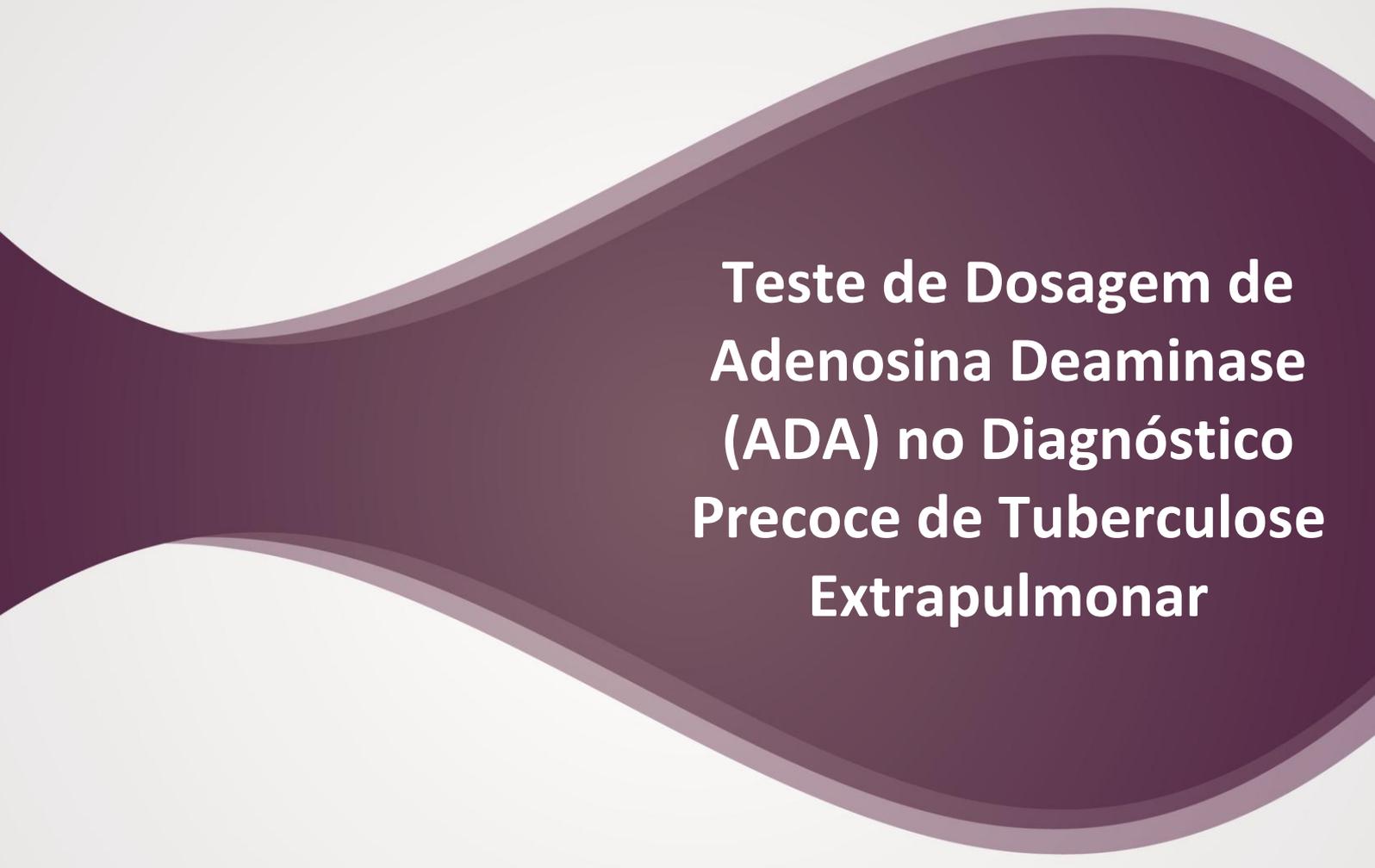


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

A large, decorative, wavy purple shape that frames the title text. It has a gradient from a darker purple in the center to a lighter purple at the edges.

Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar

Maio de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 78

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900, Brasília/DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	5
2. A DOENÇA.....	7
3. A TECNOLOGIA.....	11
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	21
7. CONSULTA PÚBLICA.....	22
8. DELIBERAÇÃO FINAL.....	22
9. DECISÃO.....	23
10. REFERÊNCIAS	23

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA)

Indicação: Diagnóstico de tuberculose pleural

Demandante: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e Secretarias de Atenção à Saúde e de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Contexto: A tuberculose (TB) continua sendo mundialmente um importante problema de saúde, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle. As apresentações extrapulmonares da TB têm seus sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com aids, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave. A tuberculose pleural é a mais comum forma de TB extrapulmonar em indivíduos HIV soronegativos, ocorre mais em jovens, cursa com dor torácica do tipo pleurítica. A tuberculose pleural é causa freqüente de derrame pleural, do tipo exsudato, e deve entrar no diagnóstico diferencial de exsudatos pleurais. Na maioria das vezes, a tuberculose pleural implica numa reação de hipersensibilidade da pleura ao bacilo da tuberculose, o que explica a baixíssima positividade em outros métodos diagnósticos. O Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil elaborado pelo Ministério da Saúde indica o teste ADA como método diagnóstico complementar a ser utilizado nos casos de suspeita de TB pleural, porém este teste não está disponível no SUS. O teste é colorimétrico, de fácil execução e é rápido, não necessitando de outras tecnologias para sua incorporação e nem treinamento especializado.

Pergunta: O teste de dosagem de ADA é acurado para o diagnóstico de tuberculose em derrame pleural?

Evidências científicas: foi elaborado parecer técnico-científico (PTC) pelo DECIT/SCTIE/MS sobre o Teste de Dosagem de ADA, para Diagnóstico Precoce da Tuberculose Pleural, que atualizou outro PTC emitido pelo Hospital João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará. A análise de todos os estudos mostrou heterogeneidade entre eles, porém foi possível recomendar a utilização do teste ADA para diagnóstico precoce de tuberculose pleural. Entretanto, quando o teste ADA for positivo, deverá haver a tentativa de isolamento do bacilo por cultura.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A Secretaria de Vigilância em Saúde levantou os custos para a realização do teste de ADA em 6 laboratórios públicos e privados de referência. O preço

médio por exame foi de R\$ 15,00. O número de casos novos por ano no Brasil foi estimado em 5.862 e o número médio e máximo de testes ADA anuais em 28.040 e 71.191, respectivamente. Assim, o impacto orçamentário estimado foi de R\$ 420.590,74 anuais, podendo chegar ao máximo de R\$ 1.067.854,22 anuais. O estudo de impacto orçamentário tem limitações quando não explicitou o método que foi utilizado para obtenção dos dados de números de testes ADA necessários em um ano. Apesar disso, foi informado que o número de exames foi obtido por meio de consulta a especialistas de centros de referência brasileiros, em 4 unidades de saúde nas quais se concentra o maior número de casos de tuberculose em tratamento no Brasil.

Discussão: De acordo com as evidências apresentadas no PTC, a ADA quando dosada no líquido pleural é capaz de auxiliar no diagnóstico de tuberculose pleural precocemente, principalmente no que se refere ao seu valor preditivo negativo (em torno de 0,98), o que favorece a exclusão de pacientes suspeitos que não tenham a TB pleural. O teste ADA se trata de método colorimétrico, com técnica de dosagem fácil, rápida, reproduzível e de baixo custo. Sua inclusão no protocolo do SUS possibilitaria a redução do número de exames desnecessários e invasivos, reduzindo gastos e a exposição do paciente ao risco de exames invasivos, visto que um resultado negativo praticamente afasta a possibilidade de tuberculose pleural. No caso de valores considerados positivos devem ser associados a outras evidências ou testes para se confirmar o diagnóstico, como o isolamento do bacilo por cultura. Deste modo, a incorporação da tecnologia deve ser realizada mediante integração da mesma ao protocolo de diagnóstico da tuberculose do Ministério da Saúde, e, além disso, os resultados sobre acurácia do mesmo na prática clínica devem ser monitorados em centros de referência para fins de avaliação do impacto da introdução do método para a saúde da população.

Recomendação inicial da CONITEC: em sua 16ª reunião ordinária, a CONITEC recomendou a incorporação no SUS do Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar, considerando-se as políticas públicas de saúde que integram o Programa Nacional de Controle da Tuberculose – PNCT.

Consulta Pública: foram recebidas 4 contribuições, as quais realizadas por um único cidadão, um profissional médico da Secretaria Municipal de Saúde do Mato Grosso do Sul. Todas foram favoráveis e apoiavam a recomendação da CONITEC pela incorporação do “Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar”.

Deliberação final: os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 1º de agosto de 2013, por unanimidade, ratificaram a deliberação por recomendar a incorporação do “Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose

Extrapulmonar”. O Conselho Nacional de Saúde absteve-se de votar a matéria. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 59/2013.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença:

Segundo o *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*¹, publicado pelo Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde,

“A tuberculose (TB) continua sendo mundialmente um importante problema de saúde, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle, considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública. (...)

(...) O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que concentram 80% da carga mundial de TB. Em 2009, foram notificados 72 mil casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes. Destes, 41mil foram bacilíferos (casos com baciloscopia de escarro positiva. Esses indicadores colocam o Brasil na 19ª posição em relação ao número de casos e na 104ª posição em relação ao coeficiente de incidência (WHO, 2009).

A distribuição dos casos está concentrada em 315 dos 5.564 municípios do País, correspondendo a 70% da totalidade dos casos. O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos e o estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência (Sinan).

É importante destacar que anualmente ainda morrem 4,5 mil pessoas por tuberculose, doença curável e evitável. Em sua maioria, os óbitos ocorrem nas regiões metropolitanas e em unidades hospitalares. Em 2008, a TB foi a quarta causa de morte por doenças infecciosas e a primeira causa de morte dos pacientes com aids (SIM). (...)

(...)Tuberculose Extrapulmonar:

As apresentações extrapulmonares da TB têm seus sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com aids, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave. As principais formas diagnosticadas em nosso meio são listadas a seguir.

Tuberculose pleural – É a mais comum forma de TB extrapulmonar em indivíduos HIV soronegativos. Ocorre mais em jovens. Cursa com dor torácica do tipo pleurítica. A tríade astenia, emagrecimento e anorexia ocorre em 70% dos pacientes e febre com tosse seca, em 60%. Eventualmente, apresenta-se clinicamente simulando pneumonia bacteriana aguda, e a dispneia pode aparecer apenas nos casos com maior tempo de evolução dos sintomas. A cultura, associada ao exame histopatológico do fragmento pleural, permite o diagnóstico em até 90% casos. Os rendimentos da baciloscopia e da cultura do líquido pleural são respectivamente menores que 5% e 40%.

Empiema pleural tuberculoso – É consequência da ruptura de uma cavidade tuberculosa para o espaço pleural e, por isso, além de líquido no espaço pleural, muitas vezes ocorre também pneumotórax secundário à fístula broncopleural pela cavidade tuberculosa aberta para o espaço pleural. Clinicamente, é indistinguível de um empiema pleural por bactéria comum.

Tuberculose ganglionar periférica – É a forma mais frequente de TB extrapulmonar em pacientes HIV soropositivos e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervical anterior e posterior, além da supraclavicular. Nos pacientes HIV soropositivos, o acometimento ganglionar tende a ser bilateral, associado com maior acometimento do estado geral. Ao exame físico, os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para flutuação e/ou fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente. O diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha e/ou biópsia ganglionar, para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos.

TB meningoencefálica – É responsável por 3% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos e por até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos. A meningite basal exsudativa é a apresentação clínica mais comum e é mais frequente em crianças abaixo dos 6 anos de idade. Clinicamente, pode ser subaguda ou crônica (sinais e sintomas com duração superior a quatro semanas). Na forma subaguda, cursa com cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia, vômitos e rigidez de nuca por tempo superior a duas semanas. Eventualmente, apresenta sinais focais

relacionados a síndromes isquêmicas locais ou ao envolvimento de pares cranianos (pares II, III, IV, VI e VII). Pode haver hipertensão intracraniana (edema de papila). Na forma crônica, o paciente evolui várias semanas com cefaleia, até que o acometimento de pares cranianos faz o médico suspeitar de meningite crônica. Ocorre doença pulmonar concomitante em até 59% dos casos. Outra forma de TB do sistema nervoso central é a forma localizada (tuberculomas). Nesta apresentação, o quadro clínico é o de um processo expansivo intracraniano de crescimento lento, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana. A febre pode não estar presente.

Tuberculose pericárdica – Tem apresentação clínica subaguda e geralmente não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente à TB pleural. Os principais sintomas são dor torácica, tosse seca e dispneia. Muitas vezes, a dor não se manifesta como a dor pericárdica clássica. Pode haver febre, emagrecimento, astenia, tonteira, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite). Raramente provoca sinal clínico de tamponamento cardíaco.

Tuberculose óssea – É mais comum em crianças (10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância) ou em pessoas entre as quarta e quinta décadas. Atinge mais a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho, embora possa ocorrer em outros locais. A TB de coluna (mal de Pott) é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB e por até 50% de todos os casos de TB óssea. O quadro clínico é a tríade dor lombar, dor à palpação e sudorese noturna. Afeta mais comumente a coluna torácica baixa e a lombar”.

Tuberculose Pleural

Segundo Moreira e colaboradores², que elaboraram parecer técnico-científico (PTC) sobre o teste de ADA para diagnóstico da tuberculose pleural,

“A tuberculose pleural é causa freqüente de derrame pleural, do tipo exsudato (que contém muita proteína), e deve sempre entrar no diagnóstico diferencial de exsudatos pleurais. Na grande maioria das vezes, a tuberculose pleural implica uma reação de hipersensibilidade da pleura ao bacilo da tuberculose, o que explica a baixíssima positividade da pesquisa de BAAR, e uma cultura do líquido pleural positiva em menos de 30% dos pacientes. Às vezes, bem mais raramente, pode haver

ruptura de cavitação subpleural, o que se chama de empiema tuberculoso, com pesquisa de BAAR e cultura habitualmente positivos.

Sintomas

O sintomas são de tosse seca, febre com sudorese noturna, dispnéia, dor torácica. O paciente pode referir uma queixa mais arrastada (semanas a meses), que incluem a anorexia com emagrecimento, sudorese noturna e febre vespertina.

Diagnóstico diferencial

A tuberculose pleural aguda marcada por tosse e dor torácica ocorre em 75 % dos pacientes, e freqüentemente mimetiza uma pneumonia com derrame pleural parapneumônico, principalmente se houver predomínio linfocitário no derrame pleural. Mesmo com quadro clínico sugestivo de pneumonia comunitária, deve-se suspeitar de tuberculose pleural.

Exames

Exame do escarro com pesquisa do bacilo da tuberculose (BAAR = bacilo álcool-ácido resistente), teste cutâneo de tuberculina ou Teste de Mantoux: negativo em 1/3 dos pacientes.

Exames radiográficos

Radiografia de tórax: o parênquima pulmonar pode ser normal (na maioria dos pacientes) ou mostrar sinais de tuberculose prévia. O derrame pleural é unilateral, habitualmente de tamanho pequeno a moderado, mas pode ocupar todo um hemitórax.

Análise do líquido pleural

A amostra do líquido pleural para análise pode ser obtida por punção com agulha da cavidade pleural (Toracocentese). Sempre que possível, deve-se evacuar lentamente todo o líquido pleural com agulha atraumática.

Análise de elementos não protéicos: Coloração, pH e Glicose

Análise de elementos protéicos: DHL, Proteínas, Amilase, Citograma, Adenosina deaminase (ADA) e Cultura para BAAR= positiva em menos de 30 % dos pacientes e pode demorar 2 meses ou mais. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para Mycobacterium tuberculosis = a sensibilidade pode chegar à 78 %, com uma

especificidade próximo de 100 %. Interferon gama = semelhante à ADA, quando aumentado sugere tuberculose pleural. Entretanto, em muito locais, este exame não existe de rotina.

Biópsia cirúrgica da pleura

A biópsia cirúrgica da pleura pode ser realizada com: anestesia local = biópsia pleural fechada com agulha ou anestesia geral = biópsia pleural com toracoscopia ou videotoracoscopia.

Sensibilidade da biópsia cirúrgica da pleura

A biópsia pleural fechada com agulha tem cerca de 60 % de sensibilidade no diagnóstico. Múltiplas biópsias aumentam o rendimento diagnóstico, tanto na identificação de granulomas na pleura, quanto os resultados de cultura.

A toracoscopia ou videotoracoscopia com biópsia é o melhor método, chegando a 95 % de sensibilidade, possibilita a visualização da cavidade pleural favorecendo o diagnóstico diferencial outras doenças com manifestações semelhantes, como câncer.

Biópsia pleural fechada ou por toracoscopia tem a vantagem de permitir isolamento e cultura do germe, fornecendo o perfil de sensibilidade às drogas”.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA)

Segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil¹,

“em amostras clínicas (fluidos), a detecção da ADA, enzima intracelular presente particularmente no linfócito ativado, pode auxiliar no diagnóstico da TB ativa. O teste é colorimétrico, com base na técnica de Giusti comercializado, e é de fácil execução em qualquer laboratório que disponha de espectrofômetro. A determinação do aumento da atividade da ADA no líquido pleural, sobretudo se associado a alguns parâmetros como idade (< 45 anos), predomínio de linfócitos (acima de 80%) e proteína alta (exsudato), é indicadora de pleurite tuberculosa. No uso de ADA in house, este teste somente pode ser disponibilizado em laboratórios aprovados em programas de acreditação laboratorial, para minimizar o risco de baixa confiabilidade nos resultados oferecidos”.

Indicação aprovada na Anvisa: Diagnóstico precoce principalmente em formas extrapulmonares de TB mas também lúpus, malária, infecções bacterianas ou criptocócicas, danos hepáticos, carcinomas.

Os reagentes registrados na Anvisa são:

Nome comercial	Empresa	Fabricante
Quimiada – Adenosina Deaminase	Ebram Prods Laboratoriais LTDA	Ebram Prods Laboratoriais LTDA
ADA – Adenosina Deaminase	RNA Laboratórios LTDA	RNA Laboratórios LTDA
Adenosina Deaminase (ADA)	Eurotech Produtos Laboratoriais e Serviços LTDA	Biosystems S.A. - Espanha

Indicação proposta pelo demandante: Diagnóstico Precoce da Tuberculose Pleural.

Preço proposto para incorporação: não foram apontados valores pelo demandante. Entretanto, foi feita pesquisa de mercado que está consolidada no item 4.2. Análise de Impacto Orçamentário.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandantes: Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo e Secretarias de Atenção à Saúde e de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Data da solicitação: 09 de julho de 2012.

A Secretaria-Executiva da CONITEC solicitou ao Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS) a elaboração de parecer técnico-científico sobre o Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA)³, para Diagnóstico Precoce da Tuberculose Pleural, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O parecer técnico-científico apresentou a seguinte estruturação para a busca por evidências (Tabela 1).

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com suspeita de tuberculose
Intervenção (tecnologia)	Dosagem de ADA
Comparação	Testes diagnósticos utilizados na situação clínica em análise
Desfechos (Outcomes)	Acurácia Sensibilidade Especificidade Valor preditivo positivo Valor preditivo negativo
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

Pergunta: O teste de dosagem de adenosina deaminase (ADA) em derrame pleural é acurado para o diagnóstico de tuberculose em derrame pleural?

4.1 Evidência Clínica

O parecer técnico científico (PTC) elaborado pelo DECIT/SCTIE/MS sobre o Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA)³, para Diagnóstico Precoce da Tuberculose Pleural, atualizou outro PTC emitido pelo Hospital João de Barros Barreto, do Pará².

Os estudos incluídos no PTC do Hospital João de Barros Barreto foram classificados como nível de evidência 1A⁴, um deles por ser uma metanálise de estudos de acurácia (incluiu nove revisões sistemáticas), e o segundo por ser uma revisão sistemática com a inclusão de sessenta e três estudos, ambos envolvendo a sensibilidade e especificidade do teste no diagnóstico de Tuberculose Pleural.

A avaliação destes estudos, seus desfechos e resultados estão disponíveis na tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação dos estudos, seus desfechos e resultados incluídos no PTC do Hospital João de Barros Barreto².

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS (IC 95%)
Morisson <i>et al</i> , 2007 ²⁹	<p>Metanálise</p> <p>9 ECR</p> <p>1.674 pacientes, sendo 857 com tuberculose e 817 com derrames por outra etiologia.</p> <p>Desempenho da ADA como teste diagnóstico para a tuberculose pleural.</p>	<p>Acurácia</p> <p>Valores discriminatórios da ADA</p> <p>Probabilidade pós-teste para o diagnóstico de tuberculose pleural frente a um valor da dosagem da ADA.</p>	<p>Sensibilidade global de 91,8% (IC 95% = 89,8-93,6%)</p> <p>Especificidade global de 88,4% (IC 95% = 75,8-96,9%)</p> <p>Odds ratio global de 112,0 (IC95%= 51,6-243,2) (p<0,05)</p> <p>Valores da ADA para diagnóstico de TB variaram entre 30 e 60 U/L, com média de 40,7 U/L.</p> <p>Probabilidade pós-teste para o diagnóstico de tuberculose pleural frente a um valor da dosagem da ADA positivo foi de 29,4, 72,5, 88,7 e 97,8% e para a ausência da doença frente a um resultado negativo de</p>

			<p>99,5, 97,0, 91,5 e 65,5%.</p> <p>Afirmação de que a ADA quando dosada no líquido pleural é capaz de auxiliar no diagnóstico da tuberculose pleural.</p> <p>Dosagem tecnicamente fácil, rápida, reprodutível, de baixo custo.</p> <p>Pode diminuir o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento específico,</p> <p>Reduz gastos com exames demorados, mais invasivos e desnecessários.</p>
<p>Limitações do Estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes portadores de HIV e imunodeprimidos não foram considerados como variáveis de critério de exclusão ou tratados como subgrupos específicos. 			
Liang <i>et al</i> , 2008 ³⁰	<p>Revisão Sistemática</p> <p>63 ECR</p> <p>8036 pacientes</p> <p>Estudos relatando a acurácia da ADA no diagnóstico da tuberculose pleural ou dados suficientes para calcular esses parâmetros.</p>	<p>Acurácia</p> <p>Valores discriminatórios da ADA.</p>	<p>Sensibilidade global de 92% (IC95% = 0,90-0,93)</p> <p>Especificidade global de 90% (IC95% = 0,89-0,91)</p> <p>Limiar de diagnóstico 40 UI/L</p> <p>Os resultados dos testes de ADA devem ser interpretados em paralelo com os achados clínicos e resultados de outros testes.</p>
<p>Limitações do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escolha de artigos somente em língua inglesa pode ter resultado em omissão de dados epidemiologicamente relevantes. • A qualidade foi avaliada utilizando ferramentas validadas (QUADAS), mas os resultados foram indevidamente utilizados para gerar score de qualidade. • A geração de estimativas combinadas de medidas de precisão é de valor duvidoso, dada a atual heterogeneidade significativa e aparente variação no limiar de diagnóstico através 			

dos estudos.

- A gama de valores de sensibilidade e especificidade relatadas pelos estudos incluídos, juntamente com as limitações dos métodos de análise, significa que as conclusões dos autores sobre a utilidade dos ensaios de ADA devem ser tratados com cautela.

Diante da avaliação dos resultados dos estudos, os autores do PTC concluíram que, *“mesmo diante da alta acurácia do teste, este não deverá substituir a tentativa de se isolar o bacilo pela cultura, pois apesar de possuir baixa positividade, apenas desta forma é possível confirmar o diagnóstico e realizar o teste de sensibilidade aos medicamentos, ponto importante a ser considerado com o aumento de casos envolvendo bactérias resistentes a múltiplos fármacos. Entretanto, a dosagem da ADA é mais rápida quando comparada com a cultura e menos invasiva em relação ao exame histopatológico, que também é um exame não bacteriológico”*.

A análise dos 3 estudos encontrados no PTC 08/2012 do DECIT/SCTIE/MS constam na tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação dos estudos, seus desfechos e resultados incluídos no PTC do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde³.

Estudos	Tipo de estudo/ População	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Wang H, 2012 ⁹	Série de 122 amostras de derrame pleural ADA determinada por colorimetria (Giusti e Galanti) analisador bioquímico automático Olympus 640	Considerando ADA > 40 U/L (ng/L) Valor preditivo positivo Valor preditivo negativo Sensibilidade Especificidade Prevalência de Tb	94,8% 88,9% 93,6% 90,9% 64%
Ambade, 2011 ¹	Série de 81 pacientes com derrame pleural. ADA estimada por método cinético com xantina oxidase peroxidase (XL600 Erba Mantheim / Diazyme Laboratories)	Considerando ADA > 70 IU/L Valor preditivo positivo Valor preditivo negativo Sensibilidade Especificidade Prevalência de Tb	83,00% 71% 80% (IC95% 71-86%) 76% (IC95% 60-80%) 59%
Porcel JM, 2010 ⁶	Série de 2100 pacientes consecutivos com derrame pleural ADA determinada por método cinético automatizado ultravioleta (Roche Diagnostics)	Considerando ADA > 35 U/L Valor preditivo positivo Valor preditivo negativo Sensibilidade Especificidade Prevalência de Tb	55,5% 99,2% 93% (IC95% 86-99%) 90% (IC95% 88-93%) 10%

O resultado da análise dos estudos apontou que os estudos sobre o método diagnóstico pleiteado têm limitações na qualidade metodológica, especialmente pela heterogeneidade entre os estudos. Segundo o PTC, *“os estudos também apontaram para uma potencial variação em acurácia do teste da ADA conforme a prevalência da tuberculose na população analisada. Também foram descritas alterações na acurácia do teste em pacientes com níveis de potássio pleural acima de 5.0 mEq/L”*.

Embora os autores apontem para a necessidade de desenvolvimento de estudos de boa qualidade metodológica que contemplem os fatores mencionados acima na análise da acurácia do teste da ADA, deixam explícita que a recomendação se mantém favorável à utilização do teste da ADA no diagnóstico de tuberculose em derrame pleural, sendo necessária a utilização conjunta dos demais dados clínicos e exames complementares disponíveis.

A recomendação vem ao encontro do que propõem os demandantes, que sugerem o teste ADA como complementar ao diagnóstico da tuberculose pleural e propõem que os resultados da utilização da tecnologia sejam monitorados em centros de referência.

Cabe ressaltar que o PTC de autoria de Moreira e colaboradores² ressalta “*que inexistem estudos sobre o impacto da incorporação de kits comercializados em condições de rotina em países em desenvolvimento, em diferentes cenários (local de elevada e baixa taxa de infecção pelo HIV entre os suspeitos, hospital, emergência, ambulatório de referência, etc.), segundo o Programa Nacional de TB do Ministério da Saúde*”.

4.2. Análise de Impacto Orçamentário

A Secretaria de Vigilância em Saúde levantou os custos para a realização do teste de ADA em 4 laboratórios privados e 2 laboratórios públicos de referência para este tipo de teste diagnóstico. Os preços encontrados variam de R\$ 22,00 a R\$ 204,50 (Tabela 4).

Tabela 4 – Preços cobrados para os procedimentos do teste ADA em diferentes laboratórios de análises clínicas do Brasil. Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, Maio de 2013.

Laboratórios	Preço
Privado 1	R\$ 204,50
Privado 2	R\$ 154,80
Privado 3	R\$ 67,00
Privado 4	R\$ 22,00
Público 1	R\$ 45,99
Público 2	R\$ 37,00

Adicionalmente, a fim de estimar os casos dentre os quais necessitariam de testes ADA, foi levantada estimativa de casos de tuberculose pleural no Brasil, explicitado na tabela abaixo.

Tabela 5 – Estimativa de casos de tuberculose pleural no Brasil. Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, Junho de 2013.

Casos Novos	2010	2011	2012
Total de Casos Novos	71.597	73.723	71.230
TB pulmonar	59.112	60.815	58.618
TB extrapulmonar	10.064	10.506	10.297
TB pulmonar + extrapulmonar	2.403	2.388	2.304
TB pleural	5.292	5.594	5.196
TB meningocéfálica	638	679	666
TB pleural entre os casos novos	7,4 %	7,6 %	7,3 %
TB meningocéfálica entre os casos novos	0,9 %	0,9 %	0,9 %

* Dados SINAN, acesso em 29.05.2013.

Por fim, de posse do preço médio, mínimo e máximo cobrados pelos laboratórios consultados e da estimativa de casos nos quais haveria necessidade de realizar o teste ADA, chegou-se à estimativa de impacto orçamentário de R\$ 420.590,74, podendo chegar ao máximo de R\$ 1.067.854,22 anuais, conforme tabela a seguir.

Tabela 6 – Estimativa de impacto orçamentário no caso de incorporação do teste ADA com base em diferentes laboratórios de análises clínicas do Brasil. Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, Junho de 2013.

Formas Clínicas da TB	Ano de Diagnóstico	N	Exames de ADA estimados (máximo* e média)	Valor Unitário do Exame
TB Pleural	2012	5196	54.287*	R\$ 15,00
			21.428	
TB Meningoencefálica		666	16.904*	
			6.612	
TOTAL		5862	Valor Máximo	R\$ 1.067.854,22
			Valor Médio	R\$ 420.590,74

Limitações do estudo:

O estudo de impacto orçamentário tem limitações quando não explicitou o método que foi utilizado para obtenção dos dados de números de testes ADA necessários em um ano. Apesar disso, foi informado que o número de exames foi obtido por meio de consulta a especialistas de centros de referência brasileiros, em 4 unidades de saúde nas quais se concentra o maior número de casos de tuberculose em tratamento no Brasil.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tuberculose é uma doença que coloca o Brasil entre os 20 países no mundo em relação ao número de casos. O sucesso no tratamento da doença e na prevenção de casos novos é o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

De acordo com as evidências apresentadas nos PTC, a ADA quando dosada no líquido pleural é capaz de auxiliar no diagnóstico de tuberculose pleural precocemente, principalmente no que se refere ao seu valor preditivo negativo (em torno de 0,98), o que favorece a exclusão de pacientes suspeitos que não tenham a TB pleural. Assim, permite também a tomada de decisão quanto à conduta clínica a fim de diagnosticar outras doenças.

A incorporação da técnica não exige treinamento especializado e também não faz necessária aquisição de aparelho específico, pois se trata de método colorimétrico, com técnica de dosagem fácil, rápida, reprodutível e de baixo custo. Adicionalmente, a incorporação da tecnologia possibilitaria a redução do número de exames desnecessários e invasivos, reduzindo gastos e a exposição do paciente ao risco de exames invasivos.

Um resultado negativo no teste ADA praticamente afasta a possibilidade de tuberculose pleural, e valores considerados positivos devem ser associados a outras evidências ou testes para se confirmar o diagnóstico. Nestes casos, o mesmo não deverá substituir a tentativa de se isolar o bacilo pela cultura, pois apesar de possuir baixa positividade, apenas desta forma é possível confirmar o diagnóstico e realizar o teste de sensibilidade aos medicamentos, ponto importante a ser considerado com o aumento de casos envolvendo bactérias resistentes a múltiplos fármacos.

Deste modo, a incorporação da tecnologia deve ser realizada mediante integração da mesma ao protocolo de diagnóstico da tuberculose do Ministério da Saúde, e, além disso, os resultados sobre acurácia do mesmo na prática clínica devem ser monitorados em centros de referência para fins de avaliação do impacto da introdução do método para a saúde da população.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 16ª reunião ordinária, recomendou a incorporação no SUS do Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar. Considerou-se, para tanto, as políticas públicas de saúde que integram o Programa Nacional de Controle da Tuberculose – PNCT, e, portanto, a necessidade de prover o SUS de mais uma alternativa para diagnóstico precoce da tuberculose extrapulmonar, visto que o mesmo pode ser útil no diagnóstico de tuberculose pleural, peritoneal, pericárdica, sinovial e meningoencefálica associado às demais evidências da doença; útil para descartar casos em contextos de baixa prevalência, tais como tuberculose pleural, tuberculose meningoencefálica, pericardite tuberculosa e útil para descartar casos, independente da prevalência, de peritonite tuberculosa.

7. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 4 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 78, que tratou da demanda sobre “Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar”. A consulta se deu no período de 11 a 30 de julho de 2013 e as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Todas as contribuições encaminhadas foram realizadas por um único cidadão, que se identificou como sendo profissional médico da Secretaria Municipal de Saúde do Mato Grosso do Sul. Desta forma, as contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, não sendo necessário agrupá-las por tema e nem por similaridade de conteúdo.

Todas as contribuições foram favoráveis e apoiavam a recomendação da CONITEC pela incorporação do “Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar”, junto às quais foram anexados três estudos que não tinham o intuito de contestar a decisão da Comissão, mas sim de ratificar a importância do teste ADA para o SUS e auxiliar na definição de parâmetros a serem utilizados na prática clínica e a serem estabelecidos em protocolos.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 1º de agosto de 2013, por unanimidade, ratificaram a deliberação por recomendar a incorporação do “Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase (ADA) no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Extrapulmonar”.

De acordo com decisão do Plenário do Conselho Nacional de Saúde, os seus representantes na CONITEC participam das discussões em pauta, entretanto não podem votar nas matérias que são deliberadas pela Comissão. Assim, o CNS absteve-se de votar a matéria.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 59/2013.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 15, DE 15 DE MAIO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o teste de dosagem de adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico precoce de tuberculose extrapulmonar no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do

Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o teste de dosagem de adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico precoce de tuberculose extrapulmonar no âmbito no Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8754&Itemid=423.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 92, de 16 de maio de 2014, pág. 54.

10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 284 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf
2. Moreira A.S, Cardoso A.M.C., da Costa AMH, da Silva MT. Acurácia do Teste de Dosagem de Adenosina Deaminase no Diagnóstico Precoce de Tuberculose Pleural.

Informe de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Universidade Federal do Pará – UFPA. Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUJBB. Belém – PA, 2011. 30 p.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Acurácia do teste de dosagem de Adenosina deaminase no diagnóstico precoce de tuberculose pleural. 2012. 14p. Disponível em: <http://189.28.128.101/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=415&evento=6&v=true>
4. Classificação do Nível de Evidência Científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf