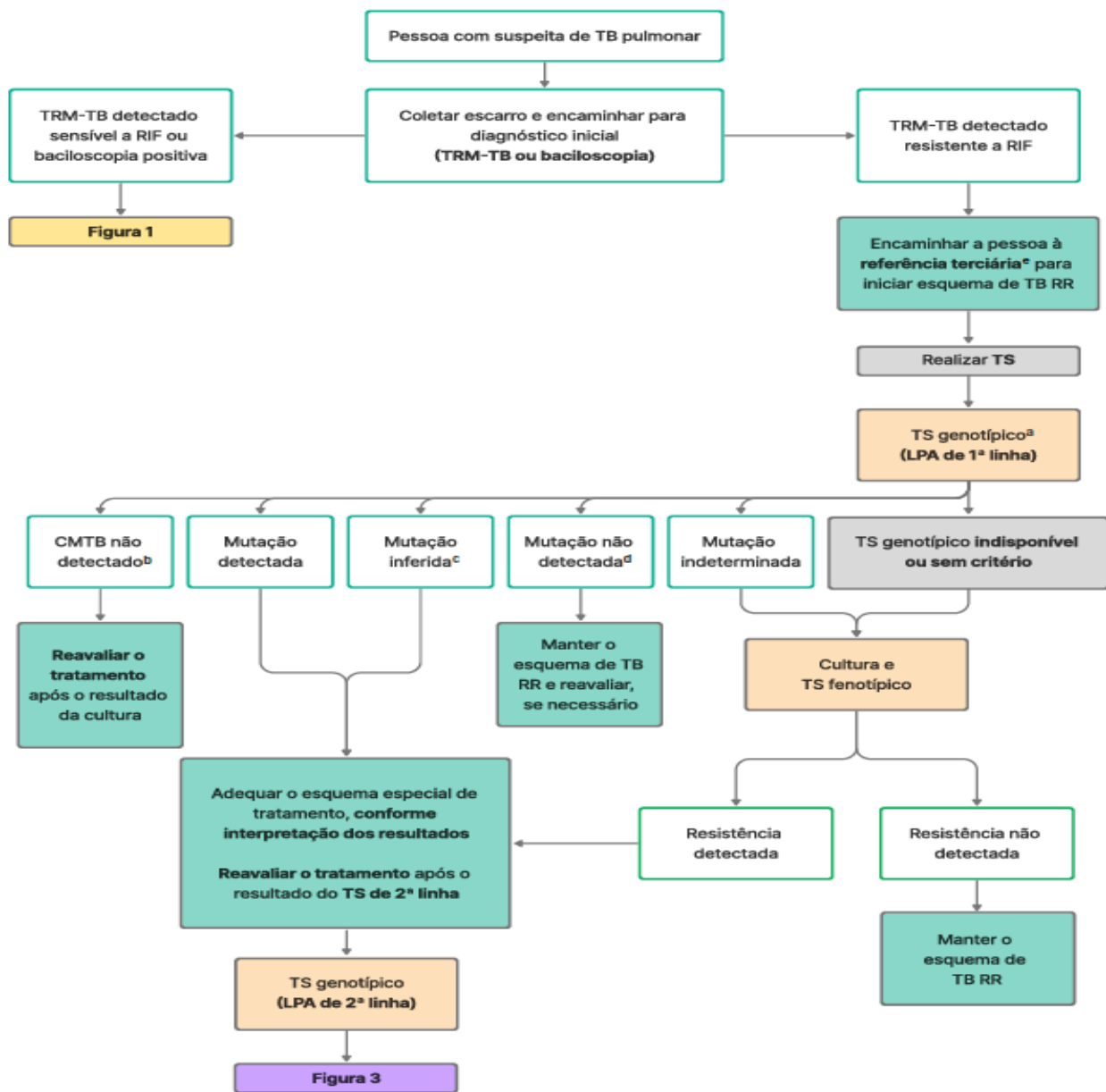
Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay* – LPA) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Figura 1 Fluxograma de uso do teste de hibridização de sonda em linha (LPA) em amostras de pessoas com suspeita de tuberculose pulmonar com resultado no TRM-TB “MTB Detectado” e sem resistência à rifampicina ou com resultado positivo na baciloscopia



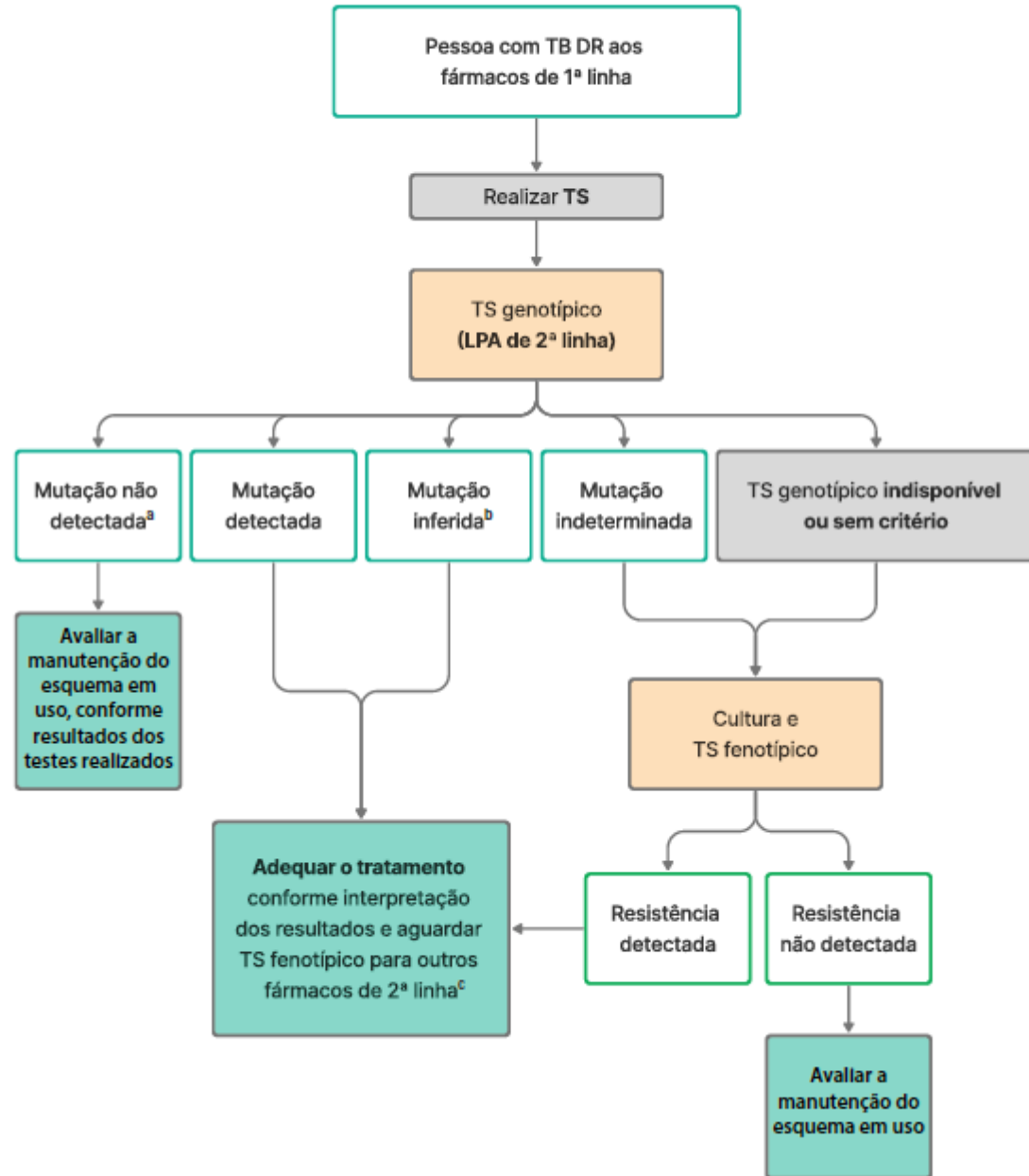
Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay – LPA*) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Figura 2 Fluxograma de uso do teste de hibridização de sonda em linha (LPA) em amostras de pessoas com suspeita de tuberculose pulmonar com resultado no TRM-TB "MTB Detectado" e com resistência à rifampicina



Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay – LPA*) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Figura 3 Fluxograma de uso do teste de hibridização de sonda em linha (LPA) em amostras de pessoas com tuberculose drogarristente aos fármacos de 1ª linha



Recomendações Técnicas para Laudo e Interpretação do Teste de Hibridização com Sonda em Linha (*Line Probe Assay – LPA*) para Tuberculose Ministério da Saúde, 2023.

Considerações Finais

- Testes moleculares são recomendados para formas pulmonares e extrapulmonares.
- Os testes moleculares disponíveis no SUS permitem a identificação de mutações associadas à resistência dos fármacos: Rifampicina, Isoniazida, Quinolonas e Injetáveis.
- Os testes fenotípicos permanecem indicados e são preponderantes.
- Novas plataformas que permitam a identificação de mutações para os fármacos de segunda linha como bedaquilina, pretomanida e delamanida serão necessárias.

OBRIGADA!!!

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

