



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**ADESÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE ÀS DIRETRIZES DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE NA INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS
TRAÇOS DO XPERT MTB/RIF ULTRA PARA DIAGNÓSTICO DA
TUBERCULOSE**

CRISTIANE PAULAIN DAVID

MANAUS

2024



CRISTIANE PAULAIN DAVID

**ADESÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE ÀS DIRETRIZES DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE NA INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS
TRAÇOS DO XPERT MTB/RIF ULTRA PARA DIAGNÓSTICO DA
TUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. [Marcelo Cordeiro dos Santos](#)

Coorientador: Prof. Dr. [Grafe Oliveira Pontes](#)

MANAUS

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

FOLHA DE JULGAMENTO

ADESÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE ÀS DIRETRIZES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NA INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS TRAÇOS DO XPERT MTB/RIF ULTRA PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.

CRISTIANE PAULAIN DAVID

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Prof. Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos (UEA/ PPGMT)
Presidente

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, fonte inesgotável de amor e apoio. Vocês são o alicerce sobre o qual construí meus sonhos e aspirações. Obrigado por estarem sempre ao meu lado, guiando-me com sabedoria e incentivando-me a perseguir minhas metas. Esta conquista é nossa."

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua graça infinita, que sempre esteve presente na minha trajetória.

Ao meu orientador Prof Dr Marcelo Cordeiro dos Santos, cujo apoio, expertise e comprometimento foram fundamentais para a realização desta dissertação, tendo relevante contribuição no meu crescimento como pesquisadora.

Ao meu co-orientador Prof. Dr Grafe Oliveira Pontes pelo apoio constante, orientações e ajuda no meu trabalho.

Ao colega Jair Pereira dos Santos, pela grande colaboração para realização deste trabalho.

A toda a equipe da Gerência de Micobacteriologia pelo apoio durante a jornada.

Agradeço imensamente a minha família, principalmente aos meus pais, Nilo e Marilene, que apesar das adversidades nunca desanimaram; a presença de vocês tem um valor inestimável na minha vida.

A minha tia Ione que cuidou com muito carinho dos meus filhos para que eu pudesse me dedicar ao mestrado.

Ao meu marido Marcelo Santos David, pelo amor, apoio e compreensão nos momentos que me fiz ausente.

Aos meus filhos Benjamin e Beatriz, através dos quais conheci o amor maior.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que colaborou para a realização desse estudo.

EPÍGRAFE

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.” Leonardo da Vinci

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma das principais causas de mortalidade global com 10 milhões de casos e 1,6 milhão de mortes, anualmente. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), seu diagnóstico é realizado através de uma variedade de métodos, incluindo achados clínicos, radiológicos, histológicos e bacteriológicos. Embora a cultura seja o padrão-ouro, desde 2010, o teste rápido molecular Xpert® MTB/RIF (Xpert) é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como teste inicial. Uma nova versão, o Xpert®MTB/RIF Ultra, foi desenvolvida em 2017, oferecendo vantagens como tempo de liberação de resultado reduzido e maior sensibilidade, o que gerou uma nova categoria de resultados denominada "Traços". Trata-se de um estudo retrospectivo, vinculando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). Identificamos casos de tuberculose pediátrica e extrapulmonar com resultados "Traços" no Xpert Ultra entre 2019 e 2022. Realizamos regressão logística para avaliar fatores associados ao início do tratamento. O objetivo desse estudo é avaliar a adesão dos profissionais de saúde às diretrizes do Ministério da Saúde em relação aos resultados "Traços" do Xpert Ultra em casos de tuberculose pediátrica e extrapulmonar.

Palavras Chaves: Xpert® MTB/RIF Ultra, TB, Traços, SINAN, GAL, crianças e tuberculose extrapulmonar.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death from a single infectious disease in the world, with 10 million cases and 1.6 million deaths. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) is the etiological agent of tuberculosis, whose diagnosis is based on clinical, radiological, histological, and bacteriological findings (smear examination, molecular biology, and culture). Culture is considered the gold standard for TB diagnosis; however, since 2010, the Xpert® MTB/RIF (Xpert) molecular rapid test has been recommended by the World Health Organization as an initial test for TB diagnosis. A new generation of the Xpert® MTB/RIF, the Xpert®MTB/RIF Ultra, appeared in 2017, with advances such as a shorter time to perform the exam and the reduction of the limit of 11 colony-forming units for detection of the bacillus; the increase in sensitivity brought a new category of results, that of "Traits," the management of which is not yet well established in paucibacillary groups such as children, HIV and extrapulmonary tuberculosis. However, a technical note from the Ministry of Health recommended that patients living with HIV, children under ten years of age, and people with extrapulmonary tuberculosis be classified as true positives. Objective: This study aimed to evaluate healthcare professionals' compliance with Ministry of Health guidelines regarding Xpert Ultra Trace results in presumed pediatric and extrapulmonary tuberculosis cases. Material and method: A retrospective study was carried out by linking data from SINAN and GAL. Pediatric and extrapulmonary TB cases were identified with trace results from the Xpert Ultra test between 2019 and 2022. Data were extracted and analyzed. A logistic regression analysis was performed to identify treatment initiation predictors, including gender, race, and age. This study has been approved by the Research Ethics Committees (CEP) of the FMT-HVD, opinion no. 5,158,089, CAEE: 53951621.7.0000.0005. Results: We did not observe a significant difference related to sex, race, and age; there was also no significant difference between the notified and underreported groups, and concerning linkage with SIM, there was no significant difference. Conclusion: Our data indicate a lack of protocol compliance among healthcare professionals regarding treating paucibacillary patients with "trace" results. More solid results based on notifications and data integration are needed to support better the need for immediate treatment and decision-making by healthcare professionals.

Keywords: Xpert®, MTB/RIF Ultra, TB, Traces, SINAN, GAL, children, and extrapulmonary tuberculosis.

RESUMO LEIGO

A tuberculose é a doença contagiosa que mais mata no mundo. Acomete preferencialmente os pulmões, mas pode afetar outros órgãos, apesar desta forma ser menos frequente. É causada pelo bacilo de Koch, que é transmitido através de gotículas respiratórias eliminadas por pacientes com a doença. A erradicação tem sido difícil por vários motivos, dentre eles o tempo de duração do tratamento e dificuldade no diagnóstico. Durante muito tempo a baciloscopia foi utilizada como teste de diagnóstico inicial de tuberculose, porém, mais recentemente foi substituída pelo teste rápido molecular (TRM) Xpert®MTB/RIF(Xpert), e logo em seguida pelo nova geração, o Xpert®MTB/RIF(Xpert) Ultra. Ele é realizado a partir de amostras do nosso corpo, como escarro, pele, e outros, e apresenta a vantagem de ser mais rápido e de ser capaz de detectar uma quantidade menor de bactérias nos doentes. O teste rápido molecular Xpert®MTB/RIF(Xpert) Ultra foi recomendado para substituir o antigo Xpert®MTB/RIF(Xpert) pela Organização Mundial da Saúde como teste inicial para diagnóstico de tuberculose. Este teste tem várias vantagens em relação ao anterior, porém houve surgimento de uma nova categoria de resultados, denominada traços. O ministério da Saúde recomenda que sejam tratados os pacientes que vivem com HIV, menores de 10 anos e aqueles com tuberculose extrapulmonar. O objetivo deste trabalho foi avaliar se os profissionais de saúde estão seguindo essa orientação. Nossos resultados mostraram que quase metade dos profissionais de saúde não estão aderindo as orientações do Ministério da saúde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Principais causas de morte no mundo em 2019 Mortes de TB	18
Figura 2: Tendência global em notificações de casos de pessoas recém-diagnosticadas com TB, 2010–2022.	19
Figura 3: Incidência estimada de TB em 2022, para países com pelo menos 100.000 casos incidentes.....	20
Figura 4: Coeficiente de incidência (casos por 100 mil hab) e número de casos novos de tuberculose. Brasil, 2012 a 2022.	22
Figura 5: Percentual de casos novos de tuberculose diagnosticados em menores de 15 anos e em menores de cinco anos. Brasil, 2012 a 2021.	23
Figura 6: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.). Brasil, 2011 a 2021	23
Figura 7: Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2022.	24
Figura 8: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2021	25

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

BAAR	Bacilos álcool ácido resistentes
CMTB	Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
COVID-19	Coronavírus
DNC	Doenças de notificação compulsória
DO	Declaração de óbito
GAL	Gerenciador de ambiente laboratorial
HAB	Habitantes
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MS	Ministério da saúde
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização mundial da saúde
PVHIV	Pessoas vivendo com hiv
RNI	Espécies resativas de nitrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RX	Radiografia de tórax
SIM	Sistema de informação sobre mortalidade
Sinan	Sistema de informação de agravos de notificação
SIS	Sistemas de informação em saúde
TB	Tuberculose
TB-HIV	Tuberculose/vírus da imunodeficiência humana
TRM	Teste rápido molecular
TS	Teste de sensibilidade
UF	Unidades da federação
XPRT	Cepheid xpert® mtb/rif

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Epidemiologia.....	17
1.2 Tuberculose no mundo.....	17
1.3 Tuberculose no Brasil.....	21
1.5 Transmissão da tuberculose.....	26
1.6 Diagnóstico da tuberculose	28
1.7 Sistemas de Informação em saúde	32
1.7.1 Sistema de informação de Agravos e notificação- SINAN	33
1.7.2 Sistema de Informação de Mortalidade - SIM	34
1.7.3 Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)	34
1.7.4 Relacionamento de Sistemas de Informação	35
2 OBJETIVOS.....	36
2.1 Geral	36
2.2 Específicos	36
3 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	36
4 LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS	51
4 CONCLUSÃO	52
5 ANEXOS E APÊNDICES.....	61
5.1 ANEXO 1 - Parecer do CEP	61
5.2 ANEXO 2 - Nota Técnica do Ministério da Saúde: Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose.....	62

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose(TB) segue como grave problema de saúde pública. O relatório anual da Organização Mundial da Saúde (OMS) revela que em 2022 houve o maior número absoluto em pessoas diagnosticadas com TB: 7.5 milhões, desde o início do monitoramento global, que ocorreu em 1995. A OMS relata que esse número deva refletir pessoas que desenvolveram TB em anos anteriores, mas que tiveram diagnóstico retardado por problemas relacionados à pandemia da COVID-19 e que afetaram o acesso à saúde. Com a atenção global voltada para a crise sanitária desencadeada pelo novo coronavírus, a piora das dificuldades no enfrentamento de combate a TB foi expressiva, tornando distante a estratégia da OMS de erradicação da tuberculose até 2030 (1–4).

Em 2022, houve uma melhoria no diagnóstico e tratamento global da tuberculose após dois anos de desafios relacionados à COVID-19. Embora essa recuperação tenha começado a reduzir os impactos negativos da pandemia na mortalidade e incidência da tuberculose, a doença ainda persiste como a segunda principal causa de morte por agente infeccioso, imediatamente após a COVID-19 (1).

Robert Koch foi o primeiro cientista que conseguiu isolar o bacilo da tuberculose em 1882, o diagnóstico da TB era realizado através do método de baciloscopia que utiliza microscópio para identificar a presença do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* utilizando a coloração de Ziehl-Neelsen e realçando as características ácido-álcool resistentes do bacilo. A coleta de amostras geralmente inclui escarro, lavado brônquico ou material obtido por aspiração traqueal (5,6).

Apesar de ainda ser bastante utilizada por ser um método rápido e barato, a baciloscopia possui baixa sensibilidade (40 a 60%), com um limite de detecção (LOD) de 5000 a 10000 bacilos por ml de escarro, além de não conseguir detectar cepas resistentes a medicamentos, também não consegue diferenciar o *Mycobacterium tuberculosis* de outras micobactérias não tuberculosas (2,7–9).

Em 2010, a OMS endossou o primeiro teste rápido molecular, da marca Cepheid Xpert® MTB/Rif (Xpert) para o diagnóstico de TB. O Xpert é um sistema

de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) automatizado, encapsulado em cartucho, fornecendo resultados em um prazo de até duas horas. Com isso, houve benefícios consideráveis, como a agilidade no diagnóstico, facilitando intervenções precoces e contribuindo para a redução da disseminação da tuberculose. Além disso, sua eficácia em ambientes clínicos consolidou seu papel significativo no enfrentamento global dessa doença (10,11)

Em 2017, foi lançado o Xpert Ultra, com maior sensibilidade esse teste teve o objetivo de detectar a TB em pacientes com doenças paucibacilares como doenças pediátricas, pacientes com HIV e pacientes com TB extrapulmonar. Reduzindo o tempo necessário e diminuindo a quantidade mínima de unidades formadoras de colônias para detecção, passando de 131 UFC/ml para 16 UFC/ml em comparação com a geração anterior. Além disso, observou relevante desempenho na população pediátrica, amostras extrapulmonares (especialmente em LCR) e para pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (12).

Essa atualização do teste que o tornou mais sensível, também introduziu a categoria "traços", que traz uma grande discussão em relação a sua interpretação, além das categorias prévias de "alta, média, baixa e muito baixa", indicando a detecção de bacilos em quantidades mínimas e adicionando um desafio ao manejo clínico de pacientes suspeitos de tuberculose (13,14).

No Brasil, o Ministério da Saúde emitiu orientações específicas para o manejo dessa categoria de resultado por meio do OFÍCIO CIRCULAR Nº 7/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS. De acordo com essas diretrizes, pacientes vivendo com HIV (PVHIV), crianças com menos de 10 anos e indivíduos com suspeita de tuberculose extrapulmonar que apresentarem o resultado "traços" no Xpert Ultra devem ser considerados positivos para tuberculose, sendo necessária a implementação imediata do tratamento, que deverá ser reavaliado após resultado da cultura e teste de sensibilidade (15).

O objetivo desse estudo foi verificar, a partir de linkage de banco de dados, como esses resultados traços estão sendo manejados com foco nas crianças abaixo de 10 anos e pessoas com tuberculose extrapulmonar.

1.1 Epidemiologia

A TB é uma doença infecciosa de transmissão respiratória de relevância em termos de saúde pública. Diversos fatores, como a condição socioeconômica precária, desnutrição, a presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), outras infecções, hábito de fumar e diabetes, contribuem no desenvolvimento dessa enfermidade (15–18).

É uma doença bacteriana infecciosa causada pela espécie *Mycobacterium*, subordem *Corynebacterium*, ordem *Actinomyces*, e tem como principal espécie causadora de tuberculose em humanos o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), junto de outras espécies que compõe um grupo chamado de Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB). MTB é um patógeno intracelular aeróbico obrigatório que evoluiu para persistir exclusivamente em populações humanas (15,17,19,20).

O CMTB forma agrupamentos característicos de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas, característica importante para a visualização e diferenciação do bacilo em análises microscópicas. A identificação do CMTB é essencial para o diagnóstico e diferenciação entre as espécies, sendo necessária para a seleção da terapêutica adequada e para fins epidemiológicos (17).

1.2 Tuberculose no mundo

Apesar dos avanços, a TB permanece como um problema de saúde pública e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2022, a tuberculose foi a segunda principal causa de morte no mundo por um único agente infeccioso, sendo superada apenas pela doença por coronavírus (COVID-19), e causou quase o dobro de mortes que o HIV/ AIDS (21). Anualmente, mais de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com TB, evidenciando a contínua relevância e magnitude deste desafio para a saúde pública (Figura 1).

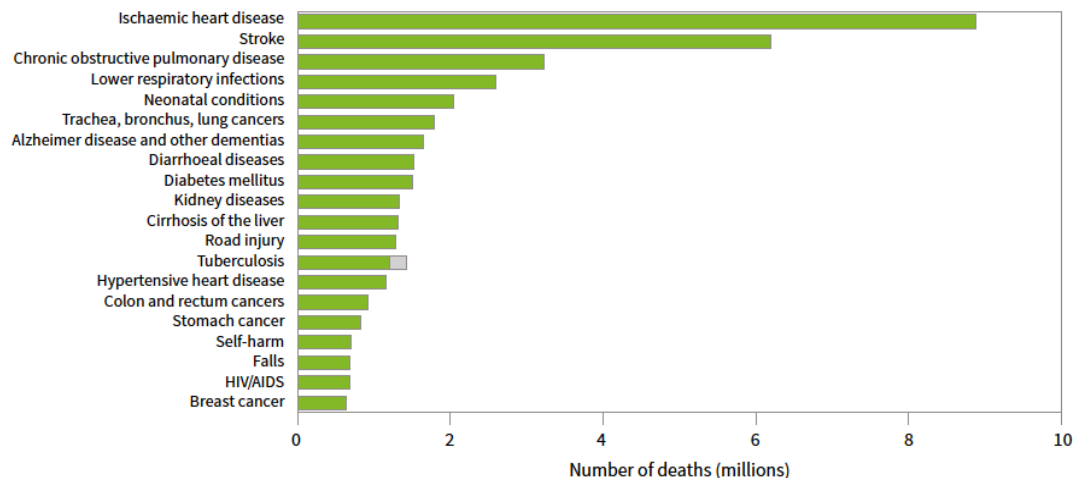


Figura 1: Principais causas de morte no mundo em 2019 Mortes de TB
 Fonte: WHO-Global tuberculosis report 2023.

Em 2022, mundialmente, 7,5 milhões de pessoas foram diagnosticadas com TB e oficialmente notificadas como casos de TB (Fig. 2). Esta foi uma recuperação acima do nível pré-COVID (7,1 milhões em 2019). Esse aumento de 16% em comparação com 2021 e 28% em relação a 2020 demonstra uma trajetória ascendente que culminou no número mais elevado em um único ano desde o início da monitorização global da TB pela OMS na metade da década de 1990 (22,23).

Esse avanço substancial em 2022 reflete uma significativa melhoria no acesso e na prestação de serviços de saúde em muitos países, indicando esforços eficazes na detecção e manejo da tuberculose. Contudo, é crucial reconhecer que esses progressos não foram uniformes em todos os lugares, evidenciando disparidades regionais e desafios persistentes em alguns contextos de saúde pública (24,25).

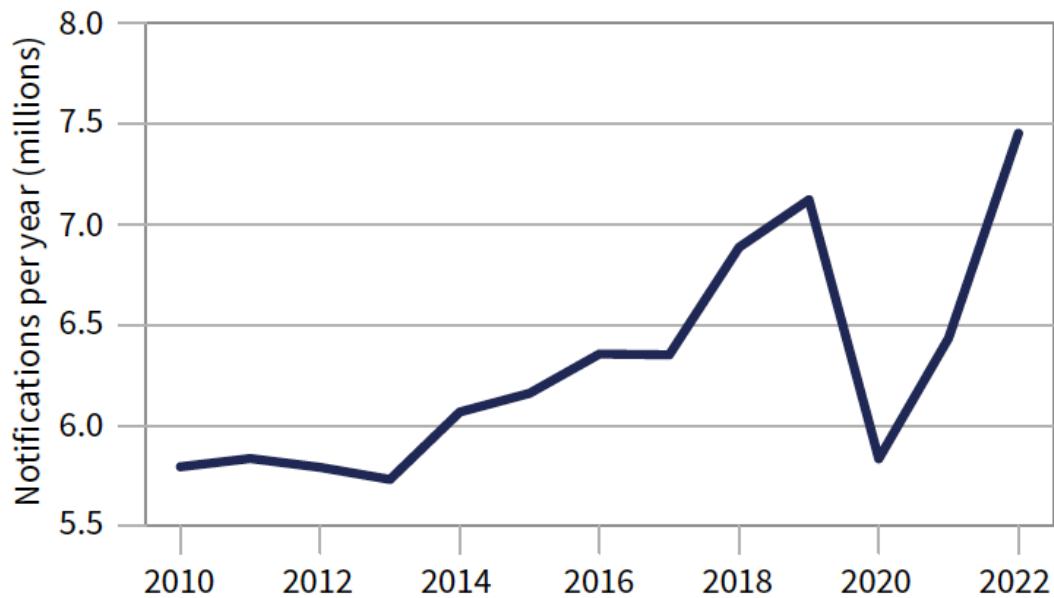


Figura 2: Tendência global em notificações de casos de pessoas recém- diagnosticadas com TB, 2010–2022.

Fonte: WHO-Global tuberculosis report 2023.

Cerca de um quarto da população mundial está infectada com MTB e a maioria das pessoas (cerca de 90%) que desenvolve a doença são adultos, com mais casos entre homens. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022 a maioria das pessoas que desenvolveram Tb estava nas regiões do Sudeste Asiático (46%), África (23%) e Pacífico Ocidental (18%), com menores proporções no Mediterrâneo Oriental (8,1%), as Américas (3,1%) e a Europa (2,2%). Os 30 países com alta carga de TB representaram 87% de todos os casos de incidentes em todo o mundo, e oito desses países representaram mais de dois terços do total global: Índia (27%), Indonésia (10%), China (7,1%), Filipinas (7,0%), Paquistão (5,7%), Nigéria (4,5%), Bangladesh (3,6%) e a República Democrática do Congo (3,0%) (26) (Figura 3)

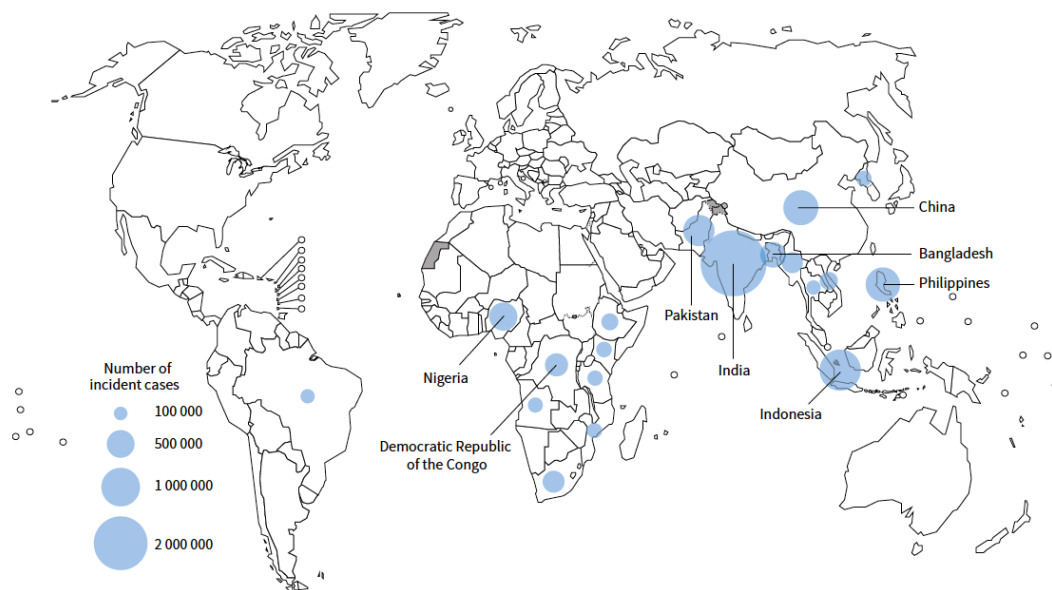


Figura 3: Incidência estimada de TB em 2022, para países com pelo menos 100.000 casos incidentes.
Fonte: WHO-Global tuberculosis report 2023.

Os países que ocupam do primeiro ao oitavo lugar em termos de número de casos, e que representaram cerca de dois terços dos casos globais em 2021, estão sinalizados.

Entre todos os casos incidentes de TB em 2022, 6,3% foram pessoas que vivem com HIV; esta proporção vem diminuindo há vários anos. A proporção de pessoas com um novo episódio de TB que viviam com HIV foi mais elevada nos países da Região Africana da OMS, ultrapassando 50% em partes da África Austral (26).

Dos 7,1 milhões de novos casos de tuberculose registrados pela OMS em 2019, constatou-se que 16% eram casos de tuberculose extrapulmonar na região do Pacífico Ocidental (27). Na União Europeia, entre os países avaliados a tuberculose extrapulmonar representou 19% de todos os casos notificados (32). Resultados de uma extensa análise retrospectiva na China revelaram que, de 19.279 pacientes hospitalizados com tuberculose, aproximadamente 33% apresentavam tuberculose extrapulmonar. De acordo com a OMS, o número real de pessoas afetadas por tuberculose extrapulmonar provavelmente ultrapassa os casos oficialmente notificados. A coexistência das duas formas de tuberculose complica o diagnóstico da variedade extrapulmonar, tornando-o desafiador. Adicionalmente, é relevante notar que a tuberculose extrapulmonar está emergindo como uma crescente proporção de casos de tuberculose em alguns

países. Esse fenômeno é atribuído a considerações genéticas e relacionadas ao hospedeiro, à associação entre tuberculose extrapulmonar e HIV, bem como a estudos baseados na vigilância de dados epidemiológicos. Além disso, observa-se que a tuberculose extrapulmonar afeta uma maior proporção de crianças em comparação com adultos. Esses fatores complexificam a abordagem da tuberculose extrapulmonar, exigindo estratégias de diagnóstico e intervenção específicas para enfrentar esse desafio de saúde pública (22,23,28,29)

Anualmente, aproximadamente um milhão de crianças e adolescentes são afetados pela tuberculose, com cerca de 226.000 desses casos resultando em óbito de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2022. Notavelmente, 16% de todas as mortes por tuberculose no mundo ocorrem em crianças e jovens com menos de 15 anos (26).

O impacto devastador sobre as crianças mais jovens é particularmente trágico. Uma análise sistemática abordou a mortalidade decorrente da tuberculose em crianças, revelando que a incidência é mais significativa em crianças desde o nascimento até os quatro anos de idade em comparação com aquelas de 5 a 14 anos. Esses achados destacam a necessidade urgente de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e intervenções específicas para combater eficazmente a tuberculose em faixas etárias mais vulneráveis (18,19,30,31).

Em relação ao total de óbitos atribuídos à tuberculose em indivíduos não infectados pelo HIV em 2022, observou-se que 52% correspondiam a homens adultos (idade ≥ 15 anos), 32% a mulheres adultas (idade ≥ 15 anos) e 16% a crianças (idade < 15 anos) (32–34).

1.3 Tuberculose no Brasil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu para o período de 2016 a 2020 uma lista de países prioritários, segundo características epidemiológicas. Nesta lista, o Brasil ocupou a 20ª posição entre os 30 países com alta carga de tuberculose e a 19ª entre os 30 com casos de coinfeção tuberculose/vírus da imunodeficiência humana (TB-HIV) (6,7). O Brasil, mesmo atingindo metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, redução da mortalidade, incidência e prevalência da TB, concentram 86% da carga da doença no mundo (8). Além

disso, 40% dos casos notificados estão concentrados nos países que compõem o grupo dos BRICS (Brasil, Federação Russa, Índia, China e África do Sul) (2).

Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil em 2022, 78.057 pessoas adoeceram com TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 36,3 casos por 100 mil habitantes (hab), 62.230 mil pessoas vivendo com HIV desenvolveram TB e 1.104 diagnosticados com TB multidroga resistente (1,9). (FIGURA 4)



Figura 4: Coeficiente de incidência (casos por 100 mil hab) e número de casos novos de tuberculose. Brasil, 2012 a 2022.

Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente– Ministério da Saúde, 2023.

Em 2021, no Brasil, dos 68.271 novos casos de tuberculose diagnosticados, 3,0% ocorreram em menores de 15 anos, representando um total de 2.077 casos. Ao longo da série histórica de 2012 a 2021, os anos de 2013 e 2019 registraram os maiores percentuais, com 3,4% dos novos casos de tuberculose ocorrendo nesta faixa etária. No mesmo ano, foram diagnosticados 833 novos casos em crianças menores de cinco anos, correspondendo a 1,2% do total de casos no país (35,36). Entre os casos em menores de 15 anos, os casos em menores de cinco anos representaram 40,1%. Em relação à forma clínica da doença nesse grupo etário, a forma extrapulmonar atingiu seu maior percentual em 2020 (23,9%) e apresentou leve queda em 2021, chegando a 21,8% (11).(Figura 5)

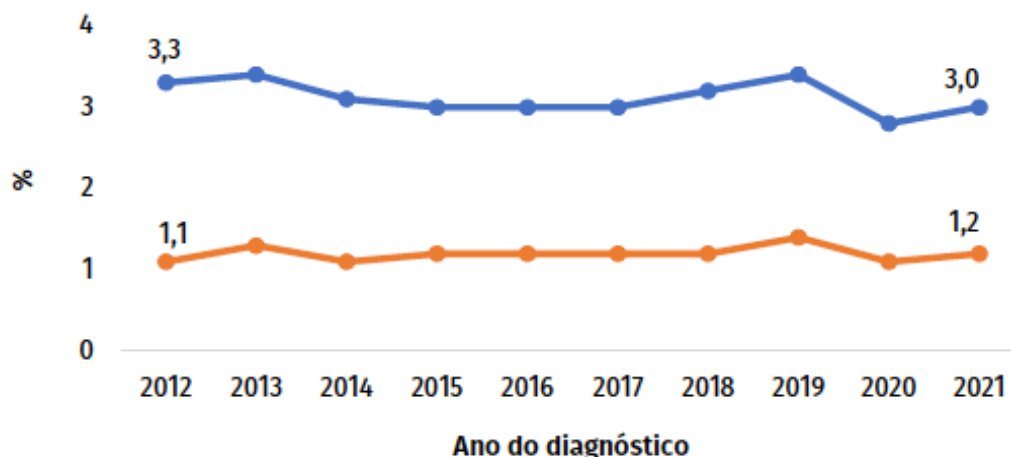


Figura 5: Percentual de casos novos de tuberculose diagnosticados em menores de 15 anos e em menores de cinco anos. Brasil, 2012 a 2021.

Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente– Ministério da Saúde, 2023.

Em relação a mortalidade, no Brasil, o coeficiente de mortalidade por TB vinha se reduzindo, mesmo que lentamente, há aproximadamente duas décadas, até que, em 2021, essa tendência se reverteu, quando foram registrados 5.072 óbitos, perfazendo um coeficiente de 2,38 óbitos por TB por 100 mil habitantes (13,37).(FIGURA 6)



Figura 6: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.). Brasil, 2011 a 2021

Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente– Ministério da Saúde, 2023.

1.4 Epidemiologia da tuberculose no Amazonas

Em 2022, as Unidades da Federação (UF) que apresentaram populações sob maior risco de adoecimento por TB foram Amazonas, 84,1 casos por 100 mil

hab; Roraima, 75,9 casos por 100 mil hab; e Rio de Janeiro 68,6 casos por 100 mil hab. Um total de 13 UF registraram coeficiente de incidência superior ao nacional que é de 36,3 casos por 100 mil habitantes (14,38). (FIGURA 7)

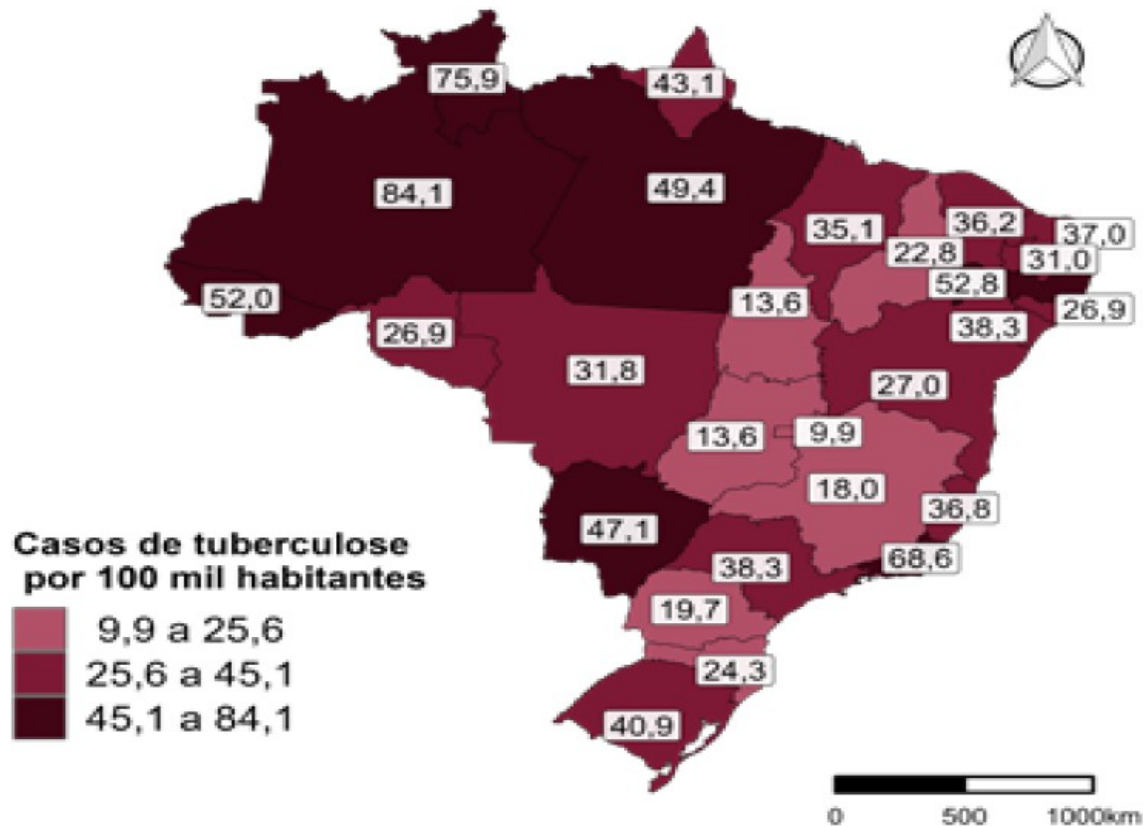


Figura 7: Coeficiente de incidência de tuberculose (casos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2022.
Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente– Ministério da Saúde, 2023.

Em 2022, os estados que apresentaram maior risco de morte por TB na população foram Rio de Janeiro com 5,0 óbitos por 100 mil hab.; Amazonas 3,5 óbitos por 100 mil hab.; e Pernambuco 3,3 óbitos por 100 mil hab. Um total de seis UF apresentaram coeficiente de mortalidade por TB superior ao observado para nacional no Brasil que é de 2,38 óbitos por 100 mil habitantes (35,39).(FIGURA 8)

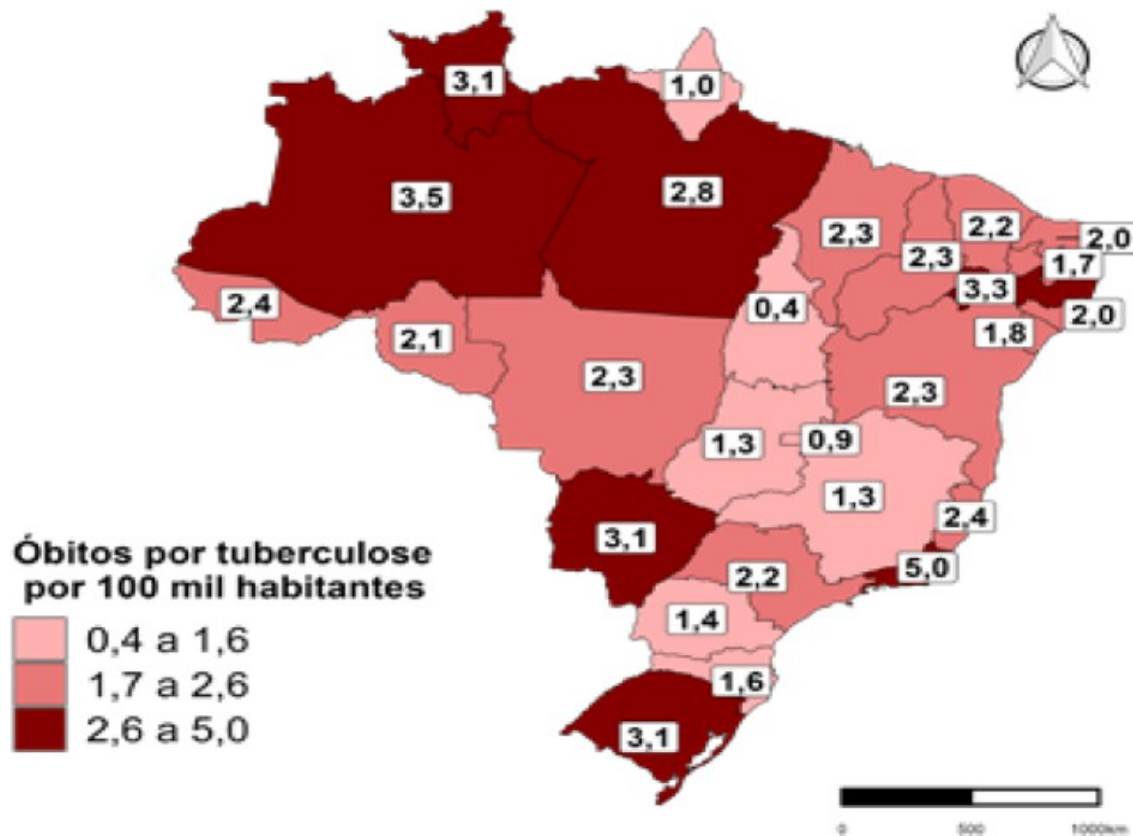


Figura 8: Coeficiente de mortalidade por tuberculose (óbitos por 100 mil hab.) por Unidades da Federação. Brasil, 2021
 Fonte: Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente– Ministério da Saúde, 2023.

Conforme os dados de monitoramento da Tuberculose fornecidos pela Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS), no ano de 2023, seis municípios destacaram-se pela taxa de incidência de casos por 100 mil habitantes no estado do Amazonas. São Gabriel da Cachoeira liderou com 133,9 casos, seguido por Iranduba com 132,4 casos, Manaus com 127,2 casos, Jutai com 122 casos, Manacapuru com 118,5 casos e Tefé com 113 casos por 100 mil habitantes (40).

Segundo a classificação clínica, 3.380 casos (87,8%) manifestaram a forma pulmonar, enquanto 318 casos (8,3%) exibiram a forma extrapulmonar. Adicionalmente, 150 casos (3,9%) foram identificados com associação das formas pulmonar e extrapulmonar (40,41).

1.5 Transmissão da tuberculose

A propagação do MTB entre indivíduos ocorre mediante a via respiratória. Este microorganismo é disseminado quando um indivíduo acometido pela tuberculose pulmonar e/ou laringea expelle gotículas contendo os bacilos ao tossir, falar ou espirrar (40,42).

Os aerossóis resultantes da tosse têm a capacidade de persistir no ambiente em suspensão por longos períodos. Diversos fatores ambientais podem ampliar o risco de infecção, por exemplo, ambientes confinados com circulação de ar restrita e exposição limitada à luz ultravioleta constituem condições propícias para que partículas transportando o MTB permaneçam viáveis e infecciosas. Além disso, a umidade desempenha um papel significativo na sedimentação e evaporação dos núcleos das gotículas, podendo influenciar o risco de infecção (42,43).

A infecção afeta predominantemente os pulmões, caracterizando-se como tuberculose pulmonar, embora também possa afetar outros locais anatômicos extrapulmonares, como pleura, linfonodos e laringe (tuberculose extrapulmonar) (44,45).

Enquanto a tuberculose pulmonar ativa é conhecida por se transmitir por meio de gotículas expelidas durante a tosse, a tuberculose extrapulmonar é geralmente associada à disseminação hematogênica, originada de uma infecção pulmonar inicial, e não é considerada infecciosa. Este tipo de tuberculose pode manifestar-se de maneira isolada ou coexistir com a tuberculose pulmonar. O risco de adoecimento por tuberculose extrapulmonar varia de acordo com o estado imunológico e comorbidades do indivíduo. Em casos de imunocomprometimento, como em pessoas com HIV, o risco de formas extrapulmonares é elevado, sendo o diagnóstico desafiador devido à natureza menos específica dos sintomas (46,47).

A evolução da infecção por MTB para a doença é variável. A probabilidade de um desfecho favorável é influenciada por fatores imunológicos do organismo infectado e pelas características do agente patogênico, incluindo virulência e carga infectante (46,48). Dessa forma, ao penetrar nos pulmões, o MTB pode seguir diferentes trajetórias:

1. Ausência de desenvolvimento da doença: Respostas hospedeiras totalmente eficazes, em que o sistema imunológico elimina por completo todos os bacilos, impedindo a manifestação da doença.

2. TB primária (ou primoinfecção): A população de bacilos infectantes inicia a multiplicação imediata e crescimento após a infecção, resultando no desenvolvimento da TB primária.

3. Infecção latente: Os bacilos são controlados dentro de granulomas ou apresentam atividade metabólica reduzida, resultando em uma condição de infecção latente.

4. Reativação: Microrganismos latentes podem multiplicar-se novamente anos depois, causando a reativação da doença. Esse fenômeno ocorre mais frequentemente em condições de imunocomprometimento, como em indivíduos coinfectados com HIV/AIDS.

A infecciosidade dos casos de tuberculose pode ser definida clinicamente, através dos sinais e sintomas, presença de tosse, e diagnóstico laboratorial. Porém, a infecciosidade pode estar presente antes do início dos sintomas, uma vez que a tuberculose subclínica já foi relatada (47).

A principal via de infecção do MTB é quase sempre por inalação, embora em circunstâncias excepcionais a infecção possa ocorrer por inoculação direta do bacilo. Após a inalação, os bacilos são fagocitados e multiplicam-se dentro dos macrófagos a cada 24 a 36 horas. As glicoproteínas do surfactante, presentes na superfície alveolar, atuam potencializando a fagocitose, expondo o bacilo a um ambiente com pH ácido, espécies reativas de oxigênio (ROS), espécies reativas de nitrogênio (NO), enzimas lisossômicas e peptídeos tóxicos. Aqueles que sobrevivem permanecerão em um estágio de latência, com a capacidade de recidivar quando as condições forem propícias, devido a comprometimento imunológico, como na infecção pelo HIV, extremos de idade, desnutrição e tabagismo (49).

Na maioria das crianças, a infecção inicial é eliminada ou contida pelo sistema imunológico, mas os bacilos podem permanecer viáveis, podendo causar a doença mais tarde. Bebês e crianças com menos de 4 anos apresentam a maior taxa de infecção tuberculosa, progredindo rapidamente para a doença tuberculosa após exposição, dentro de semanas a meses. Esse grupo tem maior

risco de desenvolver a doença em comparação com crianças em idade escolar (48,50).

1.6 Diagnóstico da tuberculose

No passado o diagnóstico da tuberculose era frequentemente baseado em métodos clínicos e radiológicos, uma vez que as ferramentas laboratoriais modernas não estavam disponíveis. O médico avaliava os sintomas do paciente, como tosse persistente, perda de peso e febre, e realizava um exame físico, auscultando os pulmões em busca de sinais característicos (16,51).

A radiografia de tórax tornou-se uma ferramenta importante para identificar padrões característicos de lesões pulmonares associadas à tuberculose, desempenhando um papel crucial na triagem e rastreamento da tuberculose pulmonar, sendo útil quando a confirmação bacteriológica não é possível. Embora apresente alta sensibilidade na detecção de alterações tuberculosas, a radiografia apresenta baixa especificidade. Apesar das limitações o diagnóstico clínico-radiológico ainda corresponde a uma parcela importante dos casos notificados (19,21).

A baciloscopia foi introduzida na prática clínica na virada do século XX. É um exame que utiliza um microscópio para identificação dos bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) em amostras clínicas. O método envolve a coloração das amostras com corantes especiais, como o Ziehl-Neelsen, que tornam os bacilos da tuberculose mais visíveis ao microscópio. A identificação dos bacilos no escarro permitia o diagnóstico rápido da doença (18,30,31).

A sua importância reside na sua simplicidade e rapidez em comparação com outros métodos laboratoriais mais demorados, como a cultura bacteriana. Esse teste permitiu que os profissionais de saúde identificassem casos de tuberculose de forma mais acessível e ágil, o que era especialmente valioso em contextos onde recursos laboratoriais eram limitados (17,20).

Embora a sensibilidade da baciloscopia seja bastante inferior à da cultura e aos testes moleculares, ela continua sendo particularmente importante no combate da TB por ser de baixo custo e por detectar casos bacilíferos, ou seja, casos infecciosos de TB pulmonar responsáveis pela manutenção da cadeia de

transmissão, além de ser um exame importante no monitoramento do tratamento para avaliação da resposta ao uso dos medicamentos (52).

A cultura é considerada o padrão de referência para a detecção de BAAR, pois consegue isolar o bacilo. É capaz de detectar 100 bacilos por mililitro de escarro, mas quando realizada com alta qualidade técnica é capaz de detectar de 10 a 100 bacilos cultiváveis por mililitros de escarro. É o método essencial para o monitoramento do tratamento e para a realização de teste de sensibilidade (TS) aos fármacos de primeira e segunda linha (32,33).

Apesar de ser considerada a técnica de referência para a detecção de TB, apresenta a limitação quanto ao tempo do resultado. A leitura das colônias de micobactérias é feita a olho nu e, em vista disso, o tempo de detecção de positividade da cultura varia de 14 a 28 dias, chegando até oito semanas (34).

Além disso, tem se observado resultados de cultura negativa em pacientes com resultados traços, principalmente em pacientes vivendo com HIV. A causa deste resultado ainda não está bem esclarecida, mas supõe-se que seja devido a pequena carga bacilar que é encontrada neste grupo de pacientes, o que dificultaria o crescimento bacteriano; além da qualidade e quantidade da amostra biológica (21,51).

Em 2010 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o uso de ensaios moleculares rápidos, como o Cepheid Xpert® MTB/Rif (Xpert) para o diagnóstico de TB. O Xpert é um PCR automatizado dentro do cartucho que produz resultados em até duas horas. Numerosos estudos mostraram que o Xpert tem um bom desempenho em comparação com a cultura líquida para pacientes sintomáticos em ambientes clínicos, com sua sensibilidade para detectar MTB variando de 82 a 95% (53,54).

O teste rápido molecular (TRM) é uma ferramenta considerada como um importante avanço na luta contra a TB. Pela primeira vez, um teste molecular é, suficientemente, simples e robusto para ser usado em laboratórios básicos que utilizam a baciloscopia como método diagnóstico.

Apesar de o Xpert apresentar elevada sensibilidade e especificidade nas amostras pulmonares, em relação a baciloscopia e cultura, sua eficácia é reduzida nas amostras pulmonares com baciloscopia negativa e em amostras extrapulmonares (55).

O ensaio Xpert® MTB/Rif Ultra (doravante “Ultra”; Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), recomendado como teste diagnóstico de TB em 2017 foi desenvolvido para enfrentar os desafios do diagnóstico da tuberculose paucibacilar, caracterizada pela presença de poucos bacilos nas amostras clínicas do paciente. Houve um aumento global de aproximadamente 6% na sensibilidade e um aumento de 17% entre pessoas com cultura positiva e baciloscopia negativa em comparação com Xpert em populações em geral (56,57). Com o aumento da sensibilidade ocorreu uma pequena diminuição na especificidade (geralmente cerca de 3%), principalmente entre os pacientes com história recente de TB prévia (por exemplo, tratados nos últimos 5 anos) (58).

O cartucho Ultra usa dois diferentes alvos de amplificação multicópias (IS6110 e IS1081) e tem uma câmara de reação de PCR maior (50 µl no Ultra comparado com 25 µl no Xpert MTB/RIF). Isso levou a um limite menor de detecção para o Ultra comparado ao Xpert. MTB/RIF: 16 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml) e 131 UFC/ml, respectivamente (59).

Em determinadas populações, o cartucho Ultra pode ter um desempenho melhor para a detecção do CMTB, principalmente daquelas de indivíduos cujas amostras são frequentemente paucibacilares, mostrou melhor desempenho para detecção do CMTB em amostras com baciloscopia negativa, cultura positiva, de população pediátrica, extrapulmonares, (especialmente em LCR) e para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), com uma acurácia igual ao Xpert MTB/RIF para detecção de resistência à rifampicina (58)

A maior sensibilidade do Ultra se deve em grande parte ao resultado de “traços”, uma nova subcategoria de resultados além das categorias anteriores “alta, média, baixa e muito baixa”, que indica a detecção de bacilos mínimos e representa um desafio para o manejo clínico de pacientes com suspeita de TB (56).

O diagnóstico da tuberculose em crianças é bastante complexo, dependendo de dados clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais. Devido à natureza paucibacilar da doença em crianças, a confirmação bacteriológica é alcançada em apenas 30 a 40% dos casos, mesmo em condições ideais, com maior probabilidade em casos mais graves(29, 30). A baciloscopia convencional, embora amplamente utilizada em países de baixa e média renda, não é mais recomendada pela OMS. A indução de escarro e

aspiração gástrica, métodos alternativos mais sensíveis, muitas vezes não estão disponíveis, tornando a microscopia e a cultura os métodos mais acessíveis (3,5,60).

Quanto à tuberculose extrapulmonar, acredita-se que resulte de disseminação hematogênica da infecção pulmonar inicial. Afetando diversas partes do corpo, com maior incidência em gânglios linfáticos e pleura, seu diagnóstico é desafiador. A amostragem diagnóstica muitas vezes é invasiva e cara, a cultura possui sensibilidade reduzida em casos paucibacilares. A histologia, dependente de operadores altamente treinados, pode levar a diagnósticos incorretos. Diante dessas dificuldades, o diagnóstico muitas vezes se baseia na suspeita clínica, resultando em tratamentos desnecessários ou falhas na identificação de tuberculose extrapulmonar não tratada (4,61).

Para pacientes HIV-negativos presuntivos de TB com resultados traços, especialmente aqueles previamente tratados para TB, a OMS, recomenda cautela devido a capacidade do Ultra de detectar bacilos de nível muito baixo, não viáveis e não replicantes. Uma segunda amostra de escarro para confirmação é recomendada em tais circunstâncias, mas raramente se torna viável para ser realizado na maioria dos ambientes de alta carga, apresentando aos médicos um dilema sobre se a terapia anti-TB deveria ser iniciada ou não. No Brasil, não existe uma orientação oficial para a repetição da coleta de material com o objetivo de realizar um novo exame nestas circunstâncias (19,21,30).

Dessa forma, ainda não está claro como a categoria de traço deve ser interpretada na prática clínica em pacientes HIV negativos. Se for considerado um resultado verdadeiro-positivo e o tratamento anti-TB for iniciado imediatamente, o paciente corre o risco de receber tratamento desnecessário e potencialmente tóxico, enquanto que, aguardar a confirmação bacteriológica de um Ultra positivo em outra amostra e/ou cultura positiva para MTB pode significar omitir ou retardar o diagnóstico de TB (17).

Por outro lado, as diretrizes da Organização Mundial da Saúde(OMS) e dos Centros de Controle de Prevenção de doenças(CDC) recomendam que, para os pacientes vivendo com HIV(PVHIV), crianças e para amostras extrapulmonares com resultado “traços” esse achado seja interpretado como um resultado verdadeiro positivo para TB, com a consequente indicação de tratamento.

Em outubro de 2019, o Ministério da Saúde (MS), endossando as recomendações da OMS, emitiu o OFÍCIO CIRCULAR Nº 7/2019/CGDR/.DCCI/SVS/MS, apresentando diretrizes para a utilização do novo cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra, em substituição ao cartucho Xpert® MTB/RIF. Conforme as recomendações, o resultado “MTB detectado traços” deve ser considerado positivo nos pacientes vivendo com HIV (PVHIV), crianças e nos casos de suspeita de TB extrapulmonar. A cultura e o TS (preferencialmente por meio líquido) devem ser realizados para a confirmação do diagnóstico de TB e da resistência à rifampicina e demais fármacos de primeira linha e segunda linha (quando necessário) (53–55,62).

1.7 Sistemas de Informação em saúde

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) constituem elementos fundamentais no gerenciamento de dados do setor de saúde, desempenhando um papel crucial na coleta, armazenamento e gestão de informações relacionadas à saúde. Além de facilitar o processamento de dados, o SIS desempenha um papel significativo na melhoria da eficiência dos serviços de saúde, oferecendo suporte à tomada de decisões em diversas áreas, integrando-se à pesquisa médica, à gestão de recursos de saúde e à monitorização de epidemias (63). Essa abordagem integral do SIS não apenas otimiza a operação dos serviços de saúde, mas também contribui para avanços nas áreas de pesquisa e gestão, fortalecendo a capacidade de resposta do sistema de saúde diante de desafios epidemiológicos e decisões estratégicas (12).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) possui vários sistemas de informação, voltados para diferentes perspectivas, tais como epidemiológica, demográfica e produção de serviços, entre outras funcionalidades. Essa abrangência de sistemas contribui para uma gestão mais eficaz da saúde pública, permitindo a coleta e análise de dados relevantes nos mais diversos aspectos, promovendo, assim, uma melhor compreensão da dinâmica da saúde no país (64).

1.7.1 Sistema de informação de Agravos e notificação- SINAN

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) foi gradualmente implementado no Brasil a partir de 1993, evoluindo progressivamente para se tornar um componente crucial da infraestrutura de informação em saúde do país. Esse desenvolvimento representou um avanço significativo na garantia da coleta abrangente e sistemática de dados relacionados a doenças de notificação obrigatória em diversas regiões do Brasil. O Sinan desempenha um papel fundamental como repositório centralizado dessas informações críticas de saúde, destacando sua importância no apoio à tomada de decisões baseadas em evidências e na alocação eficiente de recursos (64,65).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, por intermédio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídios à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória. No Brasil, é alimentado principalmente por notificações e investigações de casos de doenças de notificação compulsória, onde estados e municípios possuem flexibilidade para incluir outros problemas de saúde relevantes em suas áreas (12)

A tuberculose, uma doença de notificação compulsória, é registrada no Sistema Brasileiro de Informação de Agravos de Notificação (Sinan-TB). A ficha de notificação/investigação desempenha um papel crucial ao notificar todos os casos, proporcionando informações abrangentes, como dados gerais, notificação individual, residência, complementares e tela de acompanhamento da TB. Esses dados são divulgados anualmente em um boletim epidemiológico em março. O Sinan facilita a compreensão do perfil de pessoas com tuberculose ativa no Brasil, refletindo sua importância na gestão e monitoramento eficazes dos casos (64,66).

1.7.2 Sistema de Informação de Mortalidade - SIM

Criado pelo Ministério da Saúde em 1975, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) resulta da consolidação de mais de quarenta modelos de instrumentos utilizados ao longo do tempo para coletar informações sobre mortalidade no país. Com variáveis que possibilitam a construção de indicadores e a realização de análises epidemiológicas a partir da causa de morte atestada pelos médicos, o SIM desempenha um papel crucial no fortalecimento da gestão em saúde, contribuindo para a eficiência do sistema (67).

O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) desempenha um papel vital ao coletar, registrar e analisar dados sobre óbitos, possibilitando um monitoramento essencial da mortalidade em diferentes níveis geográficos. Ao reunir informações planejadas sobre as causas de óbito, incluindo dados demográficos como idade, sexo e local de residência, o SIM viabiliza o registro detalhado de causas específicas como doenças, acidentes, homicídios e suicídios. A Declaração de Óbito (DO), emitida por médicos conforme regulamentação ética e legal, é a peça-chave que alimenta o SIM. Além de ser necessária para a liberação do sepultamento, a DO desempenha um papel crucial na implementação de medidas legais relacionadas à morte (68–70).

1.7.3 Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)

O GAL representa um sistema informatizado especialmente desenvolvido para atender às demandas específicas dos Laboratórios de Saúde Pública que conduzem exames de média e alta complexidade em amostras provenientes de fontes humanas, animais e ambientais. Sua função abrangente abarca a gestão completa do processo laboratorial, desde o registro e triagem até a entrada e liberação de resultados, fornecendo suporte essencial para o diagnóstico de Doenças de Notificação Compulsória (DNC) (71).

Para além de aprimorar significativamente a precisão dos diagnósticos, o GAL otimiza o tempo de divulgação dos resultados e mantém um registro detalhado de cada paciente. A relevância do sistema no contexto da gestão e acompanhamento dos programas de saúde em território nacional é evidente. A arquitetura altamente flexível e tecnologicamente avançada do GAL, com

suporte a diversas plataformas, permite personalizações adaptadas às particularidades de cada estabelecimento. Adicionalmente, o sistema é capaz de integrar-se eficazmente com outros sistemas nacionais de saúde, destacando-se como uma ferramenta valiosa para monitorar a trajetória completa do paciente, desde o cadastro até a obtenção dos resultados dos exames (72).

1.7.4 Relacionamento de Sistemas de Informação

Atualmente existem várias bases de dados que monitoram os eventos de saúde e é difícil apenas com um banco de dados ter informações abrangentes sobre o estado de saúde da população, sendo muitas vezes necessário dados oriundos de mais de um sistema de informação (68,69).

Para garantir a qualidade das fontes de registro que auxiliam a vigilância da tuberculose, a articulação entre bases de dados pode ser justificada pela qualificação de informações não onerosas e de baixo custo operacional, possibilitando a detecção de casos identificados em outros sistemas, mas não captados pela doença vigilância (70).

A linkagem de dados fornece várias vantagens na área de vigilância epidemiológica e saúde pública, sua utilização efetiva permite a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, fornecendo subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica. Tornando possível dentre outras coisas, melhor compreensão da doença, avaliação da gravidade e análise de fatores de risco e desfechos. Desta forma os sistemas integrados de informações representam uma importante ferramenta para tomada de decisão em relação ao início do tratamento (73,74).

Sua utilização efetiva permite a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica. O seu uso sistemático, de forma descentralizada, contribui para a democratização da informação, permitindo que todos os profissionais de saúde tenham acesso à

informação e as tornem disponíveis para a comunidade. É, portanto, um instrumento relevante para auxiliar o planejamento da saúde, definir prioridades de intervenção, além de permitir que seja avaliado o impacto das intervenções (64,71,73).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo desse estudo foi avaliar a adesão dos profissionais de saúde à nota informativa , a partir de linkage de banco de dados, como esses resultados traços estão sendo manejados com foco nas crianças abaixo de 10 anos e nas formas extrapulmonares.

2.2 Específicos

- Investigar a implementação prática das condutas recomendadas diante de resultados indicativos de Traços do Xpert Ultra por parte dos profissionais de saúde em diferentes unidades de saúde.
- Realizar uma análise comparativa das características sócio-demográficas e clínicas entre pacientes abaixo de 10 anos e aqueles com tuberculose extrapulmonar, diferenciando os casos registrados no sistema SINAN daqueles não registrados, com o intuito de identificar padrões distintivos entre esses grupos e contribuir para uma compreensão mais abrangente das variáveis que influenciam o registro em diferentes subgrupos populacionais.
- Identificar fatores de contribuição para a não adesão as recomendações do Ministério da Saúde através do Ofício Circular Nº 7/2019/CGDR/.DCCI/SVS/MS de 31/10/2019

3 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

O produto desta dissertação, será apresentado no formato de artigo a ser submetido à Revista: The Brazilian Journal of Infectious diseases. O manuscrito foi elaborado considerando o formato solicitado pela revista.

Trace results of the molecular rapid test for tuberculosis: analysis of information systems of the state of Amazonas

Cristiane Paulain David^{a,b}, Jair dos Santos Pinheiro^{b, c, d}, Renata Spener-Gomes Cordeiro dos Santos^{b, e}, Grafe Oliveira Pontes^f, Marcelo Cordeiro dos Santos^{a,b,f}

- a. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus-AM, Brasil
- b. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – UEA/FMT-HVD, Manaus-AM, Brasil
- c. Fundação de Vigilância e Saúde do Amazonas Dra. Rosemary Costa Pinto, Manaus-AM, Brasil
- d. Secretaria Municipal de Saúde de Manaus, Manaus-AM, Brasil
- e. Universidade Federal do Amazonas, Manaus- AM, Brasil, Departamento de Saúde Coletiva
- f. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus-AM, Brasil

Abstract:

Despite the Brazilian Ministry of Health's guidelines recommending that traces of tuberculosis (TB) detected by the Xpert Ultra rapid molecular test in children under 10 and in extrapulmonary cases be treated as positive, this study reveals a concerning level of non-compliance. Through a health information system linkage study, we observed that only half of the patients with trace results received the recommended guideline meaning treat TB. This finding signals a critical gap in adherence to national TB management protocols among healthcare professionals.

Introduction

Tuberculosis remains a major global health issue with specific concerns in pediatric and extrapulmonary cases due to diagnostic challenges. The Xpert Ultra test, with enhanced sensitivity for TB detection, plays a pivotal role in timely diagnosis.

Xpert MTB/RIF ULTRA is higher sensitivity as compared with prior generation particularly for individuals with smear-negative and/or paucibacillary disease (1).

Two multicopy polymerase chain reaction (PCR) amplification targets (IS6110 and IS1810) and a larger PCR chamber (2) were added to the original Xpert target, the single-copy *rpoB* gene (1, 3). With these additions, a new result labeled "traces" emerged, meant to indicate the detection of a small amount of bacterial DNA. It occurs when the assay does not detect the *rpoB* gene but does detect IS6110 and IS1081. (4) In clinical samples, trace-positive results are common and often associated with clinical uncertainty. (5)

GAL is a computerized system developed for Public Health Laboratories that carry out medium and high complexity examinations of samples of human, animal and environmental origin. (6) The system manages the work process developed by the laboratories, including all stages: registration, screening, work maps, entry of results, release of results, assistance in the diagnosis of NCD Notifiable Diseases (6).

The Notifiable Diseases Information System (Sinan) aims to collect, transmit and disseminate data routinely generated by the Epidemiological Surveillance System of the three spheres of government, through a computerized network, to support the investigation process and provide subsidies to analysis of epidemiological surveillance information on notifiable diseases (7).

The growing availability of systems capable of storing nationwide data requires the use of methodologies that connect these data to obtain bases for more robust epidemiological analyses (8,9).

No single identifier in the health system can access all patients' clinical, sociodemographic, and mortality data. Data linkage emerged as a low operational cost alternative for accessing this data.

Many studies demonstrate that some conditions can be essential factors in worsening tuberculosis infection, such as co-infection of tuberculosis with people with HIV/AIDS, tuberculosis in children under ten years of age, and the extrapulmonary form of tuberculosis. (7)

The Brazilian Ministry of Health endorses the initiation of treatment even in trace result scenarios for children under 10 and extrapulmonary TB. On the other hand, we don't know whether health professionals are following this recommendation and whether notifications are occurring correctly (7).

This present study aimed to evaluate healthcare workers' compliance with these recommendations through the Data Linkage System.

Materials and Methods

It is a cross-sectional cohort study with secondary data from the Laboratory Environment Management Information Systems (GAL), Notifiable Diseases Information System (SINAN), and Mortality Information System (SIM) from November 2019 to December 2022. The reference population was composed of individuals who underwent a Rapid Molecular Test (TRM-TB) and Culture to diagnose tuberculosis (regardless of the method) in the Amazonas laboratory network, with results released to the GAL during the study period. After extraction from the GAL database, treatment of duplicates, and relationship (linking) of exams with released TRM-TB and Culture results, a database with 48,978 records was obtained and subsequently linked to the SINAN tuberculosis databases.

Two hundred sixty-two individuals with trace results of TRM-TB were included in our study, released at the GAL from 11/2019 to 12/2022, subdivided into the groups of children under ten years old (100) and ten years old and over with a site of extrapulmonary biological material (Figure 1).

In descriptive analyses, the median was used to measure central tendency proportions, which were calculated with 95% confidence intervals, and the chi-square test was applied with $p\text{-value} < 0.05$. R software was used in data analysis. The packages and their functions are described in the respective scripts (appendix 2).

The extraction procedures from TRM-TB and Culture banks in the GAL, SINAN, and SIM systems were operationalized within the scope of the ongoing project in our research group called Tuberculosis and HIV/Aids in the state of Amazonas: situational analysis through system linkage of health information. Our study is part of the project Analysis of the outcome of the diagnostic investigation of suspected cases of tuberculosis with results Traces on the Xpert® MTB/RIF Ultra: clinical relevance for case management, approved by the FMT-HVD Research Ethics Committee, under number 5,158,089 (Annex 1).

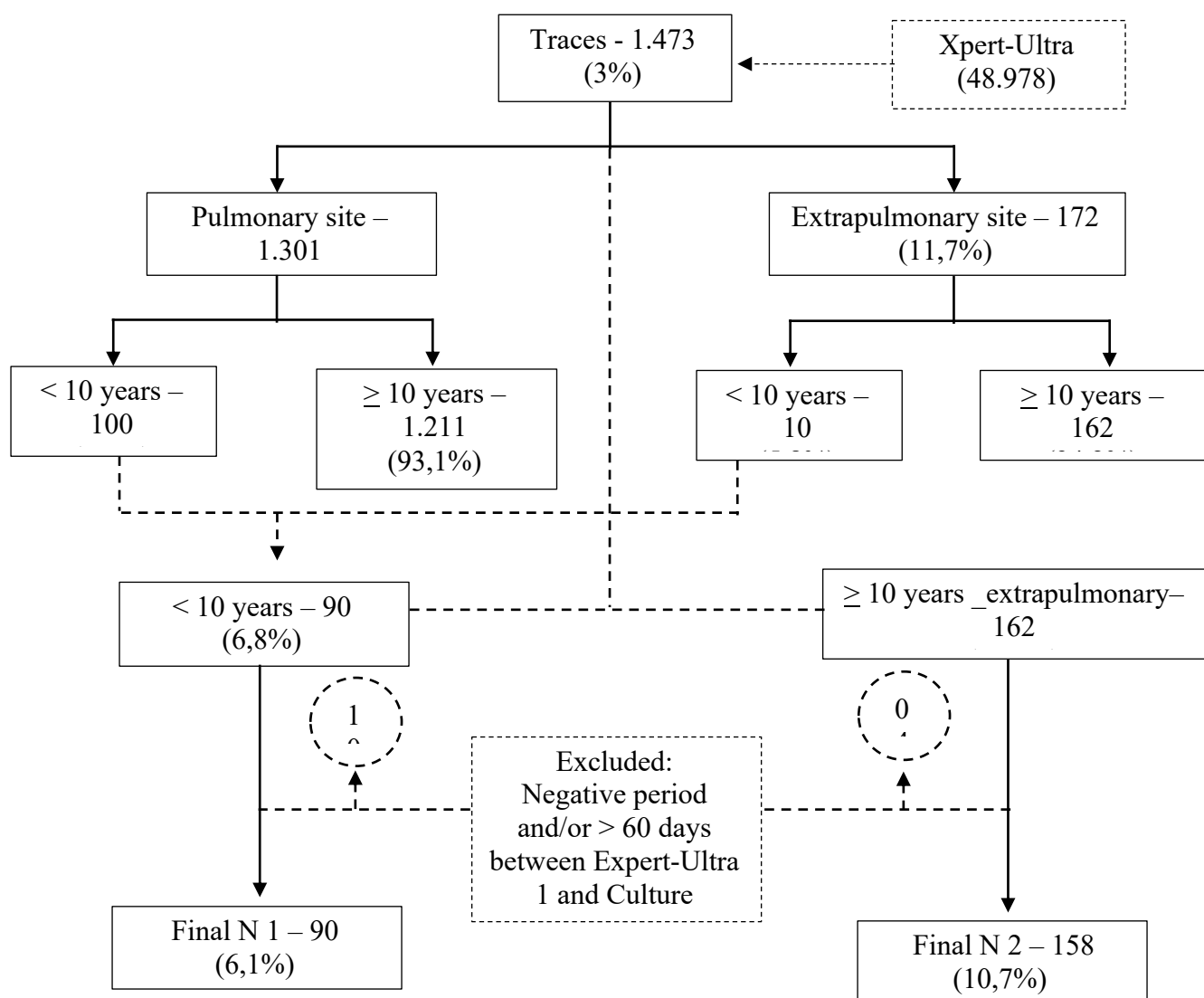


Figure 1: Flowchart of patients under ten with trace results.

Results

We developed this work through the extraction of the GAL database in the period from 2019 to 2022, where we obtained 1473 results Traces for tuberculosis from TRM Ultra with subsequent linkage with the National Tuberculosis Notification System-SINAN-TB and the Information System of Mortality-YES. Of the 1473 trace results, 100 patients were under ten years of age, ten were exclusions because they had a culture result before the TRM or because there was a more than 60-day interval between the TRM result and the culture, leaving 90 children under ten years. In this group of children, 68 (75.6%) were under 5. Regarding gender, there was no significant difference between them, where 52

(57.8%) were male and 38 (42.2%) were female. Seventy-five children (83.3%) were mixed race.

All patients with trace results underwent solid culture; 81 (90%) of these patients underwent culture using the Ogawa-kudos method, of which 48 (92.3%) patients were notified, and 33 (86.8%) were not notified in the SINAN, the other nine patients (10%) underwent solid culture examination using the Löwestein-Jensen method, in which 4 (7.69%) were reported, and 5 (13.2%) were not reported. Table 1

Regarding extrapulmonary samples, with trace results, we observed 158 patients with this result, of which 72 (45.6%) were treated, and 86 (54.4%) were not treated. Regarding the age, race, and sex characteristics of these patients, there was no significant difference concerning extrapulmonary samples.

The performance of the second TRM showed a significant difference, where 117 (74.1%) of the patients did not undergo the second test; of these, 47 (65.3%) were treated, and 70 (81.4%) were not treated, while 41 (25.9%) underwent the according to TRM, of these 25 (34.7%) were notified and 16 (18.6%) were not treated, as demonstrated in table 2.

Of the 158 patients with extrapulmonary tuberculosis, 148 (93.7%) did not undergo the liquid culture test; of these, 64 (88.9%) were notified, and 84 (97.7%) were not notified in SINAN, ten patients (6.33%) underwent a liquid culture test, of which 8 (11.1%) were notified, and 2 (2.33%) were not notified.

Table 1. Sociodemographic characteristics and simple and multiple linear regression results according to SINAN notification status for children under ten with TRM-TB result = Traços, Amazonas, 2020-2022.

Characteristics	<i>N</i> =90	Notified N = 52 (58%)	Not notified N=38 (42%)	P- total alue	Simple Linear Regression		Multiple Regression	
	(<i>N</i> ; %, <i>CI</i> 95%)	(N; %, <i>CI</i> 95%)	(N; %, <i>CI</i> 95%)		OR (<i>CI</i> 95%)	P-value OR	OR (<i>CI</i> 95%)	P-value OR
Age range								
Under 5 years old	68; 75,6% [65,4%;84,0%]	38; 73,1% [59,0%;84,4%]	30; 78,9% [62,7%;90,4%]	0,695	Ref.	Ref.		0,628
5 to 9 years old	22; 24,4% [16,0%;34,6%]	14; 26,9% [15,6%;41,0%]	8; 21,1% [9,55%;37,3%]		0,724 [0,259;1,921]	0,523	0,774 [0,265;2,157]	
Biological material site								
Extrapulmonary	10; 11,1% [5,46%;19,5%]	6; 11,5% [4,35%;23,4%]	4; 10,5% [2,94%;24,8%]	1,000	Ref.	Ref.		0,875
Pulmonary	80; 88,9% [80,5%;94,5%]	46; 88,5% [76,6%;95,6%]	34; 89,5% [75,2%;97,1%]		1,109 [0,294;4,622]	0,88	1,121 [0,271;5,087]	
Sex								
Female	38; 42,2% [31,9%;53,1%]	22; 42,3% [28,7%;56,8%]	16; 42,1% [26,3%;59,2%]	1,000	Ref.	Ref.		0,947
Male	52; 57,8% [46,9%;68,1%]	30; 57,7% [43,2%;71,3%]	22; 57,9% [40,8%;3,7%]		1,008 [0,432;2,368]	0,985	0,970 [0,388;2,422]	
2nd Xpert-Ultra								
No	78; 86,7% [77,9%;92,9%]	45; 86,5% [74,2%;94,4%]	33; 86,8% [71,9%;95,6%]	1,000	Ref.	Ref.		0,979
Yes	12; 13,3% [7,08%;22,1%]	7; 13,5% [5,59%;25,8%]	5; 13,2% [4,41%;28,1%]		0,974 [0,268;3,321]	0,967	0,983 [0,244;3,740]	
Solid culture method								
Ogawa-Kudoh	81; 90,0% [81,9%;95,3%]	48; 92,3% [81,5%;97,9%]	33; 86,8% [71,9%;95,6%]	0,485	Ref.	Ref.		0,456
Löwestein-Jensen	9; 10,0% [4,68%;18,1%]	4; 7,69% [2,14%;18,5%]	5; 13,2% [4,41%;28,1%]		1,818 [0,449;7,829]	0,398	1,726 [0,49;7,775]	

time between TRM-Tb collection and culture								
Under 1 day	84; 93,3% [86,1%;97,5%]	48; 92,3% [81,5%;97,9%]	36; 94,7% [82,3%;99,4%]	1,000	Ref.	Ref.		
From 1 to 14 days	6; 6,67% [2,49%;13,9%]	4; 7,69% [2,14%;18,5%]	2; 5,26% [0,64%;17,7%]		0,69 [0,08;3,98]	0,688	0,652 [0,083;3,692]	0,642
Evolution to death								
No	85; 94,4% [87,5%;98,2%]	49; 94,2% [84,1%;98,8%]	36; 94,7% [82,3%;99,4%]	1,000	Ref.	Ref.		
Yes	5; 5,56% [1,83%;12,5%]	3; 5,77% [1,21%;15,9%]	2; 5,26% [0,64%;17,7%]		0,907 [0,115;5,76]	0,918	0,878 [0,105;6,000]	0,894
Median age	2,30 [1,00;4,75]	2,85 [2,66;4,08]	1,85 [1,87;3,74]	0,161	0,92 [0,78;1,08]	0,323	-	-

Tabela 2. Características sociodemográficas e resultados da regressão linear simples e múltipla segundo o status da notificação no SINAN para casos de TB Extrapulmonar com resultado do TRM-TB = Traços, Amazonas, 2020-2022.

Characteristics	N=158 (100,0%)	Notified N=72 (45,6%)	Not Notified N=86 (54,4%)	P-total value	Simple Linear Regression	Multiple Regression		
	(N; %; IC95%)	(N; %; IC95%)	(N; %; IC95%)		OR (IC95%)	P- value OR	OR (IC95%)	P- value OR
Age range:								
10 to 39 years	46 (29,1%) [22,2%;36,9%]	26 (36,1%) [25,1%;48,3%]	20 (23,3%) [14,8%;33,6%]	0,111	Ref.	Ref.		
40 years and over	112 (70,9%) [63,1%;77,8%]	46 (63,9%) [51,7%;74,9%]	66 (76,7%) [66,4%;85,2%]		1,865 [0,935;3,768]	0,078	-	-
Race/Color								
White	13 (8,23%) [4,45%;13,7%]	3 (4,17%) [0,87%;11,7%]	10 (11,6%) [5,72%;20,3%]	0,159	Ref.	Ref.		
Different from White	145 (91,8%) [86,3%;95,5%]	69 (95,8%) [88,3%;99,1%]	76 (88,4%) [79,7%;94,3%]		0,330 [0,072;1,132]	0,102	0,355 [0,074;1,296]	
Material appearance biological								
Liquid	139 (88,0%) [81,9%;92,6%]	64 (88,9%) [79,3%;95,1%]	75 (87,2%) [78,3%;93,4%]	0,938	Ref.	Ref.		
Solid	19 (12,0%) [7,40%;18,1%]	8 (11,1%) [4,92%;20,7%]	11 (12,8%) [6,56%;21,7%]		1,173 [0,448;3,199]	0,747	1,327 [0,451;4,019]	
Sex								
Female	70 (44,3%) [36,4%;52,4%]	33 (45,8%) [34,0%;58,0%]	37 (43,0%) [32,4%;54,2%]	0,847	Ref.	Ref.		

Characteristics	<i>N=158 (100,0%)</i>	Notified <i>N=72 (45,6%)</i>	Not Notified <i>N=86 (54,4%)</i>	P-total value	Simple Linear Regression		Multiple Regression	
	<i>(N; %; IC95%)</i>	<i>(N; %; IC95%)</i>	<i>(N; %; IC95%)</i>		OR (IC95%)	P- value OR	OR (IC95%)	P- value OR
Male	88 (55,7%) [47,6%;63,6%]	39 (54,2%) [42,0%;66,0%]	49 (57,0%) [45,8%;67,6%]	0,034	1,121 [0,596;2,108]	0,723	0,917 [0,455;1,832]	
2nd Xpert-Ultra-TB								
No	117 (74,1%) [66,5%;80,7%]	47 (65,3%) [53,1%;76,1%]	70 (81,4%) [71,6%;89,0%]		Ref.	Ref.		
Yes	41 (25,9%) [19,3%;33,5%]	25 (34,7%) [23,9%;46,9%]	16 (18,6%) [11,0%;28,4%]		0,430 [0,204;0,883]	0,023	0,341 [0,154;0,732]	
Evolution to death				1,000				
No	98 (62,0%) [54,0%;69,6%]	45 (62,5%) [50,3%;73,6%]	53 (61,6%) [50,5%;71,9%]		Ref.	Ref.		
Yes	60 (38,0%) [30,4%;46,0%]	27 (37,5%) [26,4%;49,7%]	33 (38,4%) [28,1%;49,5%]		1,038 [0,544;1,986]	0,910	0,965 [0,454;2,042]	
Performed Liquid Culture				0,044				
No	148 (93,7%) [88,7%;96,9%]	64 (88,9%) [79,3%;95,1%]	84 (97,7%) [91,9%;99,7%]		Ref.	Ref.		
Yes	10 (6,33%) [3,08%;11,3%]	8 (11,1%) [4,92%;20,7%]	2 (2,33%) [0,28%;8,15%]		0,190 [0,28;0,791]	0,040	0,195 [0,027;0,913]	
Resident in Amazonas				0,456				
No	7 (4,43%) [1,80%;8,92%]	2 (2,78%) [0,34%;9,68%]	5 (5,81%) [1,91%;13,0%]		Ref	Ref.		
Yes	151 (95,6%) [91,1%;98,2%]	70 (97,2%) [90,3%;99,7%]	81 (94,2%) [87,0%;98,1%]		0,463 [0,065;2,221]	0,366	-	-

Characteristics	N=158 (100,0%)	Notified N=72 (45,6%)	Not Notified N=86 (54,4%)	P-total value	Simple Linear Regression		Multiple Regression	
	(N; %; IC95%)	(N; %; IC95%)	(N; %; IC95%)		OR (IC95%)	P- value OR	OR (IC95%)	P- value OR
Time between TRM- Tb collection and culture								
Less than 60 days	85 (53,8%) [45,7%;61,8%]	38 (52,8%) [40,7%;64,7%]	47 (54,7%) [43,5%;65,4%]	0,940	Ref.	Ref.		
60 days and more	73 (46,2%) [38,2%;54,3%]	34 (47,2%) [35,3%;59,3%]	39 (45,3%) [34,6%;56,5%]		0,927 [0,494;1,740]	0,814	0,924 [0,452;1,876]	
Median Age (years)	54,4 [48,9;58,9]	47,0 [42,6;51,2]	58,7 [49,6;58,0]	0,014	1,02 [1,00;1,04]	0,026	1,020 [1,001;1,040]	
Median release time between TRM-TB and Culture (days)	59,0 [59,0;60,0]	59,0 [57,4;65,4]	59,0 [56,5;60,8]	0,628	0,99 [0,96;1,01]	0,229	-	-

When linking the SINAN data with the SIM data, of the 90 children, 5 (5.56%) of the children with trace results died, three were treated, and two were not treated; as for the patients with extrapulmonary tuberculosis, out of the 158 within this type of tuberculosis, 60 died, 27 were treated, and 33 were not treated.

Discussion

In this work, we observed that of the 1473 patients with trace results, 90 were children under ten years of age, where 42.2% of these children did not undergo treatment for tuberculosis based on the trace result, contrary to WHO recommendations. No significant differences in socio-demographic characteristics were observed between the groups. This may be related mainly to the need for a more adequate interpretation of these results by health professionals, despite the recommendation of the WHO and the Ministry of Health.

An interesting fact from our work was that of the 1473 patients with trace results for tuberculosis, only 90 (6.2%) were children; this small percentage of this diagnosis in children may be due to the difficulty in diagnosing these patients as described by the recommendation of pediatric management (2020).

Another interesting fact from this work concerns the treatment of these children, where 57.8% were not treated, and 42.2% were treated, which demonstrates the controversy among health professionals in following immediate treatment of tuberculosis in children with trace results, contrary to MS and WHO recommendations.

When we analyze patients with an extrapulmonary diagnosis who should also start treatment, when they obtain trace results, this controversy regarding the beginning of treatment is repeated since out of 158 patients, 52 (45.6%) start treatment. In contrast, 86 (54.4%) do not start treatment, an aspect similar to that observed in children under ten.

When we deal with the outcomes of these cases, death is undoubtedly the worst outcome of the disease; in our work, 5.56% of children died. However, according to a systematic review of the underreporting of tuberculosis in Brazil, there are a large number of deaths that are not reported by health systems (Rejane, 2012). Another work carried out and published in the American Society of Microbiology estimates that more than 96% of pediatric deaths related to

tuberculosis occur in children who have not received anti-tuberculosis treatment, highlighting the importance of early and accurate diagnosis.

In our work, we observed that the mortality of patients with extrapulmonary tuberculosis linked to the SIM with trace results was 60 patients, where 27 received treatment and 33 did not receive treatment, again corroborating the divergence in the conduct at the beginning of treatment. However, in these results, it is necessary to analyze that this divergence also results in a very similar number of deaths between patients who were treated and who were not treated, suggesting that new studies must be carried out to determine whether these data are related to ineffective treatment or whether it is a related failure in the notification system. Some studies already describe the ineffectiveness of notification between the SINAM and SIM systems, which contributes to the difficulty characterizing determining factors in the worsening of tuberculosis.

Tuberculosis in children still represents a high mortality rate in the world; around 1 million children fall ill from tuberculosis, and of these, it is estimated that 22.6% die (Kay AW 2022). Brazil is among the 30 countries with a high burden of tuberculosis, according to the WHO (WHO, 2023); on the other hand, many cases of tuberculosis in children and extrapulmonary samples are underreported due to the difficulty in diagnosing these patients as they are paucibacillary.

Thus, TRM is an essential tool for early diagnosis. Although the Trace results do not always represent the disease, as they may correspond to false-positive results, in patients treated for tuberculosis, in most cases, when it comes to children, the treatment in Early childhood can be a determining factor in reducing mortality. Sung et al. found that approximately 25% of patients with “trace” results had active TB and that symptoms and radiographic abnormalities were the most distinguishing features between screen-positive individuals and those without microbiologically confirmed TB (12). The WHO and the Ministry of Health recommend immediate treatment for these patients. This is because, although positive results may be specific for TB, sensitivity is often low in children due to their paucibacillary disease. Most children present with smear-negative disease, and the culture yield may be less than 40%. Test yield is lower in children under five and may be further impacted by the quality, type, and number of samples collected.

Another explanation is that bacilli were rendered nonviable (and thus culture negative) by gastric acid, by delays in inoculation of the culture medium, by antituberculosis therapy initiated before the time of testing, or by host inflammatory response. In a recent study evaluating the diagnostic value of Ultra in childhood tuberculosis using high-quality respiratory samples (bronchoalveolar lavage fluid), 58% of Ultra-positive samples were negative on both smear microscopy and culture (16).

The lack of understanding among many health professionals about the importance of starting treatment for children is alarming since early treatment of these patients directly interferes with the cure outcome. In contrast, late treatment, when the disease is at an advanced stage, reduces the effectiveness of treatment and the chance of cure, contributing to the large number of deaths in this age group.

Our work corroborates most data in the literature. However, the understanding of the trace result's accurate meaning and the need for immediate treatment in paucibacillary patients has yet to be elucidated. In part, it is necessary for linking systems to become more reliable to understand the outcomes and convince the health professional of the absolute need to start early treatment in these patients. The lack of compliance with TB treatment guidelines is a multifaceted issue. Potential contributing factors to non-compliance may include lack of awareness of the guidelines, diagnostic uncertainty, or systemic barriers within healthcare settings. The implications of these findings suggest the need for targeted educational interventions and policy enforcement to improve adherence rates.

Conclusion

This study highlights a substantial non-compliance rate with national guidelines for initiating TB treatment based on trace results from the Xpert Ultra test in children and extrapulmonary TB cases. Addressing this gap is essential to improve TB control efforts in Brazil. To enhance compliance, it is recommended to increase training on TB guidelines, integrate decision support tools into EHR systems, and conduct regular audits of TB case management.

References

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil 2 ed [Internet]. 2019. Available at:

2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Campos H. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ [Internet]. 2006;15(1):29–35. Available at: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/13404591932.pdf>
4. Verver, S., Warren, R. M., Munch, Z., Richardson, M., van der Spuy, G. D., Borgdorff, M. W., ... & van Helden, P. D. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. The Lancet, 2004, 363 (9404), 212-214.
5. Verver, S., Warren, R. M., Munch, Z., Richardson, M., van der Spuy, G. D., Borgdorff, M. W., ... & van Helden, P. D. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. The Lancet, 2004, 363 (9404), 212-214.
6. <https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/#:~:text=O%20Sistema%20de%20Informa%C3%A7%C3%A3o%20Sobre,dados%20sobre%20mortalidade%20no%20pa%C3%ADs>.
7. Rocha, M. S., Bartholomay, P, Cavalcante, M V , Medeiros, F. C., Codenotti, S. B. , Pelissari, D M, Andrade, K B , Silva, G. D. M., Arakaki-Sanchez, D. , Pinheiro, R S. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 29(1):e2019017, 2020.
8. <https://www.fvs.am.gov.br/gal/#:~:text=Sistema%20informatizado%20desenvolvido%20para%20os,origem%20humana%2C%20animal%20e%20ambiental>
9. Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis; Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas; OFÍCIO CIRCULAR Nº 7/2019/CGDR/.DCCI/SVS/MS. Brasília, 31 de outubro de 2019.

4 LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, a população do estudo representa a população do Amazonas, que possui alta prevalência de tuberculose, não podendo ser generalizado para toda a população do Brasil, principalmente para locais de baixa prevalência.

Neste trabalho, foram empregados o uso de banco de dados os quais apresentam limitações decorrentes de sua possível incompletude. O sistema de vigilância SINAN-TB, empregado neste estudo, pode estar exposto a omissões nas notificações. Nota-se uma inclinação para o registro mais frequente de tuberculose em estágios avançados, particularmente em áreas brasileiras de menor poder aquisitivo. É importante ressaltar que essas limitações não invalidam o estudo, mas fornecem um contexto crítico para a interpretação e aplicação dos resultados.

Outra limitação importante foi que não estudamos o desfecho clínico dos pacientes, não sendo possível inferir se os pacientes que não foram tratados evoluíram de forma favorável ou desfavorável, essa informação é bastante relevante visto que pode modificar as recomendações do Ministério da saúde. Futuras pesquisas poderão abordar essas lacunas, contribuindo para uma compreensão mais completa do tema traços.

4 CONCLUSÃO

Este estudo destaca uma significativa taxa de não conformidade com as diretrizes nacionais para o início do tratamento da tuberculose, com base nos resultados do teste Xpert Ultra em crianças e casos extrapulmonares de tuberculose. Preencher essa lacuna é crucial para aprimorar os esforços de controle da tuberculose no Brasil. Recomenda-se, para melhorar a adesão, o reforço na capacitação sobre as diretrizes relacionadas à tuberculose, a integração de ferramentas de apoio à decisão nos sistemas eletrônicos de registros de saúde (EHR) e a realização periódica de auditorias na gestão de casos de tuberculose.

5 REFERÊNCIAS

1. Fernandes Maia¹ CM, R. Barbosa Martelli² D, Mendes L. da Silveira² DM, Araújo Oliveira³, 4 E, Martelli Júnior¹, 2 H. Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. J Bras Pneumol [Internet]. 2022 Apr 30;1(1–30):e20220082. Available from: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3676/en-US/tuberculosis-in-brazil--the-impact-of-the-covid-19-pandemic>
2. Melo MC de, Barros H, Donalisio MR. Temporal trend of tuberculosis in Brazil. Cad Saude Publica [Internet]. 2020;36(6):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000605009&tlng=en
3. ANDRADE ET. Aspectos subjetivos do paciente ao diagnóstico de tuberculose e adesão terapêutica: contribuição à educação médica. Fundação Osvaldo Cruz. 2014;
4. Costa RR, Silva MR, Rocha AS, Abi-Zaid KCF, Junior AAF, Souza DMK, et al. Tuberculose: perfil epidemiológico em hospital referência no tratamento da doença. Rev Médica Minas Gerais. 2014;24(5):57–64.
5. Daronco A, Borges TS, Sonda EC, Lutz B, Rauber A, Battisti F, et al. Distribuição espacial de casos de tuberculose em Santa Cruz do Sul, município prioritário do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2000 a 2010. Epidemiol Serv Saúde. 2012;21(4):645–54.
6. Kritski A, Andrade KB, Galliez RM, Maciel ELN, Cordeiro-Santos M, Miranda SS, et al. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2018 Feb;51(1):2–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000100002&lng=en&tlng=en
7. Cortez AO, Melo AC de, Neves L de O, Resende KA, Camargos P. Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. J Bras Pneumol [Internet]. 2021;47(2):e20200119. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33656156>
8. Reis AJ, Pizzol JLD, Gattelli R, Groll A von, Ramos DF, Ramis IB, et al. Thesis and dissertations examining tuberculosis in Brazil between 2013 and 2019: an overview. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2022;55(1):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822022000100328&tlng=en
9. Busatto C, Mespaque J, Schwarzbald P, Souza CD de, Jarczewski CA, Meucci RD, et al. Tuberculosis in prison inmates in Southern Brazil: investigating the epidemiological and operational indicators. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2022;55(1):1–30. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822022000100339&tlng=en

10. Macedo LR, Maciel ELN, Struchiner CJ. Populações vulneráveis e o desfecho dos casos de tuberculose no Brasil. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2021 Oct;26(10):4749–59. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232021001004749&tlng=pt
11. Garrido M da S, Bühner-Sékula S, Souza AB de, Ramasawmy R, Quincó P de L, Monte RL, et al. Temporal distribution of tuberculosis in the State of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2015 Jun;48(suppl 1):63–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000800063&lng=en&tlng=en
12. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC de, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2020 Mar;29(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000101201&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
13. Chitwood MH, Pelissari DM, Marques da Silva GD, Bartholomay P, Rocha MS, Arakaki-Sanchez D, et al. Trends in Untreated Tuberculosis in Large Municipalities, Brazil, 2008–2017. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar;27(3):957–60. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/3/20-4094_article.htm
14. Souza CDF de, Paiva JPS de, Silva LF da, Leal TC, Magalhães M de AFM. Trends in tuberculosis mortality in Brazil (1990-2015): joinpoint analysis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2019;45(2):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132019000200301&tlng=en
15. Brasil. OFÍCIO CIRCULAR Nº 7/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS [Internet]. Ministério da Saúde (BR). 2019 [cited 2024 Jan 31]. p. 1. Available from: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/TUBERCULOSE-OFICIO-CIRCULAR-7-2019-MS-SVS-NOVA-ORIENTAÇÃO-PARA-CULTURA-E-TS-APOS-KIT-ULTRA.pdf>
16. Lopes D, Lopes AC. Tuberculose peritoneal : um diagnóstico diferencial no abdômen agudo . Relato de caso * Peritoneal tuberculosis : a differential diagnosis in acute abdomen . Case report. *Rev Bras Clin Med Sao Paulo*. 2012;10(6):544–6.
17. Moza PG, Rey L. Fatores sócio-demográficos e comportamentais relacionados à esquistossomose em uma agrovila da zona canavieira de Pernambuco , Sociodemographic and behavioral factors related to schistosomiasis in a rural village of the sugar cane belt in Pernambuco State. *Cad Saúde Públ*. 1998;14(1):107–15.
18. Belo EN, Orellana JDY, Levino A, Basta PC. Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela : situação

epidemiológica e fatores associados ao abandono. Rev Panam Salud Publica. 2013;34(5):321–9.

19. Pérez-Porcuna TM, Ascaso C, Malheiro A, Abellana R, Martins M, Sardinha JFJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in young children: Analyzing the performance of the diagnostic tests. PLoS One. 2014;9(5).
20. Garrido MS, Buhner-Sekula S, Souza AB, Ramasawmy R, Quinco PL, Monte RL, et al. Temporal distribution of tuberculosis in the State of Amazonas, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(Suppl I):63–9.
21. Gonçalves MJF, Ferreira AA. Factors Associated with Length of Hospital Stay among HIV Positive and HIV Negative Patients with Tuberculosis in Brazil. PLoS One. 2013;8(4):2–8.
22. Souza MSPL, Aquino R, Pereira SM, Costa MCN, Barreto ML, Natividade M, et al. Fatores associados ao acesso geográfico aos serviços de saúde por pessoas com tuberculose em três capitais do Nordeste brasileiro. Cad Saúde Pública, Rio Janeiro. 2015;31(1):111–20.
23. Cecílio HPM, Higarashi IH, Silva MS. Opinião dos profissionais de saúde sobre os serviços de controle da tuberculose. Acta Paul Enferm. 2015;28(1):19–25.
24. Coutinho LASA, Oliveira DS, Souza GF, Filho GMCF, Saraiva MG. Perfil epidemiológico da tuberculose no município de João Pessoa - PB, entre 2007-2010. Rev Bras Ciências da Saúde. 2012;16(1):35–42.
25. Grecco R, Oliveira CBB, Silva LMC, Souza KMJ, Santos GP, Palha PF. Tratamento diretamente observado da tuberculose: processos de aprendizagem em uma instituição de ensino superior. Rev enferm UERJ, Rio Janeiro. 2014;22(1):77–82.
26. OMS. Relatório Global da OMS destaca aumento histórico no diagnóstico de tuberculose [Internet]. World Health Organization. 2024 [cited 2024 Jan 31]. p. 1. Available from: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/54719>
27. Rocha MS, Oliveira GP, Aguiar FP, Saraceni V, Sobrino R. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. Cad Saúde Pública, Rio Janeiro. 2015;31(4):709–21.
28. Magno E da S, Saraceni V, Souza AB de, Magno R da S, Saraiva M das GG, Bührer-Sékula S. Fatores associados à coinfeção tuberculose e HIV: o que apontam os dados de notificação do Estado do Amazonas, Brasil, 2001-2012. Cad Saude Publica [Internet]. 2017;33(5):1–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000505006&lng=pt&tlng=pt
29. Silva PF, Moura GS, Caldas AJM. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose pulmonar no Maranhão, Brasil, no período de 2001 a 2010. Cad Saúde Publica. 2014;30(8):1745–54.
30. Oliveira NF de, Gonçalves MJF, Oliveira NF de, Gonçalves MJF. Social

and environmental factors associated with the hospitalization of tuberculosis patients. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2013;21(2):507–14. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000200507&lng=en&tlng=en

31. A. L, R.M. DO. Tuberculosis among the Indian population in Sao Gabriel da Cachoeira, Amazonas State, Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2007;23(7):1728–32. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v23n7/26.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=17572824>
32. Garrido M da S, Buhrer-Sekula S, Souza AB, de Oliveira GP, Antunes IA, Mendes JM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Amazonas State, Brazil, 2000-2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):531–6.
33. Braga JU. Tuberculosis surveillance and health information system in Brazil, 2001-2003. *Rev Saude Publica*. 2007;41(SUPPL. 1):2001–3.
34. Garrido M da S, Penna ML, Perez-Porcuna TM, de Souza AB, Marreiro L da S, Albuquerque BC, et al. Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: A case control-study. *PLoS One*. 2012;7(6).
35. Arcêncio RA, Palha PF, Maciel ELN. The diagnosis and treatment of latent tuberculosis by nurses in Brazil: a necessary strategy. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2023;76(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672023000100100&tlng=en
36. Siqueira Santos LF, Vilarino Carneiro PH, Alves de Oliveira Serra MA, Hunaldo dos Santos L, Pinto de Andrade HL, Maia Pascoal L, et al. Tuberculosis/HIV co-infection in Northeastern Brazil: Prevalence trends, spatial distribution, and associated factors. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2022 Sep 30;16(09):1490–9. Available from: <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/16570>
37. Bollela VR. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2018 Feb;51(1):1–1. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000100001&lng=en&tlng=en
38. Lunelli M, Ferreira ICS, Sarmento MB, Chakr VCBG, Fischer GB. Pleural tuberculosis: experiences from two centers in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2022 Nov;98(6):621–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755722000729>
39. Bhering M, Dalcolmo M, Sarubbi Júnior V, Kritski A. Barriers faced by patients in the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis in Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2022 Jun 24;56(1):60. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/199931>
40. FVS-AM. Painel Epidemiológico - TUBERCULOSE [Internet]. Fundação de Vigilância em Saúde - FVS. 2024 [cited 2024 Jan 31]. p. 1. Available from: https://www.fvs.am.gov.br/indicadorSalaSituacao_view/126/2

41. Ridolfi F, Peetluk L, Amorim G, Turner M, Figueiredo M, Cordeiro-Santos M, et al. Tuberculosis Treatment Outcomes in Brazil: Different Predictors for Each Type of Unsuccessful Outcome. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Feb 8;76(3):e930–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/76/3/e930/6631480>
42. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629–35. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/216/suppl_6/S629/4589582
43. Auld SC, Kasmar AG, Dowdy DW, Mathema B, Gandhi NR, Churchyard GJ, et al. Research Roadmap for Tuberculosis Transmission Science: Where Do We Go From Here and How Will We Know When We're There? *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 3;216(suppl_6):S662–8. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/216/suppl_6/S662/4589579
44. Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: Just the FAQs. Darwin KH, editor. *MBio* [Internet]. 2017 Dec 29;8(6):1–30. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01910-17>
45. Yates TA, Khan PY, Knight GM, Taylor JG, McHugh TD, Lipman M, et al. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb;16(2):227–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915004995>
46. Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2017 Jun 15;185(12):1327–39. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/185/12/1327/3811172>
47. Dowdy DW, Grant AD, Dheda K, Nardell E, Fielding K, Moore DAJ. Designing and Evaluating Interventions to Halt the Transmission of Tuberculosis. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 3;216(suppl_6):S654–61. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/216/suppl_6/S654/4589578
48. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Jun;53(6):1900391. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00391-2019>
49. Kompala T, Sheno S V., Friedland G. Transmission of Tuberculosis in Resource-Limited Settings. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2013 Sep 4;10(3):264–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11904-013-0164-x>
50. Dowdy DW, Azman AS, Kendall EA, Mathema B. Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 15;59(8):1123–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu506>
51. Gava C, Malacarne J, Rios DPG, Sant, Anna CC, Camacho LAB, et al. Tuberculosis in indigenous children in the Brazilian Amazon Tuberculose

- em crianças indígenas da Amazônia brasileira Tuberculosis en niños indígenas en el Amazonas Brasileño. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2013;47(1):77–85. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&%5Cnpid=S0034-89102013000100011
52. Machado Filho AC. Incidência da tuberculose em indígenas do município de São Gabriel da Cachoeira, AM. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(3):243–6.
 53. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Jan 15;2021(1):1–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012768.pub3>
 54. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, Viney K, Brands A, Masini T, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 Sep 6;2022(9):1–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013359.pub3>
 55. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, et al. Xpert ® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 27;1(1):1–30. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012768.pub2>
 56. Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, Parmar H, Cao Y, Ryan J, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing. *Nacy CA, editor. MBio* [Internet]. 2017 Sep 6;8(4):1–30. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00812-17>
 57. Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, Aubry A, Véziris N. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2020 May;37(5):412–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842520301078>
 58. Ule Belotti N, Madela N, Tonelli Nardi S, Mariano D, de Souza N, Oliveira R, et al. Evaluation of xpert Mycobacterium tuberculosis rifampicin for tuberculosis diagnosis in a reference laboratory. *Int J Mycobacteriology* [Internet]. 2022;11(4):435. Available from: <http://www.ijmyco.org/text.asp?2022/11/4/435/363171>
 59. Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, Jaton K. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Nov;25(11):1370–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19301235>
 60. Macedo LR, Macedo CR, Maciel ELN. Vigilância epidemiológica da tuberculose em presídios do Espírito Santo. *Rev Bras Promoc Saude, Fortaleza*. 2013;26(2):216–22.
 61. OLIVEIRA LG et al. Análise da implantação do Programa de Controle da

Tuberculose em unidades prisionais no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(3):543–54.

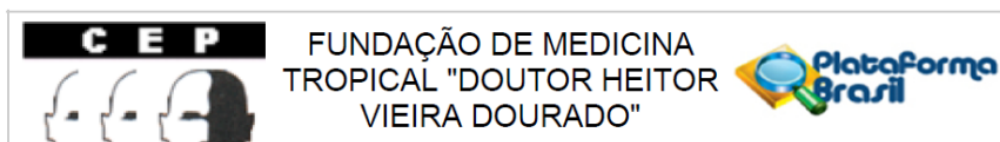
62. Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 May 18;2022(5):1–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014841.pub2>
63. Santos ML, Coeli CM, Batista J d’Arc L, Braga MC, Albuquerque M de FPM de. Fatores associados à subnotificação de tuberculose com base no Sinan Aids e Sinan Tuberculose. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2018 Oct 11;21(1):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2018000100418&lng=pt&tlng=pt
64. Pinheiro RS, Andrade V de L, Oliveira GP de. Subnotificação da tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN): abandono primário de bacilíferos e captação de casos em outras fontes de informação usando linkage probabilístico. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012 Aug;28(8):1559–68. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000800014&lng=pt&tlng=pt
65. Canto VB do, Nedel FB. Completude dos registros de tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em Santa Catarina, Brasil, 2007-2016*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2020 Jul;29(3):1–30. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000300315&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
66. Abreu RG de, Sousa AIA de, Oliveira MRF de, Sanchez MN, Abreu RG de, Sousa AIA de, et al. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017 Mar;26(2):359–68. Available from: http://revista.iec.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742017000200359&scielo=S2237-96222017000200359
67. Bartholomay P, Pinheiro RS, Pelissari DM, Arakaki-Sanchez D, Dockhorn F, Rocha JL, et al. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB): histórico, descrição e perspectivas*. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2019 Jul;28(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000201201&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
68. Jiang W-X, Huang F, Tang S-L, Wang N, Du X, Zhang H, et al. Implementing a new tuberculosis surveillance system in Zhejiang, Jilin and Ningxia: improvements, challenges and implications for China’s National Health Information System. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021 Dec 10;10(1):22. Available from: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-021-00811-w>
69. Silva MS da, Arcoverde MAM, Andrade RL de P, Zilly A, Villa TCS, Silva-

Sobrinho RA. Information system on tuberculosis: data completeness spatial analysis in the state of Paraná, Brazil. Rev da Esc Enferm da USP [Internet]. 2021;55(1):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342021000100522&tlng=en

70. Rocha MS, Bartholomay P, Cavalcante MV, Medeiros FC de, Codenotti SB, Pelissari DM, et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2020 Mar;29(1):1–30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000101201&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
71. Jesus R de, Guimarães RP, Bergamo R, Santos LCF dos, Matta ASD da, Paula Júnior FJ de. Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial: relato de experiência de uma ferramenta transformadora para a gestão laboratorial e vigilância em saúde. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2013 Sep;22(3):525–9. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000300018&lng=en&nrm=iso&tlng=en
72. Silva MLB da, Durovini P, Mota P, Kritski AL. Fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relacionamento probabilístico entre sistemas de informação. Cad Saude Publica [Internet]. 2021;37(10). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2021001005006&tlng=pt
73. Busatto C, Jarczewski CA, Dotta RM, Ely KZ, Silva PEA da, Ramis IB, et al. Completude dos dados do sistema de informações de tuberculose de pessoas privadas de liberdade do Rio Grande do Sul, Brasil. Cien Saude Colet [Internet]. 2022 Dec;27(12):4461–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232022001204461&tlng=pt
74. Jeong D, Kang H-Y, Kim J, Lee H, Yoo B-N, Kim H-S, et al. Cohort Profile: Korean Tuberculosis and Post-Tuberculosis Cohort Constructed by Linking the Korean National Tuberculosis Surveillance System and National Health Information Database. J Prev Med Public Heal [Internet]. 2022 May 31;55(3):253–62. Available from: <http://jpmph.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmph.21.635>

6 ANEXOS E APÊNDICES

6.1 ANEXO 1 - Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tuberculose e HIV/Aids no estado do Amazonas: análise situacional através de linkage dos sistemas de informação em saúde

Pesquisador: Marcelo Cordeiro dos Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74993423.8.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

6.2 ANEXO 2 - Nota Técnica do Ministério da Saúde: Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose.



Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas

OFÍCIO CIRCULAR Nº 7/2019/CGDR/.DCCI/SVS/MS

Brasília, 31 de outubro de 2019.

Aos(à) Coordenadores(as) dos Programas Estaduais de Controle da Tuberculose

Com o intuito de aprimorar e fortalecer o diagnóstico laboratorial da tuberculose (TB), a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR), com o apoio da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública, vem, por meio deste Ofício Circular nº 7/2019/CGDR/DCCI/SVS/MS, divulgar as recomendações para a utilização do novo cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra, que irá substituir o cartucho Xpert® MTB/RIF, e atualizar as recomendações das indicações de realização da baciloscopia, da cultura e dos testes de sensibilidade fenotípicos (TS) para o diagnóstico da TB.

1. TRM-TB

1.1. O Xpert® MTB/RIF, denominado no Brasil de Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB), é um teste baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, que amplifica ácidos nucleicos que são utilizados na detecção tanto do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) quanto de resistência à rifampicina. O teste é considerado rápido, pois fornece o resultado em até duas horas em ambiente laboratorial¹.

1.2. Para aprimorar o diagnóstico molecular da TB, foi desenvolvido o cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra, que possui maior sensibilidade na detecção da TB, principalmente em amostras paucibacilares, sendo sua sensibilidade comparável à da cultura líquida, considerada hoje o padrão ouro na detecção do bacilo da TB².

1.3. Apesar da maior sensibilidade do TRM-TB Ultra, em amostras

paucibacilares, como, por exemplo, em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), em crianças menores de 10 anos e em amostras extrapulmonares, um exame positivo confirma TB, porém quando negativo não exclui TB ativa e deve-se manter a investigação com cultura, preferencialmente líquida².

1.4. Ressalta-se que a sensibilidade de qualquer exame, incluindo do TRM-TB, está diretamente relacionada à qualidade da amostra biológica utilizada, sendo essencial a qualidade da sua coleta, armazenamento e transporte.

1.5. As **amostras biológicas** recomendadas para realização do TRM-TB são as mesmas anteriormente preconizadas, conforme segue:

- 1.5.1. Escarro;
- 1.5.2. Escarro induzido;
- 1.5.3. Lavado broncoalveolar;
- 1.5.4. Lavado gástrico;
- 1.5.5. Líquor;
- 1.5.6. Gânglios linfáticos (punção ou macerado); e
- 1.5.7. Macerados de tecidos.

1.6. O TRM-TB está **indicado** para o diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar e na triagem de resistência à rifampicina nos casos de retratamento, de falência ao tratamento da TB ou de suspeita de resistência.

Resultados para o TRM-TB:

- 1.6.1. Ver resultados para o TRM-TB no Quadro 1.

Quadro 1. Resultados do Teste Rápido Molecular para tuberculose - TRM-TB, utilizando o cartucho Ultra.

POPULAÇÃO	RESULTADO	INTERPRETAÇÃO
Todas	MTB não detectado	Negativo
PVHIV, crianças (< 10 anos) e pessoas com suspeita de TB extrapulmonar	MTB detectado traços, resistência indeterminada	Positivo para TB, resistência à rifampicina inconclusiva
População geral, profissionais de saúde, população privada de liberdade, população em situação de rua, população indígena e contatos de TB drogaresistente		Inconclusivo
Todas	MTB detectado, resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para TB, resistência à rifampicina inconclusiva.

Todas	MTB detectado, resistência à rifampicina não detectada	Positivo para TB, sem resistência à rifampicina
Todas	MTB detectado, resistência à rifampicina detectada	Positivo para TB, com resistência à rifampicina
Todas	Sem resultado/inválido/erro	Inconclusivo

Legenda: MTB - complexo *Mycobacterium tuberculosis*; PVHIV - pessoa vivendo com HIV; TB - tuberculose.

Considerações importantes:

1.6.2. O resultado “MTB detectado traços” deve ser considerado inconclusivo para a população geral, profissionais de saúde, população privada de liberdade, população em situação de rua, população indígena e contatos de TB resistente. Nessas situações deve-se continuar com a investigação, dependendo da avaliação clínica individualizada, podendo muitas vezes ser necessária a repetição do TRM-TB;

1.6.3. Somente em PVHIV, crianças e nos casos de suspeita de TB extrapulmonar o resultado “MTB detectado traços” deve ser considerado positivo. A cultura e o TS (preferencialmente por meio líquido) devem ser realizados para a confirmação do diagnóstico de TB e da resistência à rifampicina e demais fármacos de primeira linha e segunda linha (quando necessário). Em todos os casos, a avaliação clínica é fundamental para definição final do diagnóstico da TB;

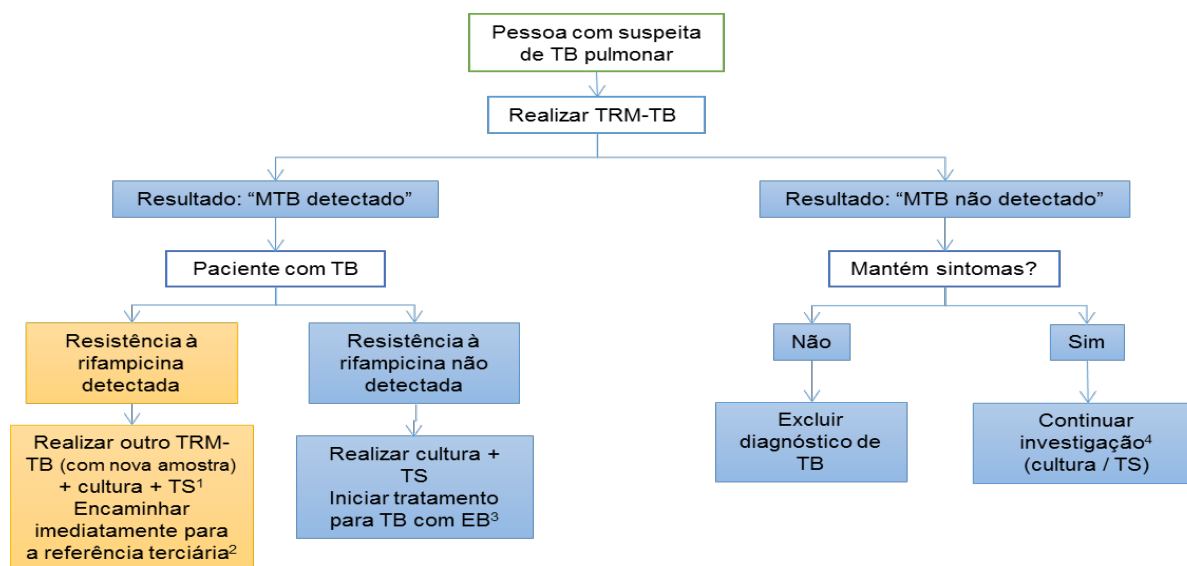
1.6.4. Quando houver possibilidade de coleta de amostra em crianças menores de 10 anos, realizar TRM-TB e cultura. Na ausência de amostra ou quando amostra negativa para TB, utilizar o escore clínico para diagnóstico dessa população²;

1.6.5. Nos casos de sugestão de TB extrapulmonar, quando a amostra resultar negativa ou na impossibilidade de coleta, na suspeita diagnóstica, manter a investigação mantida;

1.6.6. Para o acompanhamento do tratamento da TB, deve-se utilizar a baciloscopia de controle, uma vez que o TRM-TB é capaz de detectar o material genético de bactérias inviáveis;

1.6.7. Para confirmação da resistência à rifampicina por meio do TRM- TB, ou seja, para a realização do segundo teste, deve-se sempre solicitar coleta de nova amostra.

Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico de casos novos* de tuberculose pulmonar e laríngea, em adultos e adolescentes, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose**.



* Casos novos em população geral, em profissionais de saúde, em população privada de liberdade, em população em situação de rua, em população indígena e em contatos de tuberculose resistente.

** TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

¹TS: Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.

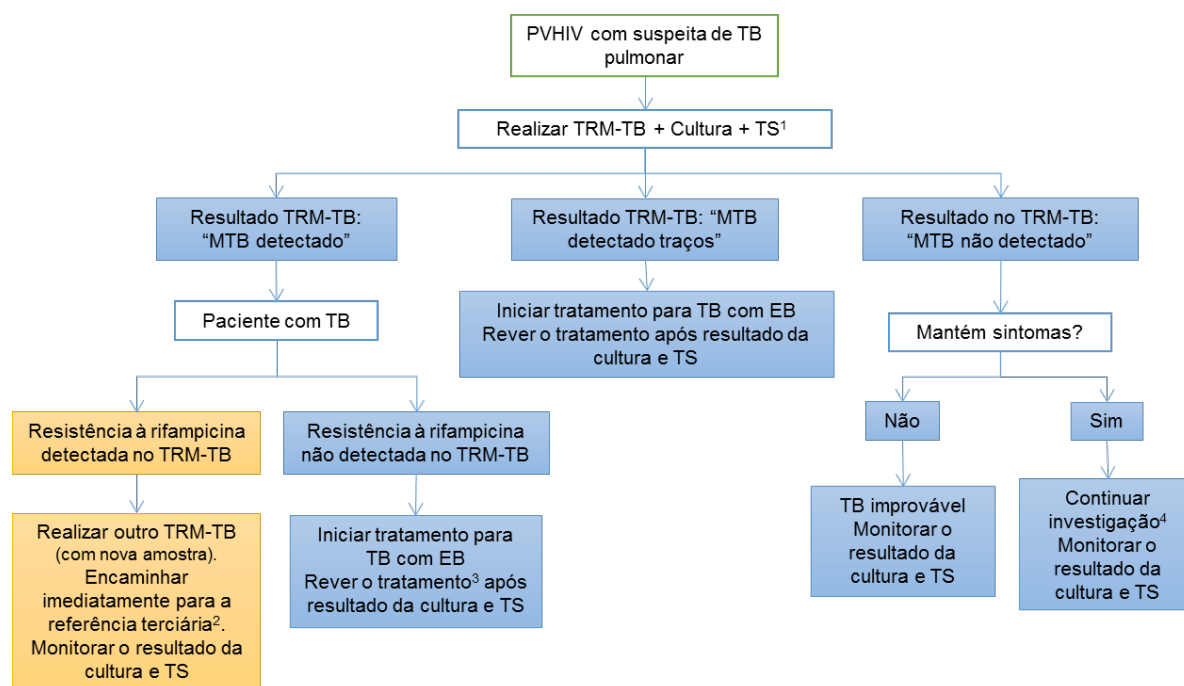
²Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogaresistente. O paciente deve chegar à referência terciária imediatamente. Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

³Iniciar o tratamento com EB: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

⁴Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

Legenda: EB – esquema básico; MTB – Complexo *Mycobacterium tuberculosis*; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – teste de sensibilidade fenotípico.

Figura 2. Algoritmo para o diagnóstico de casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes que vivem com HIV, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose*.



* TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

¹ **TS:** Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.

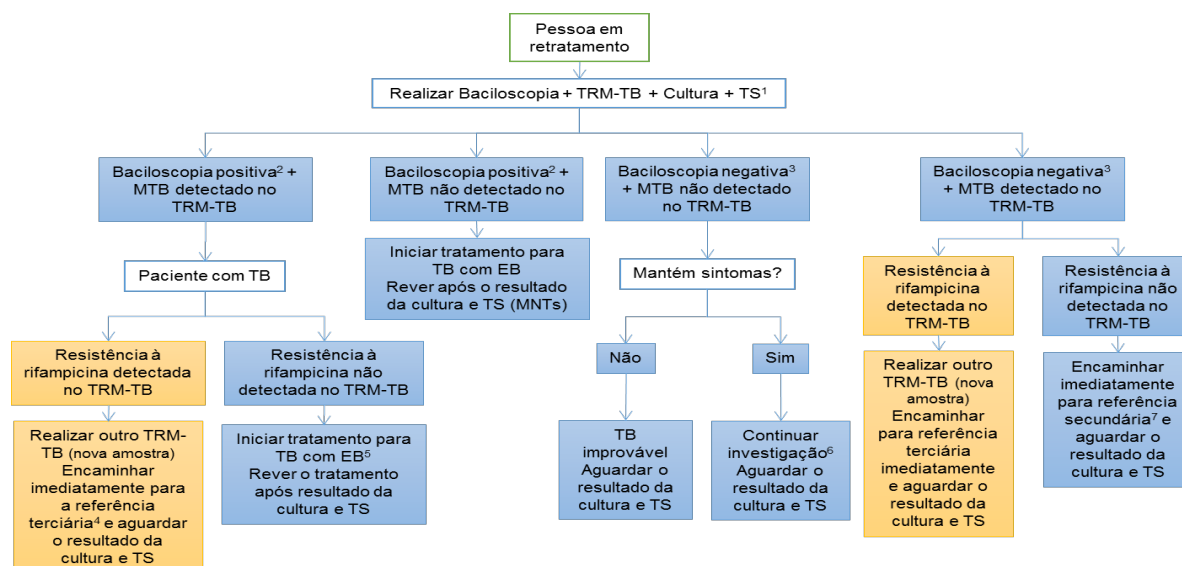
² **Referência terciária:** ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogaresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

³ **Iniciar o tratamento com EB:** reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

⁴ **Continuar a investigação:** investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

Legenda: EB – esquema básico; MTB –complexo *Mycobacterium tuberculosis*; PVHIV – pessoa vivendo com o HIV; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – Teste de sensibilidade.

Figura 3. Algoritmo para avaliação da resistência nos casos de retratamento de tuberculose, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose*.



* TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

¹ **TS:** Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.

² **Baciloscopia positiva:** pelo menos uma baciloscopia positiva, das duas realizadas.

³ **Baciloscopia negativa:** duas baciloscopias negativas.

⁴ **Referência terciária:** ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogaresistente. 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 TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

⁵ **Iniciar o tratamento com EB:** reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.

⁶ **Continuar a investigação:** investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

⁷ **Referência secundária:** ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. O paciente deve chegar à **referência imediatamente**. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura, a identificação e o TS deverão ser encaminhados ao serviço de referência.

Legenda: EB – esquema básico; MTB –complexo *Mycobacterium tuberculosis*; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – Teste de sensibilidade.

2. BACILOSCOPIA

2.1. A baciloscopia é a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) em um esfregaço de amostra clínica, preparado e corado com metodologia padronizada, podendo ser realizada em laboratórios de todos os níveis de complexidade. A pesquisa de BAAR está indicada para:

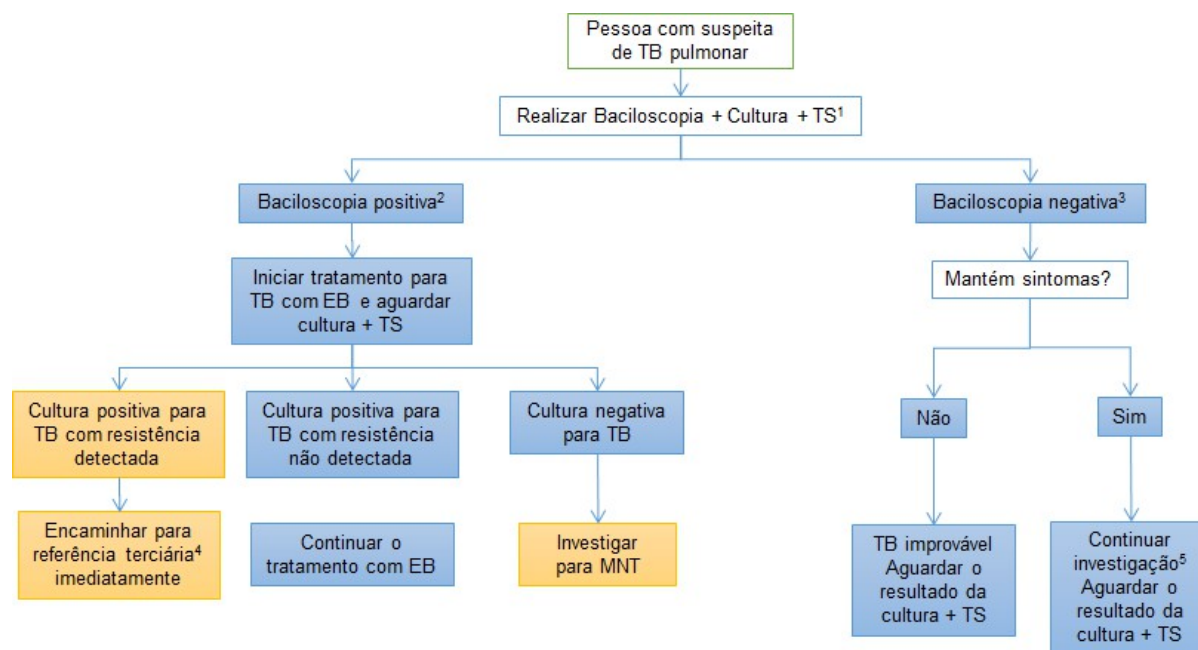
2.1.1. Sintomático respiratório (com tosse por período ≥ 3 semanas);

2.1.2. Pessoa com suspeita clínica ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo da tosse;

2.1.3. Pessoa em acompanhamento de tratamento e em confirmação de cura de caso pulmonar, com confirmação laboratorial.

2.2. A baciloscopia do escarro, quando executada corretamente, detecta a maioria dos casos pulmonares, ressalta-se que é sempre recomendada a realização de cultura para todos os casos, independente do resultado da baciloscopia.

Figura 4. Algoritmo para o diagnóstico da tuberculose, baseado na baciloscopia.



¹TS: Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.

²Baciloscopia positiva – Resultados: Número de bacilos encontrados; Positivo +; Positivo ++; e Positivo +++. Pelo menos uma baciloscopia positiva, das duas realizadas.

Outros microrganismos podem ser evidenciados na baciloscopia direta e essa possibilidade deve ser considerada na interpretação de casos individualizados.

³Baciloscopia negativa: duas baciloscopias negativas.

⁴Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogaresistente. 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 TS deverá ser encaminhado à referência terciária.

⁵Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

Legenda: EB – esquema básico; MTB – Complexo *Mycobacterium tuberculosis*; MNT – Micobactérias Não Tuberculosas; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – Teste de sensibilidade.

3. CULTURA E TESTE DE SENSIBILIDADE (TS)

3.1. Recomenda-se a realização da **cultura** e **TS**, levando em consideração a disponibilidade do TRM-TB. A identificação da espécie, assim como o TS, deve ser realizada em TODAS as culturas positivas.

Locais com acesso ao TRM-TB

3.1.1. **Casos novos (adultos e adolescentes) de TB pulmonar na população geral, profissionais de saúde, população privada de liberdade, população em situação de rua, população indígena e contatos de TB resistente:** realizar cultura em todos os casos com MTB detectado no TRM-TB (Figura 1);

3.1.2. **Casos novos (adultos e adolescentes) de TB pulmonar em PVHIV:** realizar cultura em todos os casos com sinais e sintomas de TB (Figura 2);

3.1.3. **Casos novos em crianças menores de 10 anos:** realizar cultura em todos os casos com sinais e sintomas de TB, quando amostra disponível;

3.1.4. **Casos novos de TB extrapulmonar:** realizar cultura em todos os casos com sinais e sintomas de TB;

3.1.5. **Casos de retratamento/triagem:** realizar cultura em todos os casos com sinais e sintomas de TB (Figura 3).

3.1.6. O material genético das micobactérias não tuberculosas (MNT) não é detectado pelo TRM-TB. Assim, para os casos com sinais e sintomas de MNT, as amostras devem seguir para a realização de cultura e identificação da espécie.

Recomenda-se que para os casos identificados com resistência à rifampicina, a cultura e o TS devem ser realizados, preferencialmente, em meio líquido por método automatizado, visando à agilidade do diagnóstico laboratorial

Locais sem acesso ao TRM-TB

3.1.7. Nos locais onde não há a disponibilidade do TRM-TB, a triagem para o diagnóstico da TB deve ser realizada por meio da baciloscopia, ou seja, será necessária a coleta de duas amostras de escarro, sendo uma no momento da identificação do sintomático respiratório e outra na manhã do dia seguinte;

3.1.8. Além disso, a cultura deverá ser realizada para todos os suspeitos, de forma universal, independentemente do resultado da baciloscopia.

3.2. Recomenda-se o uso do **Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL** - para o registro dos exames para investigação de tuberculose e acompanhamento do tratamento.

3.3. Para a solicitação dos exames, utilizar o formulário: “[Biologia Médica - Tuberculose - Formulário de Requisição](http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php?area=0401)” disponível em: <http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php?area=0401>;

3.4. Recomenda-se o preenchimento completo desse formulário. Nele são coletados os dados necessários para a identificação do algoritmo correto de diagnóstico (exemplo: Finalidade do exame: diagnóstico ou controle), o que auxilia o correto processamento da amostra no laboratório.

4. REFERÊNCIAS

1. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011.
2. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: MS, 2019.

Patrícia Bartholomay Oliveira
Coordenadora-Geral Substituta de Vigilância das Doenças de
Transmissão Respiratória de Condições Crônicas
CGDR/DCCI/SVS/MS

André Luiz de Abreu
Coordenador-Geral de Laboratórios de Saúde Pública
CGLAB/DAEVS/SVS/MS



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Bartholomay Oliveira, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Doenças de Trans. Resp. de Condições Crônicas, Substituto(a)**, em 01/11/2019, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **André Luiz de Abreu, Coordenador(a)-Geral de Laboratórios de Saúde Pública**, em 04/11/2019, às 10:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0011996056** e o código CRC **3D5E801B**.