



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

NOTA INFORMATIVA Nº 3/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS

Atualização das recomendações sobre as concentrações críticas de isoniazida e rifampicina para os testes de sensibilidade fenotípicos.

I - CONTEXTUALIZAÇÃO

A Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças Respiratórias de Transmissão Crônica (CGDR) e a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) vêm, por meio desta Nota Informativa Conjunta, divulgar as atualizações das concentrações críticas de isoniazida e da rifampicina para os testes de sensibilidade fenotípicos utilizados no diagnóstico laboratorial da TB no País, conforme última publicação da Organização Mundial da Saúde anexa a esta Nota.

II - ORIENTAÇÕES

Em 2020, o Programa Global de TB da OMS (GTB) iniciou a revisão, junto a parceiros internacionais, das Concentrações Inibitórias Mínimas (MICs) dos fármacos de 1ª linha utilizados no tratamento da TB, com base em dados da literatura, que teve como resultado a atualização das concentrações críticas (CCs) dos fármacos isoniazida (INH) e rifampicina (RIF), conforme quadro 1.

Quadro 1. Concentração crítica para isoniazida e rifampicina.

FÁRMACOS	MEIOS			
	LJ	7H10	7H11	MGIT
Isoniazida	0,2	0,2	0,2	0,1
Rifampicina ²	40	0,5 ¹	0,1	0,5 ¹

Todas as concentrações estão em mg/l e se aplicam ao método de proporções com 1% como Concentração Crítica (CC).

LJ: Löwenstein-Jensen; 7H10: Middlebrook à base de ágar 7H10; 7H11: Middlebrook à base de ágar 7H11; MGIT: BACTEC™ Mycobacterial Growth Indicator Tube™ 960.

1- CC alterada quando comparada à recomendação anterior da OMS.

2- São necessários mais dados para esclarecer a CC de rifampicina em meio LJ , além disso, em 7H11 a CC ainda pode estar alta devido ao fato de que a CC de rifampicina para 7H10 foi reduzido para 0,5 mg/l.

Assim, as CCs que estavam claramente acima do valor de corte epidemiológico, ou seja, os valores de CC para rifampicina em meio 7H10 e MGIT, foram reduzidas para 0,5 mg/l, sendo que os demais valores foram mantidos.

Isoniazida

A isoniazida apresenta um perfil de resistência fenotípico heterogêneo a depender das mutações identificadas genotipicamente, enquanto as mutações no gene *inhA* conferem apenas aumentos discretos na MIC, as mutações no gene *katG* podem conferir maiores aumentos na MIC. Porém, no que diz respeito às CCs, nos diferentes meios de cultura, não houve alteração, sendo todas as concentrações mantidas, conforme Quadro 1.

Rifampicina

A resistência à rifampicina, algumas vezes, apresenta discordância entre os resultados encontrados nos testes genotípicos e fenotípicos, o que ocorre devido às CCs antes utilizadas para os meios 7H10 e MGIT, que eram muito elevadas. Com a alteração da CC para 0,5 mg/l, a tendência é de que haja diminuição nessas discordâncias, porém não a sua eliminação, pois algumas mutações consideradas de resistência limítrofes ainda estarão associadas a aumentos modestos de MIC. Essas mutações podem não levar a total falta de expressão do gene *rpoB* ou mesmo apenas podem diminuir a eficiência da atividade da subunidade β da RNA polimerase e estão destacadas no quadro 2.

Devido a algumas limitações encontradas para a definição exata de MIC para a rifampicina para os diferentes meios de cultura, reforça-se que para as mutações explicitadas no **Quadro 2**:

Que os testes genotípicos são mais confiáveis na detecção de resistência à rifampicina causada por mutações de resistência limítrofes;

Que os testes fenotípicos não são considerados métodos confiáveis para confirmação dessas resistências, sendo que em caso de um teste genotípico identificar alguma dessas mutações, um resultado prévio sensível no fenotípico deve ser descartado.

Quadro 2. Visão geral das mutações no gene *rpoB* que conferem resistência à rifampicina, incluindo as sete mutações de resistência limítrofes, com grau de confiança.

Mutação que confere resistência com alto grau de confiança	Mutação que confere resistência com grau de confiança moderado	Mutação que confere resistência com baixo grau de confiança
Q432K (Q513K)	D435Y (D516Y) ¹	L430P (L511P) ¹
Q432K (Q513L)	S441L (S522L)	H445N (H526N) ¹
Q432P (Q513P)	L452P (L533P) ¹	I491F (I572F) ¹
F433dupl (F514dupl)		

D435A (D516A)		
D435F (D516F)		
D435G (D516G)		
D435V (D516V)		
S441Q (S522Q)		
H445C (H526C)		
H445D (H526D)		
H445G (H526G)		
H445L (H526L) ¹		
H445R (H526R)		
H445Y (H526Y)		
S450F (S531F)		
S450L (S531L)		
S450W (S531W)		

1- Mutações de resistência limítrofes.

Mutação limítrofe não listada: H445S (H526S)

Todas as sete mutações limítrofes constantes no Quadro 2, também detectadas pelo teste rápido molecular para tuberculose (atualmente ULTRA), devem ser consideradas clinicamente relevantes, ou seja, devem ser tratadas com um regime de tuberculose drogarristente de acordo com as diretrizes de tratamento e são, portanto, referidas como mutações de "resistência limítrofe" e que não podem ser confirmadas de forma confiável usando testes fenotípicos.

III - CONCLUSÃO

Face ao exposto, recomenda-se a utilização das novas concentrações a partir da circulação desta Nota Informativa Conjunta.

Atenciosamente,

FERNANDA DOCKHORN COSTA JOHANSEN

Coordenadora-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas

GERSON FERNANDO MENDES PEREIRA

Diretor do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

EDUARDO REGIS MELO FILIZZOLA

Coordenador- Geral de Laboratórios de Saúde Públicaes

BRENO LEITE SOARES

Diretor do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Dockhorn Costa, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas**, em 21/05/2021, às 09:22, 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 **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 21/05/2021, às 17:11, 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 **Breno Leite Soares, Diretor(a) do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde**, em 24/05/2021, às 15:15, 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 **Eduardo Regis Melo Filizzola, Coordenador(a)-Geral de Laboratórios de Saúde Pública**, em 24/05/2021, às 23:45, 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 **0020679760** e o código CRC **43541BED**.

Brasília, 20 de maio de 2021.

31/05/2021

SEI/MS - 0020679760 - Nota Informativa

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas - CGDR
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - <http://www.aids.gov.br/>