Resumo das aulas – ERS 2018

Dra. Fernanda Mello

Tuberculose

Session: Important changes in the managment of Tuberculosis

The updated European Union standards of tuberculosis care – Marieke van der Werf

Foi realizada uma revisão conjunta com a participação European Respiratoru Society (ERS) e da European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). A ERS elaborou as recomendações para diagnóstico e tratamento de uma forma geral, mas também abordou o manejo da co-infecção HIV-TB e de outras comorbidades. A ECDC ficou responsável pelos aspectos relacionados à saúde pública e prevenção. A divulgação iniciou-se pela publicação no ERS Journal (Eur Respir J. 2018 May 17;51(5), seguida de apresentação em eventos científicos, como o Congresso Anual da ERS-2018, com a perspectiva de divulgação posterior pelas Sociedades Nacionais de Pneumologia e Tisiologia.

Na área de diagnóstico, foram feitas atualizações com ênfase na inclusão dos testes moleculares rápidos validados por organizações internacionais, como a OMS. A seguir, algumas recomendações gerais:

- todos os pacientes (adultos, adolescentes e crianças que são capazes de produzir escarro), sob suspeita de tuberculose pulmonar, devem ter pelo menos duas amostras submetidas ao exame microscópico, e uma a um teste molecular rápido internacionalmente recomendado para detecção do bacilo e da presença de resistência ou não. Uma amostra deve ser enviada para cultura líquida e, se positiva, para teste de susceptibilidade em laboratório de qualidade reconhecida;

- todos os pacientes (adultos, adolescentes e crianças), que se presume terem tuberculose extrapulmonar, devem ter espécimes apropriados obtidos dos locais suspeitos de envolvimento para testes microbiológicos (microscopia, testes moleculares rápidos, cultura, identificação de espécies, teste de susceptibilidade com testes moleculares rápidos e técnicas baseadas em cultura) e exame histopatológico, em laboratório de qualidade reconhecida;

- todas as pessoas com achados radiográficos sugestivos de tuberculose pulmonar devem ter espécimes de escarro submetidos a exame microscópico, testes moleculares rápidos, cultura, identificação e teste de susceptibilidade com testes moleculares rápidos e técnicas baseadas na cultura em laboratório de qualidade reconhecida.

Na esfera do tratamento, atualizações também foram realizadas considerando o problema da multirresistência. A seguir, algumas recomendações gerais

- todos os profissionais de saúde, ao tratarem um paciente com tuberculose, estarão assumindo importante responsabilidade de saúde pública: a de prevenir a transmissão e o desenvolvimento de resistência. Para cumprir com essa responsabilidade, os profissionais, em colaboração com as autoridades de saúde pública competentes, devem: a) prescrever um regime apropriado (guiado pelo genotípico e / ou resultados fenotípicos do teste de

susceptibilidade); b) realizar investigações de contato; c) avaliar e promover a adesão do paciente ao tratamento usando uma abordagem centrada no paciente em colaboração com os membros da família, serviços locais de saúde pública e / ou comunitária, e organizações da sociedade civil e d) monitorar resultados do tratamento;

- a resposta à terapia em pacientes com tuberculose pulmonar deve ser monitorada pelo acompanhamento com microscopia e cultura, pelo menos, no momento da conclusão da fase inicial do tratamento (dois meses para tuberculose susceptível aos fármacos). Se a baciloscopia do escarro e / ou cultura forem positivos na conclusão da fase inicial, testes moleculares de resistência aos fármacos e outro teste de susceptibilidade devem ser realizados prontamente. Em pacientes com tuberculose extrapulmonar e em crianças incapazes de produzir escarro, a resposta clínica ao tratamento (peso, marcadores inflamatórios e repetição da imagem) deve ser objetivamente avaliada.

Session: Respiratory Infection

Practical Update in Respiratory Infection - Tuberculosis– Christoph Lange

Para que possamos atingir as metas da Organização Mundial de Saúde (OMS) para controle da Tuberculose, novas ferramentas diagnósticas têm sido disponibilizadas, com o objetivo de aumento da detecção de casos, particularmente com as técnicas de biologia molecular.

A plataforma Xpert MTB/RIF, na sua versão "ULTRA", foi avaliada recentemente em estudo realizado com 2368 pacientes, em 8 países, e publicado recentemente (Lancet Infect Dis 18:76-84). A sensibilidade do teste Xpert MTB/RIF em amostras paucibacilares e de portadores do HIV não era ainda a desejável. A versão ULTRA foi desenvolvida com a perspectiva de incremento da sensibilidade de detecção destes casos. Os resultados encontrados foram satisfatórios: a sensibilidade do Xpert ULTRA foi de 63% x 46% Xpert para os casos com baciloscopia negativa e de 90% x 77% em HIV soropositivos, respectivamente. Mas a especificidade foi de 93% (Xpert ULTRA) x 98% Xpert em pacientes com história de tuberculose no passado. Ambos tiveram a mesma performance para detecção de resistência à Rifampicina. Desta forma, a versão ULTRA mostrou-se um teste mais sensível para o diagnóstico de tuberculose no grupo com baciloscopia negativa e no grupo de pacientes HIV soropositivos, mas com redução da especificidade, particularmente no grupo com passado de tuberculose.

No intuito ainda de melhor detecção dos casos de tuberculose pulmonar, foi estudado um algoritmo gradual para o diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar pelo Xpert no escarro e / ou no lavado broncoalveolar (LBA), seguido de um ensaio *M tuberculosis* específico com enzima ligada a "imunospot" (ELISpot) em doentes com suspeita diagnóstica em um centro de referência clínica na Alemanha (Eur Respir J. 2018 May 3;51(5). Entre 166 pacientes com diagnóstico presuntivo de TB pulmonar, 81 casos foram confirmados por cultura a partir do escarro e / ou LBA. Em 66/81 (81,5%) casos os pacientes tinham sido detectados pelo Xpert do escarro. Além disso, 6/81 (7,4%) foram diagnosticados pelo Xpert no LBA (juntos 72/81 (88,9%) pacientes). Dos restantes 9 pacientes com resultados negativos do Xpert do escarro e do LBA, o ELISpot no LBA identificou 8 pacientes com TB confirmada corretamente (tempo médio para positividade da cultura 26 dias). Com um corte de> 4000 ESAT-6 ou linfócitos produtores de interferon-β específicos da CFP-10 por 1.000.000 de linfócitos. A especificidade do BAL-ELISpot para TB ativa foi de 97%. Os autores sugerem que em países com baixa incidência de TB, quase

todos os pacientes com TB pulmonar ativa podem ser identificados nos primeiros dias de apresentação clínica usando uma estratégia gradual com o Xpert e o ELISpot no LBA.

No âmbito da detecção da resistência aos fármacos para tratamento da tuberculose, considerando que as fluoroquinolonas e os fármacos injetáveis de segunda linha são integrantes de esquemas de tratamento de multirresistência, foi avaliada a precisão de um ensaio molecular automatizado, utilizando a plataforma Xpert. Foram avaliadas a resistência às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, mas também à isoniazida. Foi feita uma comparação dos cartuchos de detecção de resistência na plataforma Xpert com os achados com os resultados dos testes fenotípicos de susceptibilidade aos fármacos, e depois com os achados do sequenciamento genético das cepas. Este estudo detectou com precisão as mutações do *M. tuberculosis* associadas à resistência à isoniazida, às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos, mostrando-se como um teste rápido promissor na decisão da terapêutica de pacientes com tuberculose (N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1043-1054).

Na linha das ferramentas moleculares para o controle da tuberculose, a proposta de sequenciamento integral do genoma ("WGS"), das cepas obtidas dos pacientes com tuberculose, surge no horizonte como instrumento, já acessível em alguns locais como no Reino Unido, para customização do tratamento dos casos de tuberculose multirresistente. Desta forma, esquemas individualizados, e específicos para as mutações presentes que conferem resistência, permitirão melhores resultados terapêuticos no grupo de tuberculose multirresistente.