

XPert® MTB/RIF NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Resumo

A tuberculose pulmonar é uma doença infecciosa grave, que afeta aproximadamente 14 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo 87 mil novos casos em 2009 no Brasil, país considerado com alta carga da doença. Os principais sintomas da tuberculose pulmonar são: tosse, escarro - por vezes sanguinolento, - dor torácica, fraqueza, perda de peso, febre e sudorese noturna. Estima-se que, durante um ano, um indivíduo com a forma pulmonar bacilífera poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas. É uma doença curável na maioria dos casos novos, desde que o esquema terapêutico seja seguido e os pacientes sejam portadores de cepas de *M. tuberculosis* sensíveis aos fármacos anti-TB. A identificação do paciente sintomático respiratório é a principal estratégia para o controle da tuberculose.

Os testes laboratoriais, como a baciloscopia e a cultura (este, o padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose pulmonar), são atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde para confirmar os casos suspeitos de tuberculose pulmonar, caracterizados por sintomatologia clínica ou pelo exame de imagem do tórax. Em alguns casos, nos quais o diagnóstico laboratorial não pode ser realizado, o médico pode confirmar o caso pelo critério clínico epidemiológico. Uma nova opção laboratorial, o teste Xpert® MTB/RIF, é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção do complexo *M. tuberculosis* e para a triagem de tuberculose resistente a fármacos. O teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, e tem como principal benefício apresentado a integração e automatização dos três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção) necessários para a PCR em tempo real baseada em testes moleculares.

Buscou-se, portanto, apresentar evidências que demonstrassem os benefícios para o Sistema Único de Saúde na incorporação do teste Xpert® MTB/RIF no protocolo de diagnóstico da tuberculose pulmonar, como a acurácia (sensibilidade e especificidade da tecnologia), a antecipação no início do tratamento ou, ainda, os custos de testagem dos pacientes suspeitos. Foi realizada uma busca no MEDLINE (via *Pubmed*), tanto para estudos de acurácia quanto para de

custo-efetividade (para este, também foi realizada pesquisa em outros sítios eletrônicos).

A sensibilidade do teste no grupo de amostras com resultados positivos para baciloscopia e para cultura variou de 98% a 100%, porém o teste foi capaz de detectar até 78% dos casos negativos à baciloscopia (falso-negativo com baciloscopia). Quanto à especificidade, os resultados obtidos com o Xpert® MTB/RIF variaram de 90,9% a 100%, em relação à cultura. Os estudos de custo-efetividade (um brasileiro e outro sul-africano) apresentaram metodologias e resultados divergentes entre si.

Abstract

Pulmonary tuberculosis is a severe infectious disease, affecting approximately 14 million people worldwide, with 87,000 new cases in 2009 in Brazil, a country regarded with high disease burden. The main symptoms of pulmonary tuberculosis are: cough, sputum production - sometimes bloody - chest pain, weakness, weight loss, fever and night sweats. It is estimated that during one year, an individual with the pulmonary form can infect, on average, 10 to 15 people. Pulmonary tuberculosis is a curable disease in most of new cases, since the regimen is followed and the patients are carriers of strains of *M. tuberculosis* sensitive to anti-TB drugs. The identification of the symptomatic respiratory patient is the main strategy for tuberculosis control.

Laboratorial testing, such as smear microscopy and culture (the latter is the gold standard for the pulmonary tuberculosis diagnosis), are currently recommended by the Ministry of Health to confirm suspected cases of pulmonary tuberculosis, characterized by clinical symptoms or by chest imaging. In some cases in which the laboratorial diagnosis cannot be performed, the clinician can confirm the case by the clinical-epidemiological criteria. A new laboratorial option, the Xpert® MTB/RIF, is a nucleic-acid amplification test used for detection of the *M. tuberculosis* complex and for the screening of multidrug-resistant tuberculosis. The test consists in the purification, concentration and nucleic acid amplification by polymerase chain reaction (PCR) in real time, and its main benefit presented is the integration and automation of the three processes (sample preparation, am-

plification and detection) needed for real-time PCR-based molecular tests.

Evidence was sought to demonstrate the benefits of incorporating the Xpert® MTB/RIF into the Brazilian Public Health System protocol for the diagnosis of pulmonary tuberculosis, such as accuracy (sensitivity and specificity of the technology), the earlier initiation of treatment and the costs of testing patients suspected of having TB. A search was performed at MEDLINE (via Pubmed) for accuracy and cost-effectiveness studies (for this latter a search on general search sites was also carried out).

The sensitivity of Xpert® MTB/RIF for the smear-positive, culture positive group of samples varied from 98% to 100%, and the test was capable of detecting up to 78% of the smear-negative, culture positive cases (smear microscopy false-negative cases). As for specificity, the results of Xpert® MTB/RIF ranged from 90,9% to 100%, when compared to culture. Cost-effectiveness studies (a Brazilian and a South African) showed divergent methods and results amongst them.

Situação Clínica

A tuberculose é uma doença infecciosa que afeta principalmente os pulmões e é transmitida de uma pessoa para outra por meio de gotículas do aparelho respiratório de pacientes portadores da tuberculose pulmonar bacilífera. Os principais sintomas da forma ativa da tuberculose pulmonar são: tosse, escarro - por vezes sanguinolento, dor torácica, fraqueza, perda de peso, febre e sudorese noturna. Geralmente a infecção é assintomática¹. Tuberculose pulmonar bacilífera é a denominação da forma pulmonar que elimina bacilos para o exterior; o indivíduo bacilífero é a principal fonte de transmissão da doença.

O complexo *M. tuberculosis* é constituído de oito espécies, entre elas as mais importantes são: *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*². O *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), também conhecido como bacilo de Koch (BK), é o principal agente etiológico da tuberculose pulmonar³.

Além da forma pulmonar, a tuberculose pode apresentar formas extrapulmonares, cujos sinais e sintomas dependem dos órgãos e/ou sistemas acometidos. A ocorrência de formas extrapulmonares ou disseminada é maior entre pacientes HIV positivos, com imunossupressão grave. As principais formas de tuberculose extrapulmonar são: tuberculose pleural, empiema pleural tuberculoso, tuberculose ganglionar periférica, tuberculose meningoencefálica, tuberculose pericárdica e tuberculose óssea⁴.

Entretanto, a tuberculose pulmonar, além de ser mais freqüente, é também a forma mais relevante para a saúde pública, pois é a forma pulmonar, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A busca ativa do paciente sintomático respiratório (paciente com tosse há mais de 2-3 semanas) tem sido a principal estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle da tuberculose nas últimas décadas, uma vez que permite a detecção precoce das formas pulmonares⁴. Em razão desta estratégia ser inadequada em pacientes HIV positivos e em crianças, tem sido proposto uso de escores clínicos e radiológicos no diagnóstico de TB pulmonar, em diferentes cenários epidemiológicos, em adultos e em crianças⁵.

Estima-se que, durante um ano, um indivíduo com a forma pulmonar bacilífera poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas. A probabilidade de o indivíduo ser infectado e de que essa infecção evolua para a doença depende de múltiplas causas, destacando-se a idade avançada, as condições sócio-econômicas e algumas condições médicas, como diabetes *mellitus*, alcoolismo, tabagismo, transplantes de órgãos sólidos, insuficiência renal crônica, uso prolongado de corticosteróides ou outros imunossupressores e infecção por HIV².

A tuberculose pulmonar pode ser classificada como tuberculose primária e tuberculose pós-primária. Segundo o estágio da infecção e o comprometimento pulmonar, pode assumir diferentes formas clínico-radiológicas: pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou atelectásicas. Uma das formas mais graves de tuberculose pós-primária é a forma miliar, conseqüente à disseminação hematogênica, e que apresenta lesões granulomatosas muito pequenas e difusas, que atingem outros órgãos além dos pulmões. Na maioria das vezes, as formas clínicas extrapulmonares da tuberculose são decorrentes da disseminação dos bacilos pela corrente sanguínea e/ou linfática, a partir do foco de inoculação inicial no pulmão³.

A tuberculose é uma doença grave, porém curável na maioria dos casos novos, desde que os princípios da quimioterapia sejam seguidos e os pacientes sejam portadores de cepas de *M. tuberculosis* sensíveis aos fármacos anti-TB. Nos esquemas de tratamento padronizados, de primeira linha, são utilizados os seguintes medicamentos: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol².

A principal estratégia do modelo de atenção ao paciente com tuberculose, denominada DOTS (Estratégia de Tratamento Diretamente Observado), é fator essencial para se promover o efetivo controle da doença. A estratégia DOTS tem como elemento central o tratamento supervisionado e visa o aumento da adesão dos pacientes, a ampliação da

identificação das fontes de infecção (pacientes pulmonares bacilíferos) e o aumento da cura, reduzindo-se, assim, o risco de transmissão da doença na comunidade².

Situação Epidemiológica da Tuberculose

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2009 ocorreram 9,4 milhões de casos novos de tuberculose no mundo (incidência de 137 casos por 100 mil habitantes), com uma prevalência total, naquele ano, de 14 milhões de casos da doença⁶. Entre o início da década de 1990 e 2004 observou-se um aumento global da incidência da tuberculose⁷, mas, desde 2004, a incidência e a prevalência da doença no mundo vêm caindo, à exceção do sudeste asiático, onde a incidência tem permanecido estável⁶.

Em decorrência da subnotificação dos casos de tuberculose, existe uma disparidade entre os dados estimados a partir da situação clínico-epidemiológica de um país e os casos notificados. Um indicador utilizado desde meados da década de 1990 para mensurar esta situação e, como corolário, o controle sobre a doença, é a taxa de detecção de casos, ou *case detection rate* (CDR), que é calculada dividindo-se o número de casos notificados de tuberculose, em um ano, pelo número estimado de novos casos. A 44ª Assembléia Geral da OMS, realizada em 1991, definiu como uma das metas a ser atingida até 2000 (posteriormente adiada para 2005), a obtenção de um CDR igual ou maior a 70%, mas este ainda permanece, em âmbito mundial, em torno de 63%. No Brasil esta taxa evoluiu de 79%, em 1995, para 86% em 2009⁶. De qualquer modo, no último relatório da OMS sobre a tuberculose, publicado em 2010, foi conferida uma importância menor ao CDR, em função de incertezas sobre a metodologia utilizada para se mensurar as estimativas de incidência da doença⁶.

A tuberculose é uma pandemia, mas aproximadamente 80% dos casos da doença no mundo se concentram em 22 países, denominados países de alta carga da doença, ou *high-burden countries* (HBC), dentre os quais se inclui o Brasil, que ocupa o 19º lugar. Em 2009 surgiram 87 mil casos novos no país, uma incidência de 45 por 100 mil habitantes, com prevalência total de 100 mil casos, havendo maior predomínio na faixa etária economicamente ativa (15-54 anos) da sociedade e uma proporção duas vezes maior em indivíduos do sexo masculino³.

A tuberculose foi responsável por 1,3 milhões de mortes no mundo em 2009, perfazendo uma taxa de mortalidade de 20 por 100 mil habitantes. A estas mortes somam-se mais 380 mil causadas pela doença em indivíduos HIV positivos, 80% dessas concentradas no continente africano⁶. No Brasil foram 4.500 mortes em 2009, uma taxa de mortalidade de 2,3 por 100 mil habitantes, verificando-se uma

redução de quase 75% em relação a 1990, quando a taxa foi de 9,1 por 100 mil. No mundo, as taxas de mortalidade caíram em torno de 35% no mesmo período⁴ e, mantendo-se esta queda, poderá ser possível atingir a meta de redução de 50% da mortalidade por tuberculose até 2015, definida pela OMS no programa Stop TB, lançado em 1998⁸.

A transmissão da TB tem sido apontada como um dos principais fatores de perpetuação da doença no planeta, associada a fatores como a desigualdade social, o advento da AIDS e o envelhecimento da população⁶. Um dos fatores primordiais para o surgimento de novos casos é o tempo durante o qual o paciente portador de TB pulmonar mantém a cadeia de transmissibilidade⁹. Desta forma, o diagnóstico rápido da TB permite o início do tratamento medicamentoso e diminui o tempo de transmissão da doença com conseqüente diminuição do número de pessoas infectadas pelo indivíduo doente¹⁰.

Testes Diagnósticos para Tuberculose

A baciloscopia e a cultura são os métodos laboratoriais (ou bacteriológicos) atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde para confirmar os casos suspeitos de tuberculose pulmonar, caracterizados por sintomatologia clínica (tosse por três semanas ou mais, febre, sudorese noturna, perda de peso e apetite)^{3,4} ou pelo exame de imagem do tórax. Em alguns casos, nos quais o diagnóstico laboratorial não pode ser realizado, o médico pode confirmar o caso pelo critério clínico-epidemiológico^{3,4}.

Dentre os exames de imagem, o Raio-X ou radiografia de tórax é o mais utilizado e permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra doença⁴. A tomografia computadorizada do tórax é menos utilizada, pois apresenta maior custo e deve ser realizada especialmente nos casos com baciloscopia negativa que exigem melhor diagnóstico diferencial de outras doenças.

No caso de baciloscopia negativa em pacientes suspeitos de TB pulmonar, podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico, como lavado gástrico, broncoscopia e escarro induzido⁴.

A **baciloscopia** é um método simples, rápido, barato e mais utilizado mundialmente, configurando o principal método diagnóstico da tuberculose^{3,11}. Permite detectar o indivíduo bacilífero, a principal fonte de transmissão da doença. É indicada para todos os pacientes sintomáticos respiratórios e que apresentam alterações pulmonares na radiografia de tórax.

A baciloscopia é um exame microscópico que identifica o *M. tuberculosis* em um esfregaço de amostra clínica (escarro), preparado e corado com metodologia padronizada. Após

o preparo da amostra, é realizada a leitura e interpretação da lâmina por um microscopista. Na leitura de todas as baciloskopias devem ser lidos, no mínimo, 100 campos úteis de microscópico, ou seja, aqueles campos nos quais se observam elementos celulares de origem pulmonar (leucócitos, fibras mucosas e células ciliares). Os campos nos quais não aparecem esses elementos não devem ser contabilizados na leitura¹².

A sensibilidade da baciloscopia varia de 40 a 80%, dependendo de fatores como o tipo de lesão, o tipo e número de amostras, a atenção e a persistência do microscopista e a presença de co-infecção com HIV^{4,11,12,10}. O número mínimo de bacilos necessários para produzir um esfregaço com resultado positivo tem sido estimado entre 5.000 a 10.000 por mililitro, o que acarreta uma grande probabilidade da ocorrência de resultados falso-negativos^{12,9}. A negatividade desse método diagnóstico pode ser influenciada tanto pelo estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta reprodução lenta, quanto pela imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle⁹. A sensibilidade da baciloscopia pode ser melhorada pela realização de mais de uma amostra por paciente¹². Além disso, a baciloscopia não diferencia as cepas de *M. tuberculosis* resistentes ao tratamento e tampouco as discrimina de outras micobactérias atípicas^{11,10}.

A **cultura** é o método diagnóstico considerado padrão-ouro para confirmação da tuberculose^{11,9}. É o exame laboratorial que permite a multiplicação e o isolamento dos bacilos a partir da semeadura da amostra clínica, em meios de cultura específicos para micobactérias. Possui elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da tuberculose¹². O crescimento do bacilo em meio de cultura permite a identificação de *M. tuberculosis* por meio de testes bioquímicos ou moleculares e, a partir da cultura, pode-se também realizar o teste de susceptibilidade para diferenciação de cepas sensíveis e resistentes aos medicamentos disponíveis para o tratamento¹¹.

Nos países em desenvolvimento, os métodos clássicos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos, que possuem menor custo e apresentam uma proporção menor de contaminação que os meios líquidos^{4,11}. Os meios de cultura mais comumente utilizados são meios sólidos a base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh⁴. Os métodos realizados em meio de cultura sólido, embora bastante reprodutíveis, são muito trabalhosos, necessitam de grande rigor de biossegurança e fornecem resultados após longo período de tempo (15 a 30 dias). O método validado no sistema BACTEC 460TB (meio de cultura líquido), apesar de ser operacionalmente simples e proporcionar resultado um pouco mais rápido, é um método cujo princípio radiométrico restringe sua utilização. Além disso, o sistema BACTEC 460TB foi retirado do mercado

pelo fabricante. Um método não radiométrico que contém o meio líquido Middlebrook 7H9 modificado e que tem sido utilizado é o sistema MGIT (Tubo Indicador de Crescimento Micobacteriano), que se baseia no mesmo princípio que o sistema BACTEC 460TB, porém é um sistema totalmente automatizado com capacidade para 960 testes simultâneos. Este método proporciona um resultado de diagnóstico de TB em 7 a 10 dias, e de TB resistente em 10 a 15 dias¹³.

Apesar de ser considerada como método padrão-ouro para o diagnóstico de tuberculose, a cultura é pouco utilizada no processo de tomada de decisão clínica com relação ao tratamento inicial, devido à demora para obtenção do resultado. Como a reprodução do bacilo é lenta, o diagnóstico é definido em um período que pode variar de 4 a 8 semanas. Isto pode favorecer a propagação e gravidade da doença, pois o diagnóstico e o tratamento precoces interrompem o seu ciclo de transmissão⁹. Além disso, a cultura é um método mais caro que a baciloscopia, e necessita de infra-estrutura em biossegurança que não pode ser implementada facilmente em locais com poucos recursos¹¹.

Assim, a cultura é indicada para suspeitos de tuberculose pulmonar negativos à baciloscopia e para o diagnóstico de formas extrapulmonares, como meníngea, renal, pleural, óssea e ganglionar, e também para o diagnóstico de tuberculose em pacientes HIV positivos e em crianças. A cultura também está indicada, acompanhada do teste de sensibilidade, nos casos de suspeita de resistência bacteriana aos medicamentos; ao final do segundo mês de tratamento quando a baciloscopia se mantém positiva; nos casos de retratamento após falência ao esquema básico ou reinício após abandono ou cura; e em outros grupos considerados de risco para TB resistente: moradores de rua, contatos de TB pulmonar resistentes, permanência em prisões, delegacias, hospitais ou albergues nos últimos anos^{3,7}.

Além dos testes acima descritos, nos últimos anos, novos testes de imagem, fenotípicos, imunossorológicos e moleculares foram desenvolvidos. Os testes moleculares (ou testes de amplificação de ácidos nucleicos) têm como fundamento a amplificação e a detecção de seqüências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* em amostras clínicas, e fornecem resultados em um período de 24-48h. Dentre os testes moleculares atualmente existentes, o teste Xpert® MTB/RIF foi escolhido para avaliação no presente boletim.

Tecnologia

O teste Xpert® MTB/RIF é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de *M. tuberculosis* e para a triagem de cepas resistentes a fármacos. O teste consiste na purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos por reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction-PCR*) em tempo real e na identificação de se-

quências de ácidos nucleicos no genoma TB (do *M. tuberculosis*), especificamente do gene *rpoB*. A diferença deste para os demais testes de amplificação de ácidos nucleicos utilizados na detecção de TB é que a plataforma do dispositivo de teste, o GeneXpert, integra e automatiza os três processos (preparação de amostras, amplificação e detecção), necessários para a PCR em tempo real baseada em testes moleculares. O teste Xpert® MTB/RIF é atualmente único, pois utiliza um cartucho contendo todos os elementos necessários para a reação, incluindo reagentes liofilizados, tampões líquidos e soluções de lavagem¹⁴. O teste pode fornecer resultados num laboratório local, em menos de 2 horas, sem necessitar de tratamento da amostra ou de recursos humanos especializados em biologia molecular^{11,14}.

O Xpert® MTB/RIF detecta simultaneamente *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina pela amplificação, por meio de PCR, de cinco sondas sobrepostas que são complementares à região determinante da resistência à rifampicina, composta por 81 pares de bases do gene *rpoB* de *M. tuberculosis*. Em seguida, esta região é examinada com o objetivo de identificar mutações associadas à resistência à rifampicina. O processo de amplificação por PCR, neste teste, é *heminested* e o alvo amplificado é detectado em tempo real por fluorescência¹⁴. Neste processo, dois conjuntos de *primers* são utilizados em duas reações sucessivas. Na primeira PCR, um par de *primers* é usado para gerar produtos de DNA, que podem conter produtos amplificados a partir de áreas não-alvo. Os produtos da primeira PCR são, então, usados como modelo em uma segunda PCR, usando um *primer* diferente, cujo sítio de ligação esteja localizado dentro do primeiro produto amplificado, conseqüentemente, aumentando a especificidade da reação.

Para a execução do teste, uma amostra de escarro é tratada com um reagente contendo NaOH e isopropanol, o que reduz substancialmente os riscos biológicos, uma vez que diminui a viabilidade da *M. tuberculosis* por, pelo menos, seis *logs* (10⁶ vezes o número de microorganismos viáveis). A amostra tratada é manualmente transferida para um cartucho de plástico de uso único, já pré-carregado com os elementos necessários para a reação, incluindo tampões e o reagente. O cartucho é inserido no instrumento e um processo automático conclui o processamento da amostra, a extração do DNA e a PCR *heminested* em tempo real. Como o sistema integra e automatiza totalmente as etapas de extração da amostra, amplificação e detecção em um cartucho, não há necessidade de manipulação do fragmento e, desta forma, o risco de contaminação cruzada é substancialmente reduzido. Os resultados são gerados automaticamente na tela e relatados como *M. tuberculosis* negativos ou positivos (com estimativas semi-quantitativas da concentração de *M. tuberculosis* relatadas como baixa, média ou alta) e sensível ou resistente à rifampicina. Um resultado positivo não necessa-

riamente indica a presença de organismos viáveis, tendo em vista que a PCR identifica material genético de microorganismos vivos ou mortos.

Segundo a literatura, o Xpert® MTB/RIF pode ser realizado por técnicos sem qualificação específica, na ausência de uma infraestrutura de biocontenção, isto é, em configurações semelhantes aos laboratórios de diagnóstico de TB encontrados na maioria das regiões em desenvolvimento do mundo. O uso de cartuchos que podem ser carregados e processados individualmente (sem a necessidade de formação de lotes), em combinação com a natureza modular do instrumento (módulos de 1, 4, 16 ou 48) permite aos laboratórios processar as amostras em tempo real. Além disso, a compra do instrumento pode ser feita de acordo com a carga de trabalho estimada¹⁴.

Dentre as desvantagens do teste estão a necessidade de uma fonte de energia elétrica estável e ininterrupta e um computador acoplado para a análise dos dados. O instrumento necessita de, pelo menos, uma calibração anual que, atualmente, precisa ser realizada por um técnico treinado, munido de um equipamento de calibração especializado. O dispositivo mais comumente utilizado, o GeneXpert (GX4), tem uma produção limitada, e sistemas maiores, com rendimentos de até 1000 testes/dia, acarretarão custos de capital mais elevados¹⁴.

Evidências

Esta seção do boletim tem como objetivo apresentar as evidências clínicas existentes sobre a acurácia e a efetividade do teste Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. A estratégia de busca utilizada e a seleção dos estudos estão contidas na seção [Metodologia](#).

Em relação à análise do Xpert® MTB/RIF descrita na literatura, não foram identificadas revisões sistemáticas/metanálises de estudos realizados com Xpert® MTB/RIF. As evidências apresentadas a seguir são provenientes de sete estudos clínicos isolados, publicados em 2010 e 2011. As principais características e resultados dos estudos estão contidos no Quadro 1 (Anexo).

Boehme C et. al. (2011)¹⁵

Trata-se de estudo multicêntrico, que teve como finalidade avaliar a acurácia e efetividade do Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose e suas formas resistentes aos medicamentos, quando utilizado em centros de saúde de países com poucos recursos (África do Sul, Peru, Índia, Azerbaijão, Filipinas e Uganda). Foi também mensurada a efetividade da sua implantação, bem como o tempo entre a coleta da amostra para o teste e o início do tratamento.

Foram analisadas amostras de escarro (ao menos duas por paciente) de 6069 adultos (idade média de 38 anos) com suspeita de tuberculose pulmonar (apresentando pelo menos duas semanas de tosse). Essas amostras de escarro foram submetidas à cultura para micobactéria e identificação da espécie. Foram excluídos casos com baciloscopia positiva/cultura negativa, cultura contaminada e crescimento de micobactéria atípica.

Os pacientes com suspeita da doença foram separados em quatro categorias para tuberculose pulmonar, com base na análise das amostras de escarro: baciloscopia positiva e cultura positiva; baciloscopia negativa e cultura positiva; baciloscopia e cultura negativas e não tratados (sem tuberculose); e baciloscopia e cultura negativas, porém tratados para tuberculose com base nos achados clínicos e radiológicos (tuberculose clínica). Na fase de implementação, os resultados oriundos do Xpert® MTB/RIF foram encaminhados às unidades de saúde e utilizados na decisão de iniciar ou não o tratamento anti-TB. Os resultados de resistência à rifampicina, obtidos pelo Xpert® MTB/RIF, não foram disponibilizados para a tomada de decisão clínica.

Como resultado, o estudo apontou que o teste Xpert® MTB/RIF teve 90,3% de sensibilidade (Intervalo de Confiança 95%: 88,4-92%) nos casos em que a cultura foi positiva (padrão-ouro), frente a 67,1% de sensibilidade da baciloscopia. O teste apresentou uma especificidade de 99% (IC 95%: 98,5-99,3%).

Entre 385 pacientes com baciloscopia negativa e cultura positiva, a sensibilidade foi de 76,9% (72,4-80,8); entre os 124 pacientes HIV positivos a sensibilidade foi de 71,8% (63,3-78,9) e, entre 129 HIV negativos, de 77,5% (69,6-83,9).

Dos 153 pacientes com diagnóstico clínico de tuberculose, 24 (16%) tiveram resultado positivo com o Xpert® MTB/RIF, sendo que 20 deles foram tratados para tuberculose e apresentaram melhora no quadro clínico (os outros quatro pacientes não foram tratados e não há relato de seu desfecho clínico). Do restante (129 pacientes), 118 foram tratados e 67 apresentaram melhora.

Foi mensurado o desfecho de efetividade, relacionado ao tempo entre a coleta da amostra no centro de saúde e o início do tratamento com base no diagnóstico laboratorial de tuberculose pulmonar. Não foi informada a data que o médico recebeu resultado e a decisão clínica foi efetivada. O tempo médio de tratamento, usando o teste Xpert® MTB/RIF, foi de cinco dias, enquanto que os pacientes que tinham o resultado negativo com a baciloscopia, porém positivo com a cultura, iniciavam o tratamento após 56 dias, em média.

A temperatura ambiente ultrapassou o limite estabelecido pelo fabricante (de 15° a 30°) em 10% dos locais de realização

dos testes. Vários locais tinham temperaturas maiores que a aconselhável para o armazenamento dos cartuchos (de 2° a 28°), e sofreram com quedas constantes de energia, supridas por fontes extras.

Os mesmos autores conduziram um estudo prévio (Boehme *et. al.*, 2010)¹⁶ de validação laboratorial, avaliando o desempenho do teste Xpert® MTB/RIF no diagnóstico de tuberculose pulmonar e multirresistência, onde os resultados do teste molecular não foram utilizados na conduta terapêutica. Os resultados de acurácia deste estudo prévio foram semelhantes aos obtidos com o estudo de implantação, publicado em 2011.

Rachow A et. al. (2011)¹⁷

Estudo realizado em hospital da cidade de Mbeya (Tanzânia), que teve como objetivo validar a acurácia diagnóstica do teste Xpert® MTB/RIF em pacientes infectados e não infectados com HIV, e com suspeita de TB. Os resultados do Xpert® MTB/RIF não foram utilizados para decisão clínica, tampouco os resultados indeterminados foram avaliados. Trezentos pacientes adultos que se apresentaram no *Mbeya Referral Hospital* com sintomas sugestivos de tuberculose pulmonar, entre os meses de julho e setembro de 2007, foram entrevistados para ingressar no estudo. Dos 300 pacientes entrevistados, 292 foram selecionados, dos quais foram coletadas três amostras de escarro.

Os pacientes foram classificados em 5 grupos diferentes, de acordo com os *status* microbiológico, radiológico e clínico, identificados durante o recrutamento e as visitas de seguimento: 1) pacientes com tuberculose pulmonar confirmada por microbiologia, por pelo menos uma baciloscopia e uma cultura positivas (B+/C+); 2) pacientes com tuberculose pulmonar confirmada por microbiologia com baciloscopia negativa, mas pelo menos, com uma cultura positiva (B-/C+); 3) paciente com infecção torácica bacteriana, negativo à baciloscopia e à cultura, e que apresentou resposta ao tratamento com amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprima ou cefpodoxima, com recuperação completa (nenhum tratamento para tuberculose foi dado a esse grupo de pacientes) (No TB/C-); 4) pacientes classificados com tuberculose pulmonar (apesar da ausência de confirmação microbiológica) com base nos achados clínicos e radiológicos, após falha na resposta a dois ciclos de tratamento oral com amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprima ou cefpodoxima (tuberculose clínica – todos os pacientes mostraram resposta clínica evidente ao tratamento da tuberculose no seguimento do estudo (TB Clínica/C-) e 5) pacientes com diagnóstico indeterminado, que foram perdidos durante o seguimento do estudo ou para os quais não havia o conjunto completo dos dados (resultados da cultura e dos exames radiológi-

cos não disponíveis – nenhum tratamento para tuberculose foi usado).

Amostras de escarro congeladas dos 292 pacientes foram analisadas por meio do teste Xpert® MTB/RIF no período de janeiro a março de 2010. No grupo de pacientes com baciloscopia e cultura positivas para tuberculose, o resultado do teste com Xpert® MTB/RIF foi também positivo em 98% (sensibilidade; IC 95%: 89,6-100%) dos casos

Dentre os pacientes com baciloscopia negativa, porém cultura positiva, o resultado do teste com Xpert® MTB/RIF foi positivo em 61,1% (IC 95%: 35,7-82,7%) dos casos. Os autores afirmam que a diferença de sensibilidade do teste entre os grupos anteriores (98% e 61%) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). O uso do Xpert® MTB/RIF, portanto, aumentou em 19,6% o total de pacientes com o diagnóstico correto de tuberculose, em relação à baciloscopia, previamente ao resultado da cultura (61 amostras corretamente diagnosticadas pelo Xpert® MTB/RIF, 51 pela baciloscopia e 69 pela cultura).

No grupo de pacientes com tuberculose não diagnosticada clinicamente e com cultura negativa, o resultado do teste com Xpert® MTB/RIF foi negativo em 99% dos casos (especificidade; IC 95%: 94,7-100%). Quarenta e três participantes (14,7%) foram classificados como indeterminados e não foram incluídos na análise final do estudo.

Marlowe et. al. (2011)¹⁸

Estudo de validação laboratorial realizado com o objetivo de avaliar o desempenho do teste Xpert® MTB/RIF na detecção de *M. tuberculosis*, em amostras respiratórias (obtidas por escarro ou amostras brônquicas) de pacientes do interior dos EUA.

Duzentas e dezessete amostras (130 positivas e 87 negativas para cultura), solicitadas para teste de rotina para micobactéria, foram incluídas no estudo. As amostras foram coletadas e testadas em três locais diferentes no leste dos EUA.

Os resultados do Xpert® MTB/RIF foram comparados com os resultados da cultura (padrão-ouro): a sensibilidade e a especificidade para as 216 amostras (126 com baciloscopia positiva e 90 com baciloscopia negativa) foram de 89% e 95%, respectivamente; a sensibilidade para amostras com baciloscopia positiva foi de 98% e, para as amostras com baciloscopia negativa, de 72%.

Os testes Xpert® MTB/RIF usados no estudo foram fornecidos pelo fabricante. A autora aponta como limitação a falta de informações sobre em que estágio, no curso da doença, as amostras foram coletadas.

Moure R et. al. (2011)¹⁹

Estudo desenhado para avaliar a efetividade (segundo relatado pelos autores, apesar de serem apresentados apenas desfechos de acurácia em ambiente controlado) do Xpert® MTB/RIF para a detecção de *M. tuberculosis* em amostras com resultado de baciloscopia negativa. Cento e vinte e cinco amostras de pacientes que tiveram o diagnóstico de tuberculose descartado pela baciloscopia foram analisadas: 20 amostras não respiratórias e 105 respiratórias (92 de escarro, 12 de aspirado brônquico e 1 de biópsia pulmonar). Serão apresentados a seguir apenas os resultados das amostras respiratórias.

As amostras respiratórias que tiveram resultado negativo à baciloscopia, coletadas durante 10 anos e congeladas, foram retrospectivamente analisadas quanto ao resultado da cultura, separando-as as positivas para *M. tuberculosis* e as positivas para outras micobactérias não tuberculosas.

A sensibilidade do teste Xpert® MTB/RIF, quando comparado à cultura (padrão-ouro utilizado no estudo), foi de 78,2%, enquanto a especificidade foi de 100% (os intervalos de confiança não foram calculados para amostras respiratórias, apenas para o total de amostras).

Helb D et. al. (2010)²⁰

Os autores realizaram três estudos, sendo um analítico, um estudo clínico para diagnóstico da tuberculose e outro para a detecção da tuberculose multirresistente. Serão apresentados, a seguir, as características e os resultados do estudo clínico para diagnóstico da tuberculose pulmonar.

Foram selecionados 107 pacientes (adultos, com idade média de 34 anos e prevalência de 0,9% de HIV) com suspeita de tuberculose, em um hospital no Vietnã. Os desfechos principais foram a sensibilidade e a especificidade do Xpert® MTB/RIF, quando comparado à baciloscopia e à cultura.

Entre as amostras com baciloscopia e cultura positivas, o Xpert® MTB/RIF apresentou uma sensibilidade de 100% (IC 95%: 85,4-100), enquanto para aquelas com baciloscopia negativa e cultura positiva a sensibilidade foi de 71,7% (IC 95%: 57,4-82,8). A especificidade (cultura e Xpert® MTB/RIF negativos) foi de 100% (IC 95%: 83,4-100).

Ioannidis et. al. (2011)²¹

Estudo prospectivo, conduzido entre setembro de 2009 e maio de 2010, no *National Reference Laboratory for Mycobacteria* (NRLM), em Atenas, na Grécia, realizado com o objetivo de avaliar a efetividade do teste Xpert® MTB/RIF em 80 amostras respiratórias obtidas de 108 pacientes com fortes indica-

ções clínicas de tuberculose, em um laboratório hospitalar.

As amostras respiratórias foram submetidas aos testes de baciloscopia, cultura e Xpert® MTB/RIF. Os resultados do Xpert® MTB/RIF foram comparados aos resultados obtidos em cultura. Das 80 amostras respiratórias, somente 67 apresentaram resultados para a cultura (47 escarros, 4 fluidos de lavagem broncoalveolar, 7 secreções brônquicas, 3 *brushing* e 6 *washing*), sendo 31 resultados positivos e 36 negativos.

Os resultados obtidos com o Xpert® MTB/RIF foram: sensibilidade de 90,6% (IC 95%: 74,9-97,9%); especificidade de 94,3% (IC 95%: 80,8-99,1%); valor preditivo positivo de 93,5% (IC 95%: 78,5-99%) e valor preditivo negativo de 91,7% (IC 95%: 77,5-98,1%).

Armand et. al. (2011)²²

Estudo de acurácia realizado com o objetivo de avaliar 56 amostras clínicas respiratórias positivas para cultura (32 escarros, 12 aspirados brônquicos, 10 aspirados gástricos e dois fluidos de lavagem broncoalveolar), sendo 28 positivas e 28 negativas para baciloscopia.

As amostras, coletadas entre janeiro de 2009 e junho de 2010, foram obtidas de 95 pacientes hospitalizados em um hospital universitário de Lille, na França, congeladas e armazenadas para posterior realização de teste de rotina para identificação de *M. tuberculosis*. Dez amostras respiratórias adicionais, com cultura negativa, foram incluídas como controles negativos.

As amostras foram submetidas a dois testes de amplificação de ácido nucléico, Xpert® MTB/RIF e o teste *in-house* IS6110 de PCR em tempo real, usando sondas TaqMan. Os resultados dos testes foram comparados aos resultados da cultura (padrão-ouro). Serão apresentados a seguir apenas os resultados obtidos com o Xpert® MTB/RIF.

A sensibilidade geral do teste Xpert® MTB/RIF foi de 79%. Para as amostras com baciloscopia positiva, a sensibilidade foi de 100% e para as com baciloscopia negativa, de 57%; a especificidade (10 amostras com cultura negativa) e o valor preditivo positivo foram, ambos, de 100%.

Os principais resultados de sensibilidade e especificidade do teste Xpert® MTB/RIF, obtidos nos estudos descritos acima, estão apresentados no Quadro 2, a seguir:

Quadro 2. Sensibilidade e Especificidade para o teste Xpert® MTB/RIF agrupados segundo diagnóstico bacteriológico (baciloscopia e cultura) e clínico:

Resultado Bacteriológico	Estudo	Sensibilidade Xpert® MTB/RIF (IC 95%)	Resultado Bacteriológico e Clínico	Estudo	Especificidade Xpert® MTB/RIF (IC 95%)
Baciloscopia + / Cultura +	Boehme et. al., 2011	98,3% (97,0-99,0%)	Cultura- / Exame Clínico -	Boehme et. al., 2011	99,0% (98,5 – 99,3%)
	Rachow A. et. al., 2011	98,0% (89,6-100%)		Rachow A. et. al., (2011)	99,0% (94,7 - 100%)
	Marlowe et. al., 2011	98%	Cultura- / Exame Clínico +	Rachow A. et. al., (2011)	90,9%
	Helb et. al., 2010	100% (85,4-100%)		Baciloscopia - / Cultura -	Moure et. al., 2011
	Armand et. al., 2011	100%	Cultura -		Helb et. al., 2010
Baciloscopia - / Cultura +	Boehme et. al., 2011	76,9% (72,4-80,8%)		Marlowe et. al., 2011	95%
	Rachow A. et. al., (2011)	61,1% (35,7-82,7%)		Helb et. al., 2010	100% (65,6 – 100%)
	Marlowe et. al., 2011	72%		Ioannidis et. al., 2011	94,3% (80,8% - 99,1%)
	Moure et. al., 2011	78,2%		Armand et. al., 2011	100%
	Helb et. al., 2010	71,7% (57,4-82,8%)			
	Armand et. al., 2011	57%			

Informações Econômicas

Foi realizada uma busca sensibilizada na base de dados MEDLINE via *Pubmed* e não foi encontrada nenhuma avaliação econômica publicada sobre o uso do Xpert® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose. A estratégia de busca

por estudos de avaliação econômica também se encontra na seção *Metodologia*. Assim, optou-se pela realização de uma busca por resumos e trabalhos em sítios eletrônicos de busca geral, nos quais foram encontradas duas avaliações econômicas: uma avaliação feita para o Brasil²³ e a outra para a África do Sul²⁴. A análise a seguir começa pela descrição e crítica do estudo realizado para a realidade brasileira. Em

seguida, é apresentada a avaliação realizada para a realidade sul-africana, concluindo-se com uma estimativa de impacto orçamentário, considerando a hipótese da incorporação desta tecnologia pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A avaliação econômica brasileira²³ consiste em um modelo que utiliza o algoritmo para o diagnóstico da tuberculose do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil⁴, por meio de uma simulação de uma coorte de 1.000 adultos. A medida de acurácia considerada para a baciloscopia foi uma sensibilidade de 65% (35% - 85%, na análise de sensibilidade) para a primeira amostra e uma probabilidade de 12% para a segunda amostra, enquanto que a sensibilidade do Xpert[®] MTB/RIF foi de 85% (42% - 99%, na análise de sensibilidade). Além disso, foi considerada uma probabilidade de 2% de casos positivos na cultura confirmatória para amostras com resultados negativos à baciloscopia. Com isso, os autores estimaram que o número de casos negativados (desfecho de efetividade considerado na avaliação econômica) foi 21 para o Xpert[®] MTB/RIF e 19 para a baciloscopia.

Os dados de custo da baciloscopia e da cultura confirmatória, obtidos da Tabela do SUS, foram R\$4,20 e R\$5,63, respectivamente. À época do estudo não havia preço do Xpert[®] MTB/RIF para o mercado brasileiro, assim, os autores adotaram o valor de R\$54,45, correspondente a 50% do preço do procedimento “Técnica de biologia molecular de PCR para *Mycobacterium*” encontrado na Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), versão 2008. O custo de tratamento foi calculado por meio do esquema terapêutico preconizado pelo protocolo do SUS, com um custo total de R\$561,60. Os autores informaram que os custos de co-morbidades, de detecção da resistência à rifampicina e dos honorários dos recursos humanos envolvidos no processo de diagnóstico e tratamento não foram incluídos na avaliação econômica. Não há menção sobre os custos do processo de validação da parte instrumental. A análise de sensibilidade foi realizada para os dados de sensibilidade dos testes e para a prevalência da tuberculose. O custo-efetividade incremental obtido no estudo foi de R\$20.913,70 por caso negativado. Por isso, os autores concluíram que a baciloscopia se mostrou mais custo-efetiva e afirmam que o Xpert[®] MTB/RIF não traria ganho efetivo se substituísse a baciloscopia, já que a efetividade escolhida no estudo, casos negativados, foi semelhante para as duas tecnologias.

Quanto ao desfecho selecionado para o estudo (número de casos negativados), o mesmo não reflete o principal benefício levantado pelos estudos de acurácia apresentados neste boletim, a antecipação do diagnóstico de tuberculose para uma parcela dos pacientes acometidos em relação à baciloscopia. Não foi levado em consideração o tempo em que a alta destes pacientes foi obtida, interferindo no tempo

em que esses pacientes poderiam contaminar outras pessoas, tempo ausente do trabalho e qualidade de vida.

Com relação aos dados de custo, a aproximação feita para se chegar ao preço de um diagnóstico com o Xpert[®] MTB/RIF foi superestimada se comparada ao preço de R\$27,04^a negociado pela *Foundation for Innovative New Diagnostics* (FIND)²⁵. No sítio eletrônico da fundação há a previsão de que o preço por diagnóstico seja reduzido, dependendo da dinâmica de difusão da tecnologia. Como o parâmetro de preço do Xpert[®] MTB/RIF foi calculado a partir de outro teste diagnóstico, deveria ter sido feita uma análise de sensibilidade neste parâmetro.

No estudo conduzido para a realidade sul-africana²⁴, os dados de efetividade foram apresentados em anos de vida ganhos (AVG). Por se tratar de um *abstract*, não há o detalhamento a respeito das fontes de informação sobre a efetividade e os custos. O preço do Xpert[®] MTB/RIF foi de U\$36,00 (ou R\$57,74), semelhante ao empregado no estudo brasileiro. O custo-efetividade incremental foi de U\$1.860,00/AVG (ou R\$2.983,44/AVG), o que permitiu aos autores concluir que a tecnologia é muito custo-efetiva para a África do Sul, seguindo os limiares sugeridos pela OMS. Este resultado foi corroborado pelos resultados da análise de sensibilidade.

Como os desfechos de efetividade utilizados nos estudos brasileiro (número de casos negativados) e sul-africano (anos de vida ganhos) foram distintos, não foi possível fazer uma comparação entre os resultados dos dois estudos.

A análise sobre a incorporação do teste Xpert[®] MTB/RIF ao diagnóstico de tuberculose pulmonar deverá levar em consideração dois tipos de custos: o de implantação e o de manutenção do equipamento. Dentre os custos de implantação, os principais estão relacionados à aquisição da máquina (R\$27.268,00²⁵, com o computador *desktop* ou R\$28.070,00²⁵ com *notebook*) e ao treinamento de pessoal. Dentre os custos de manutenção, destaca-se a aquisição dos cartuchos, que poderão ter o custo unitário de R\$27,04²⁵, e os custos de logística para o transporte dos cartuchos até às máquinas. Em compensação, espera-se que o sistema Xpert[®] MTB/RIF possa elevar a produtividade dos testes diagnósticos para a tuberculose, com uma possível redução nos custos com salários ao longo do tempo.

Com o objetivo de ilustrar o custo adicional dos cartuchos, caso o sistema Xpert[®] MTB/RIF já estivesse instalado e em operação, e substituísse a baciloscopia no diagnóstico inicial da tuberculose, o custo incremental anual seria de

a O preço negociado é de U\$16,86 e foi convertido para real pela taxa de R\$1,604, que é a taxa de câmbio média para o período de 01/2011 a 07/2011. Esta foi a taxa de câmbio usada em todas as conversões monetárias efetuadas neste número do BRATS.

R\$1.286.235,00, levando-se em consideração as 138.008 baciloscopias realizadas em 2010²⁶, o custo por cartucho de Xpert[®] MTB/RIF de R\$27,04 e o custo por baciloscopia de R\$4,20.

Porém, se ao invés de se considerar a quantidade de baciloscopias, fosse considerado o número de casos de tuberculose no Brasil, em 2009 (85 mil casos), e mantendo os valores usados no primeiro exemplo, seria necessário elevar o orçamento anual do SUS para o diagnóstico inicial da tuberculose em R\$1.584.400,00, apenas com a aquisição de cartuchos de Xpert[®] MTB/RIF.

Discussão e Considerações Finais

Os estudos descritos sobre Xpert[®] MTB/RIF incluíram pacientes adultos suspeitos de TB pulmonar em locais de elevada e baixa taxa de infecção por HIV e TB resistente.

Os resultados de sensibilidade e especificidade para o teste Xpert[®] MTB/RIF, apresentados no presente boletim (Quadro 2), variaram conforme o *status* dos exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura) realizados com as amostras. A sensibilidade do teste no grupo de amostras com resultados positivos para baciloscopia e para cultura variou de 98,0% a 100%. No grupo de amostras com resultado negativo para baciloscopia e positivo para cultura, a sensibilidade do Xpert[®] MTB/RIF foi menor, variando de 57% a 78%.

Quanto à especificidade, os resultados obtidos com o Xpert[®] MTB/RIF variaram de 90,9% a 100%, em relação à cultura, indicando uma elevada capacidade do teste de diferenciar o *M. tuberculosis* dos demais tipos de micobactérias.

Uma análise preliminar, com base nos resultados apresentados acima, pode indicar que, para as amostras com resultados positivos à baciloscopia, para as quais a sensibilidade do Xpert[®] MTB/RIF variou de 57% a 87%, a utilização do teste, antes da cultura, representaria agilidade na confirmação do resultado e o tratamento poderia ser iniciado mais precocemente, sem a necessidade de se aguardar a confirmação pela cultura.

No Brasil, de acordo com a versão recente do Manual de Normas de Controle de TB⁴, é considerado caso confirmado de tuberculose pulmonar paciente com baciloscopia direta positiva ou com baciloscopia negativa e cultura positiva, podendo ser iniciado o tratamento. Sendo assim, não seria necessário o uso do Xpert[®] MTB/RIF para pacientes com baciloscopia direta positiva que não dependem da cultura para iniciar o tratamento.

Para as amostras com baciloscopia negativa e cultura positiva, a análise dos resultados obtidos com Xpert[®] MTB/RIF é mais delicada. Em relação à baciloscopia, o benefício

trazido pelo teste é mais claro, pois poderá detectar até 78% dos casos negativos à baciloscopia. Entretanto, em relação à cultura positiva (considerada controle nos estudos), os 22% de resultados negativos do Xpert[®] MTB/RIF podem ser considerados falsos negativos. Van Rie *et al.* (2010)¹¹ declaram que esta “sensibilidade sub-ótima” do Xpert[®] MTB/RIF nas amostras negativas à baciloscopia e positivas à cultura necessitam de investigações adicionais, tais como múltiplos testes com Xpert[®] MTB/RIF ou cultura, o que provocaria aumento nos custos e no tempo para diagnóstico de pacientes suspeitos que são negativos à baciloscopia e ao Xpert[®] MTB/RIF.

Em apenas um estudo multicêntrico realizado em diferentes países (Boehme *et al.*, 2011)¹⁵, foi analisada a efetividade do Xpert[®] MTB/RIF, no qual foi mensurado o tempo entre o início da investigação diagnóstica, liberação do resultado e início do tratamento. Neste estudo, foram apresentados também resultados do novo teste em pacientes diagnosticados com tuberculose clínica, que receberam tratamento e demonstraram melhora no quadro clínico, apesar de terem resultado negativo para a cultura. Dentre esses pacientes, alguns foram diagnosticados com tuberculose inicialmente pelo Xpert[®] MTB/RIF.

Apesar de não terem sido abordados neste boletim os resultados da avaliação da resistência aos medicamentos, o Xpert[®] MTB/RIF tem a capacidade de identificar mutações que estão associadas à resistência à rifampicina, principal medicamento no combate à tuberculose. No entanto, o fato de o bacilo ter a mutação não significa que ele, de fato, será resistente ao medicamento. Ademais, nem todas as cepas resistentes à rifampicina possuem mutações na região alvo do teste. Por isso, o uso de testes moleculares na triagem rápida de *M. tuberculosis* resistente não dispensa a confirmação por testes de sensibilidade.

Além disso, apesar da elevada acurácia do teste em detectar resistência à rifampicina, em comparação aos testes tradicionais, não há relato na literatura acerca do manuseio clínico do Xpert[®] MTB/RIF na abordagem de paciente suspeito de TB pulmonar resistente. Por isso, as conseqüências do resultado do teste devem ser mais bem estudadas, uma vez que podem levar a uma escolha de tratamento inadequada.

Também é preciso verificar o aumento de eficiência para o serviço de saúde, por meio de uma avaliação econômica para o contexto brasileiro, com desenho apropriado, e a viabilidade econômica da implementação do teste no mundo real, considerando aspectos como: a expertise e/ou o treinamento necessário para utilização do equipamento, a infra-estrutura e o nível de biossegurança requeridos, a vida útil dos reagentes, a manutenção do equipamento e os custos envolvidos, assim como a logística adequada para o encaminhamento das amostras e para a rápida informação

dos resultados do teste, bem como a análise de *scale up* e se a nova tecnologia é cumulativa ou substitutiva^{14, 27, 28, 29}.

Uma análise sobre o momento do diagnóstico de tuberculose no qual o teste Xpert[®] MTB/RIF poderia ser indicado, tendo como base apenas os resultados acima, pode ser limitada. Questões como o custo do teste para o SUS e as condições necessárias à realização do teste nas unidades básicas de saúde também devem ser consideradas. Juntamente com os estudos de acurácia e efetividade, são necessárias evidências que demonstrem que a implementação do teste propicia: a) um benefício clínico para o paciente, nas diferentes formas de TB (pulmonar e extrapulmonar), em adultos e crianças, imunodeprimidos ou não, atendidos em todos os níveis de serviços de saúde (primário, secundário e terciário); b) aumento do número de pacientes diagnosticados e recebendo tratamento apropriado; e c) redução do número de visitas necessárias ao diagnóstico.

Recentemente, no plano Global Stop TB 2011-2015, a OMS passou a recomendar a realização de pesquisas operacionais que, além de avaliar a acurácia do novo teste diagnóstico, deveriam também incluir avaliações de diferentes algoritmos (não apenas de testes individuais) e suas contribuições relativas ao sistema de cuidados de saúde; valor incremental, impacto na prática clínica sobre as escolhas na tomada de decisão e terapêutica em adultos, crianças e imunodeprimidos; estudos de custo-efetividade em condições de rotina e impacto dos resultados das novas ferramentas para o paciente e para a sociedade^{28,29}.

Considerando a importância destas questões, o Ministério da Saúde, em parceria com outras entidades, está realizando estudos no Brasil para avaliar os possíveis impactos da incorporação do teste Xpert[®] MTB/RIF no SUS, em pacientes adultos suspeitos de TB pulmonar e de TB pulmonar resistente. Informações sobre estes estudos podem ser encontradas na seção “Em Destaque” do presente boletim.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Health topics - Tuberculosis. 2010 Disponível em: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>. Acessado em 29/06/2011.
2. Tuberculose – guia de vigilância epidemiológica/elaborado pelo Comitê Técnico – Científico de Assessoramento à Tuberculose e Comitê Assessor para Co-infecção HIV-Tuberculose. – Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2002. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tuberculose.pdf.
3. Tuberculose - Guia de Vigilância Epidemiológica | Caderno 7 - Secretaria de Vigilância em Saúde / MS; 2009.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.
5. Marais BJ, Raviglione M, Donald PR, Harries AD, Kritski AL, Graham SM, et. al. Scale-up of services and research priorities for TB diagnosis, management and control: Call to action. *Lancet* 2010; 375(9732):2179-91.
6. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Genebra, 2010. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
7. Kritski A. Emergência de tuberculose resistente: renovado desafio. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(2):157-158.
8. Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Actions for life: towards a world free of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(3):240-1.
9. Ferreira AA, Queiroz KC, Torres KP, Ferreira MA, Accioly H, Alves MS. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(2): 142-9.
10. Stop TB Partnership and World Health Organization. Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35). Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanFinal.pdf>.
11. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert[®] MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn*. 2010; 10(7):937-46.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual Nacional de Vigilância laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_laboratorio_tb_3_9_10.pdf.
13. Giampaglia CM, Martins MC, Vieira GB, Vinhas SA, da Silva Telles MA, Palaci M, et. al. Multi-center Evaluation of Automated Bactec MGIT 960 System for testing susceptibi-

lity of *M. tuberculosis* as compared with BACTEC 460TB, Proportion and Resistance Ratio Methods in Southeast of Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(9): 986-91.

14. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), 2011. Frequently Asked Questions on Xpert MTB/RIF assay. Disponível em: http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/media/press/pdf/Xpert_FAQs.pdf Acessado em 22/08/11.

15. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirl R, et. al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377(9776):1495-505.

16. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et. al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363(11):1005-15.

17. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, et. al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay-a clinical validation study. *PLoS One* 2011; 6(6):e20458.

18. Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, Sharp SE, Momeny MA, Babst A, et. al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011; 49(4):1621-3.

19. Moure R, Muñoz L, Torres M, Santin M, Martín R, Alcaide F. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampin resistance in smear-negative clinical samples by use of an integrated real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2011; 49(3):1137-9.

20. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et. al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1):229-37.

21. Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulou E, et. al. Cepheid GeneXpert MTB/

RIF Assay for *Mycobacterium tuberculosis* Detection and Rifampin Resistance Identification in Patients with Substantial Clinical Indications of Tuberculosis and Smear-Negative Microscopy Results. *J Clin Microbiol* 2011; 49(8):3068-70.

22. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Le-maître N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011; 49(5):1772-6.

23. Otto CC, Nascimento A, Bastos EA, Neto EV, Pinto M, Almeida RT. Análise de custo-efetividade do Xpert MTB/RIF para a detecção da tuberculose sob a perspectiva do sistema único de saúde.

24. Andrews JR et. al. Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF for screening for tuberculosis prior to antiretroviral therapy in South Africa. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Roma, 2011.

25. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), 2011. FIND negotiated prices for Xpert® MTB/RIF and Country list. Disponível em: http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html. Acessado em 23/08/11.

26. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acessado em 11/08/2011.

27. Pai M, Miniona J, Steingartb K, Ramsayc A. New and improved tuberculosis diagnostics: evidence, policy, practice, and impact. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010; 16:271-284.

28. World Health Organization 2011. Priorities in Operational Research to Improve Tuberculosis Care and Control. Disponível em: (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548250_eng.pdf).

29. Mann G, Squire SB, Bissell K, Eliseev P, Du Toit E, Hesseling A, et. al. Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools. *Int J Tuberc Lung Dis* 14(12): 1518-1524.

Em destaque**Avaliação da Incorporação do Xpert® MTB/RIF para diagnóstico de TB e TB resistente no Brasil**

Considerando o estado da arte sobre os estudos internacionais realizados sobre Xpert® MTB/RIF, a recomendação de seu uso pela OMS em dezembro de 2010, a sua aprovação pela agência reguladora no Brasil (ANVISA), em dezembro de 2009, seguida de sua incorporação no setor privado, o Programa Nacional de Controle de Tuberculose-SVS com o Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) decidiram viabilizar, a partir de setembro de 2011, a realização de dois projetos de pesquisa com o Xpert® MTB/RIF, de envergadura nacional. Ambos os projetos têm o intuito de responder as demandas da Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e, posteriormente, avaliar a pertinência ou não de sua incorporação no SIA-SUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS).

Os projetos de pesquisa coordenados pelo MS incluem desfechos que amparam uma tomada de decisão por meio de ensaios clínicos pragmáticos. Os projetos têm as seguintes características:

- serão realizados em condições de rotina, em diferentes regiões do país,
- utilizarão um desenho de estudo mais adequado,
- incluirão a avaliação do impacto da ferramenta de avaliação do sistema de saúde e
- fornecerão informações que possam ser úteis no dimensionamento da mudança de políticas públicas.

O primeiro projeto, intitulado *Estudo piloto de implementação do GeneXpert® para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em dois municípios no Brasil*, está incluído no acordo de cooperação entre Ministério da Saúde e Fundação Bill Melinda Gates e será realizado nos municípios do Rio de Janeiro e Manaus, onde serão incluídos laboratórios que recebem amostras clínicas de todas as unidades de saúde para os quais são referência no diagnóstico de TB pulmonar. No projeto, pretende-se estimar o impacto da introdução do teste GeneXpert® MTB/RIF (GX) como substituto da baciloscopia na detecção de casos de TB pulmonar, medido pelo aumento na taxa de notificação de formas bacteriologicamente confirmadas de TB. Por meio de um ensaio clínico randomizado pragmático, o modelo do estudo consistirá numa comparação baseada em grupos com implementação gradativa do GeneXpert® MTB/RIF¹. As unidades de comparação serão definidas como os laboratórios que fazem baciloscopia com as respectivas unidades de saúde que drenam para estes laboratórios.

O segundo projeto, intitulado *Validação de resultados relevantes do impacto do teste MTB / RIF para diagnóstico presuntivo de TB resistente no Brasil*, está incluído no acordo de cooperação entre Ministério da Saúde, Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (Rede TB) e *The Union International Against Tuberculosis*, e será realizado em Unidades de Referência nos municípios de Niterói, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre e Fortaleza, onde serão incluídos pacientes suspeitos de TB pulmonar resistente atendidos em Unidades de Saúde de sua área de abrangência. No projeto, pretende-se avaliar o desempenho clínico do MGIT960, Xpert® MTB/RIF e MTBDRplus no diagnóstico de TB resistente. Será incluída a análise do intervalo de tempo entre a coleta de escarro para detectar casos de TB resistente e o início da adoção da estratégia adequada no tratamento anti-TB por meio do teste MTBDRplus, MGIT960 ou Xpert® MTB/RIF, em comparação com os algoritmos de diagnóstico de rotina utilizados na Unidade de Saúde, seja com os resultados de baciloscopia e cultura, ou do teste de sensibilidade, quando disponível. Por meio de um ensaio clínico randomizado pragmático cruzado, o modelo de estudo consistirá numa comparação de desfechos antes e depois da introdução dos novos testes, sendo que em cada Unidade serão avaliados, pelo menos, dois novos testes consecutivamente².

Os dois estudos acima mencionados irão fornecer evidências importantes sobre os custos e outros recursos necessários para a implementação do Xpert® MTB/RIF no diagnóstico de TB pulmonar, TB resistente, TB multirresistente, perspectivas para o *scale-up* (avaliar se novo teste terá uma perspectiva cumulativa ou substitutiva), juntamente com avaliação da satisfação do paciente e custo familiar.

A avaliação dos novos testes para TB resistente, no intuito de cobrir a plataforma de avaliação de impacto de incorporação de novas tecnologias proposta por Mann *et. al.*³ também incluirá os seguintes aspectos: a) satisfação do profissional de saúde; b) impacto no manejo clínico; c) estimativas sobre a transmissão de TB resistente para a comunidade ao analisar a negatificação da cultura no 2º e 6º mês após o primeiro atendimento e d) por meio de abordagem teórico-metodológica qualitativa sobre a adoção e mudança de processos e de políticas, serão avaliados os fatores que contribuem para a incorporação e a expansão dos novos testes diagnósticos no Sistema Único de Saúde e as mudanças decorrentes nas políticas públicas de saúde nacional, estaduais e municipais sobre o controle da Tuberculose no Brasil.

1 . Moulton LH, Golub JE, Durovni B, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, *et. al.* Statistical design of THRio: a phased implementation clinic-randomized study of a tuberculosis preventive therapy intervention. *Clin Trials* 2007; 4:190-199.

2 . Squire SB, Ramsay AR, van Den Hof S, Millington KA, Langley I, Bello G, *et. al.* Making innovations accessible to the poor through implementation by research. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(7):862-70.

3 . Mann G, Squire SB, Bissell K, Eliseev P, Du Toit E, Hesseling A, *et. al.* Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools. *Int J Tuberc Lung Dis* 14(12): 1518-1524.

Expediente

Redação

Bruna Alessandra Vale Delocco
Cidley de Oliveira Guioti
Cintia Maria Gava
Diogo Penha Soares
Flavia Cristina Ribeiro Salomon
Jorge Luis da Cunha Carvalho
Márcia de Oliveira Fernandes
Priscila Gebrim Louly
Rochele Alberto Martins Santos

Colaboradores

Afrânio Lineu Kritski
Patrícia Izquierdo Cafrune

Núcleo Editorial

Gabrielle Cysne Troncoso
Clarice Alegre Petramale
Martha Regina de Oliveira
Flávia Tavares Silva Elias

Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritski
Andres Pichon-Riviere
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa Osório
Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes

Lenita Wannmacher
Luis Guilherme Costa Lyra
Margareth Crisóstomo Portela
Marisa da Silva Santos
Otávio Berwanger
Ronir Raggio Luiz
Rosimary Terezinha de Almeida
Sebastião Loureiro
Suzana Alves
Thais Queluz

Projeto Gráfico e Diagramação

Assessoria de Comunicação, Eventos e Cerimonial da Anvisa

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: brats@anvisa.gov.br

