

PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DO XPERT MTB/RIF COMO TESTE PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE E PARA INDICAÇÃO DE RESISTÊNCIA À RIFAMPICINA.

Demandante: Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose – Departamento de Vigilância Epidemiológica- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK) que afeta principalmente os pulmões, mas também pode ocorrer em outros órgãos do corpo, como ossos, rins, meninges e outros. A transmissão é direta, de pessoa a pessoa. O doente expõe, ao falar, espirrar ou tossir, pequenas gotas de saliva que contêm o agente infeccioso que podem ser aspiradas por outro indivíduo contaminando-o.

Alguns pacientes não apresentam nenhum indício da doença, outros apresentam sintomas aparentemente simples que são ignorados durante alguns meses (ou anos). Contudo, na maioria dos infectados, os sinais e sintomas mais frequentemente descritos são tosse seca contínua no início, depois com presença de secreção por mais de três semanas, transformando-se, na maioria das vezes, em uma tosse com secreção purulenta ou sangue; cansaço excessivo; febre baixa geralmente à tarde; sudorese noturna; falta de apetite; palidez; emagrecimento acentuado; rouquidão; fraqueza e prostração. Os casos graves apresentam dificuldade na respiração, eliminação de grande quantidade de sangue, colapso do pulmão e acúmulo

de pus na pleura (membrana que reveste o pulmão) - se houver comprometimento dessa membrana, pode ocorrer dor torácica.

Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, transcorrem, em média, 4 a 12 semanas para a detecção das lesões primárias. A probabilidade de o indivíduo vir a ser infectado e de que essa infecção evolua para a doença depende de múltiplas causas, destacando-se as condições socioeconômicas e algumas condições clínicas, como diabetes mellitus, silicose, uso prolongado de corticosteroides ou outros imunossupressores, neoplasias, uso de drogas e infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) (MOURÃO, s/d).

A detecção precoce de casos de TB, sobretudo dos bacilíferos, e a instituição rápida de terapia efetiva são consideradas como ações fundamentais para o controle da TB. O tratamento reduz rapidamente o número de organismos infecciosos transmitidos pelo paciente, e assim previne a transmissão a indivíduos susceptíveis e a ocorrência de casos secundários. Em outras palavras, reduz o número de pacientes com TB na comunidade através da cura dos casos prevalentes. A quimioterapia adequada também reduz a mortalidade por TB e diminui a prevalência de doença resistente às drogas.

O número absoluto de casos de TB vem caindo desde 2006 e a incidência desde 2002, mas a TB continua sendo um importante problema de saúde mundial, exigindo o desenvolvimento de estratégias para o seu controle considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública, bastando para confirmar isso verificar os dados do *Global Tuberculosis Control: Report 2012* (WHO, 2012). Nessa publicação, a OMS estima que em 2011 houve 8,7 milhões de casos de TB no mundo, sendo que 5,8 milhões tiveram TB pela primeira. Houve 1,4 milhão de mortes em 2011, sendo que cerca de 430 mil mortes foram em casos HIV positivos. Também foram estimados 310.000 casos de TB multidroga resistente (TBMDR), sendo que esse

número é correspondente a apenas 19% dos casos estimados entre os casos de TB notificados.

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que representam 82% da carga mundial de TB. Em 2011 o Brasil notificou 73.824 casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38.4/100.000 hab. Destes, 41.972 casos novos foram bacilíferos (casos com baciloscopia de escarro positiva, que transmitem o bacilo). Estes indicadores (SINAN e IBGE) colocam o Brasil na 17ª posição em relação ao número de casos e na 22ª posição em relação ao coeficiente de incidência (SINAN).

2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE TUBERCULOSE

a. BACILOSCOPIA

Para o diagnóstico laboratorial da TB, a baciloscopia ou Pesquisa de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente, uma característica do bacilo de Koch que permite sua identificação nesse exame) é o método mais utilizado por ser rápido e de baixo custo.

A coloração da baciloscopia (técnica de Ziehl-Nielsen) baseia-se na capacidade de algumas bactérias (micobactérias e actinomicetos) resistirem aos métodos comuns de coloração devido à composição altamente lipídica da parede celular (ver figura 1, fornecida pelo Fundo Global Tuberculose – Brasil).

BACILOSCOPIA

Registrar a amostra e anotar o aspecto do escarro

Preparar o esfregaço
Pegar a parte mais purulenta

Distender o material sobre a lâmina
nova e desengordurada

Coloração
Fixar o esfregaço

Cobrir com fucsina fonicada a 0,3% filtrada e aquecer até a emissão de vapores.
Marcar 5' e aquecer mais 2 vezes durante este tempo.

Lavar com água e decolorar
com álcool ácido a 3%.

Cobrir com azul de metileno a 0,3% filtrado por 30", lavar com água.
Aguardar secagem.

Realizar a leitura da lâmina.

isolados grupos fragmentados

Visualização do BAAR no microscópio.

AVALIAÇÃO TÉCNICA DA COLORAÇÃO

Coloração satisfatória

Coloração inadequada

Aquecimento excessivo Descoloração inadequada Cristais de Fucsina

AVALIAÇÃO TÉCNICA DO ESFREGAÇO

Esfregaço satisfatório

Não satisfatório

Delgado Espesso Não homogêneo

Figura 1 - Baciloscopia

Por causa de sua baixa sensibilidade, a baciloscopia para diagnóstico deve ser realizada no mínimo em duas amostras: uma, por ocasião da primeira consulta, e a outra, independentemente do resultado da primeira, deve ser coletada na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais. Desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar, mas como é totalmente realizada pelo profissional do laboratório, não havendo automatização, é dependente do profissional executante, tanto no que se refere à qualidade do esfregaço, quanto à adequação da coloração, o que interfere com as propriedades diagnósticas do teste. Também depende fortemente da experiência, atenção e persistência do técnico que fará a leitura da lâmina. Sua sensibilidade também varia de acordo com o tipo de lesão, o tipo e o número de amostras. (BRASIL, 2008; BRASIL, 2010).

A sensibilidade da técnica também é prejudicada em pacientes paucibacilares (pacientes que apresentam poucos bacilos nas amostras, como os coinfectados TB/HIV e crianças).

b. CULTURA

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT/MS) recomenda que seja realizada cultura para pessoas com sintomas relacionados à TB e baciloscopia repetidamente negativa, contatos de TB resistente, casos de retratamento, pessoas com dificuldade de coleta da amostra (crianças, idosos) e para grupos populacionais mais vulneráveis (coinfectados TB/HIV, população prisional, população indígena, moradores de rua e profissionais da saúde) A cultura é mais sensível que a baciloscopia, promovendo um incremento no diagnóstico de cerca de 20%. A partir da

cultura é possível fazer os testes de identificação da bactéria isolada e os testes de sensibilidade às drogas antituberculose.

A cultura pela metodologia tradicional, em meio sólido, manual, pode levar até sessenta dias para liberação de um resultado. Os métodos automatizados em meio líquido podem ter resultados em até 14 dias, mas tem um custo muito alto.

Depois do resultado da cultura que apresente crescimento do *M. tuberculosis* é que são realizados os testes de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento. Pelo método tradicional, podem ser necessários até quarenta e dois dias para a liberação do resultado e de 5 a 12 dias pelos métodos automatizados.

Além do tempo gasto na execução da técnica, tanto a cultura quanto os testes de sensibilidade exigem ambientes com biossegurança de nível mais elevado (2 ou 3, de acordo com a metodologia utilizada).

3. TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

Nos últimos anos as técnicas de biologia molecular vêm tendo um desenvolvimento constante e rápido. Apesar de seu inegável valor, essas técnicas são complexas e trabalhosas, o tempo de execução varia de algumas horas a 2 ou 3 dias, exigem profissionais de nível superior especializados, com experiência em biologia molecular, além de uma infraestrutura diferenciada, com separação de salas e procedimentos para evitar contaminação por causa da grande sensibilidade dessas técnicas, cuidado que se não for observado pode comprometer os resultados. São muito dispendiosas, exigindo equipamentos e insumos caros e específicos pra cada fase de execução da técnica.

4. SITUAÇÃO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE NO BRASIL

Como a sensibilidade da baciloscopia é baixa, na prática cotidiana, muitos diagnósticos de TB são realizados clinicamente, sem confirmação microbiológica (BRASIL, 2010) Ademais, apesar das recomendações oficiais, segundo dados nacionais do PNCT, apenas 72% dos casos novos realizam baciloscopia e apenas 17% dos casos de retratamento realizam cultura.

Somando-se os casos cuja baciloscopia é negativa com aqueles que não realizam a baciloscopia, o Brasil tem mais de um terço dos casos novos notificados sem confirmação diagnóstica laboratorial. Estima-se que 20% desses casos não representam casos verdadeiros de TB, o que causa atraso no verdadeiro diagnóstico e exposição desnecessária ao risco de hepatotoxicidade e de outros efeitos adversos pelos medicamentos anti-TB. As limitações destes exames resultam em retardo diagnóstico no país (Belo MT, 2010; Souza LMO, 2011).

Nos casos em que o diagnóstico exige a cultura e o teste de sensibilidade, o médico poderá optar por duas condutas:

- esperar o resultado dos exames pelo tempo acima mencionado, o que acarretaria no paciente continuar transmitindo o bacilo durante esse período e na possibilidade de agravamento da doença,

- iniciar o tratamento com drogas de primeira linha.

No caso do resultado da cultura ser negativo o médico deverá fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias pulmonares e neste caso a doença inicial poderá ter se desenvolvido.

Se o teste de sensibilidade acusar algum tipo de resistência, o tratamento inicial com drogas de primeira linha deverá ser mudado e, nesse caso, o paciente continuou transmitindo a doença e selecionando bacilos resistentes.

Essas situações mais complexas são um dilema para os profissionais de saúde e para os pacientes aumentando o risco da morbimortalidade pela TB e aumentando o risco da transmissão da doença.

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA GENEXPERT – XPERT MTB/RIF

O teste Xpert MTB/Rif realizado no sistema GeneXpert é um teste molecular rápido para a detecção de MTB e resistência à rifampicina, com tecnologia avançada e para uso na rede primária de saúde (*point of care*), nas unidades que disponham de um laboratório que realize baciloscopias. O sistema GeneXpert é formado por um instrumento GeneXpert, um computador simples e cartuchos descartáveis.

O teste é baseado na metodologia PCR (*polimerase chain reaction* - reação da polimerase em cadeia) multiplex, *nested*, em tempo real. Uma série de *beacons*1 moleculares é utilizada simultaneamente para detectar a presença de MTB e para diagnosticar a resistência à rifampicina como um marcador alternativo de doença multirresistente. *Primers* específicos de cada espécie permitem a amplificação do *rpoB* na região central do MTB. *Nested*-PCR é utilizado para aumentar a sensibilidade do ensaio. Até seis sequências-alvo podem ser detectadas simultaneamente com o ensaio de seis cores: uma das seis sondas-balizas moleculares foi projetada para detectar o DNA da amostra processando o *Bacillus globigii* de controle e as outras cinco balizas

moleculares foram projetadas para cruzar os segmentos de sobreposição da região central *rpoB* - o amplicon. O pré-tratamento manual da amostra compreende as seguintes etapas: o profissional acrescenta o tampão de tratamento às amostras de escarro e um volume definido desta mistura é transferido para a câmara de amostra do cartucho. O cartucho é inserido no instrumento GeneXpert e partir deste ponto, todas as etapas são automatizadas: o GeneXpert primeiro captura em uma membrana de filtro os organismos MTB existentes na amostra de escarro. Para eliminar os inibidores capturados junto com os micro-organismos a membrana é lavada com solução tampão. Após esta etapa os bacilos são lisados por meio de energia ultrassônica que libera o DNA para posterior eluição. Esta solução é finalmente misturada com os reagentes secos de PCR e transferida para um compartimento onde será realizado o PCR em tempo real.

O fato de todos os líquidos, incluindo os amplicons, estarem contidos dentro do cartucho, elimina a possibilidade de contaminação inter testes (figura 2).

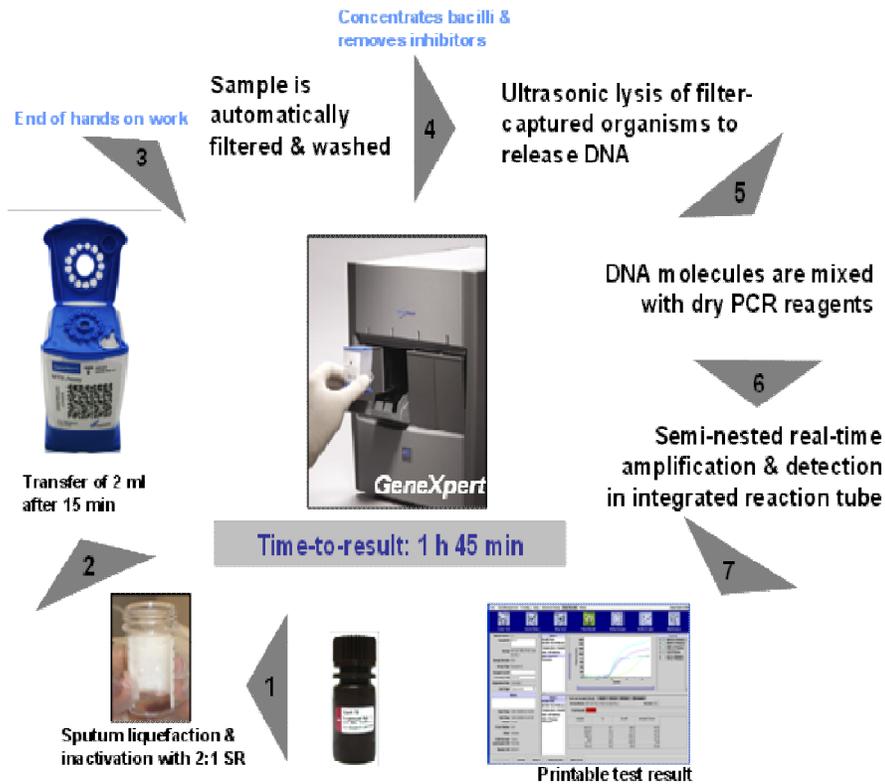


Figura 2: Esquematização da metodologia GeneXpert

Os cartuchos são descartáveis e contêm: i) câmaras para manter as amostras e os reagentes; ii) um corpo de válvula composto por um êmbolo e a seringa; iii) um sistema de válvula rotativa para controlar os movimentos dos líquidos entre as câmaras; iv) uma área de captação, concentração, lavagem e lise das células; v) reagentes liofilizados de PCR em tempo real e soluções-tampão de lavagem; e vi) um tubo de reação PCR integrada que é preenchido automaticamente pelo instrumento.

Em contraste com a avançada tecnologia que é utilizada para a realização do teste, a execução da técnica é bastante simples, motivo pelo qual não exige pessoal com formação especializada. Os passos para realização do teste são (ver figura 3):

- 1- Adicionar o tampão à amostra volume a volume.
- 2- Homogeneizar e aguardar 10 minutos.
- 3- Homogeneizar e aguardar 5 minutos.
- 4- Transferir 2 ml para o cartucho.
- 5- Inserir o cartucho no aparelho.

O tempo para liberação do resultado é de aproximadamente 1 hora e 45 minutos.

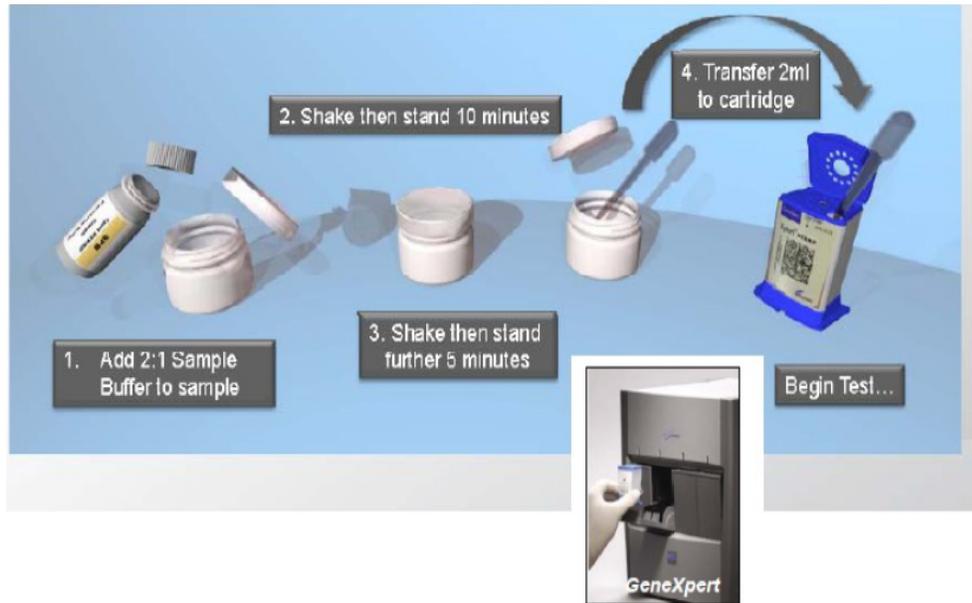


Figura 3: Preparação da amostra para diagnóstico no GeneXpert

Para instalação do aparelho é necessário apenas que o local tenha uma fonte de energia elétrica estável e contínua e temperatura ambiente máxima de 30°,

condições não diferentes das requeridas pela maioria dos equipamentos de laboratório. O espaço físico ocupado é referente às dimensões do aparelho, que são 27.94 cm (L) x 30.48 cm (A) x 29.72 cm (P), mais o espaço para um computador de mesa ou portátil (laptop). Além disso, é necessária uma geladeira comum para armazenamento dos cartuchos.

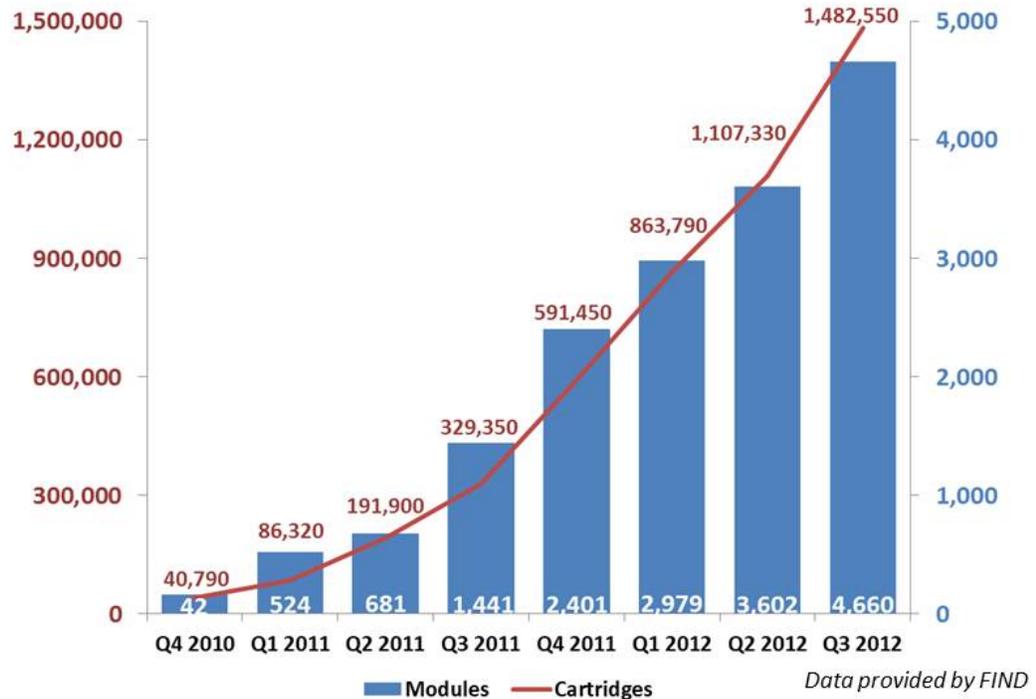
a. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA METODOLOGIA

Os estudos realizados com o GeneXpert MTB/Rif em países como Uganda, Índia, África do Sul, Vietnã e Peru têm mostrado resultados importantes em relação à acurácia diagnóstica. Pesquisas com mais de 1700 indivíduos com suspeita de TB mostraram que a sensibilidade do teste GeneXpert MTB/Rif é de 92,2%, o que representa um ganho expressivo em relação à baciloscopia. Em amostras com baciloscopia negativa, a sensibilidade do teste para uma amostra de escarro é de 72,5% e de três amostras, de 90,2%. A especificidade é de 99%. O teste ainda detecta a resistência à rifampicina com 99,1% de sensibilidade e exclui a resistência com 100% de especificidade (Moure R., 2010; Hulb D., 2009)

Em dezembro de 2010, a OMS endossou o uso do Xpert MTB/Rif em países de alta carga de TB, considerando-o uma tecnologia capaz de revolucionar o diagnóstico e o tratamento da doença (WHO, 2010). O teste foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2009 (Anexo 1). Por não estar incorporado nas tabelas de reembolso do SUS, não é utilizado na rede pública de saúde, mas já vem sendo utilizado pelo setor privado.

b. USO DO GENEXPERT NO MUNDO

De acordo com a OMS, em 30 de setembro desse ano, mais de 1,4 milhões de cartuchos do Xpert MTB/Rif foram comercializados a preços subsidiados para os países elegíveis para esse benefício (ver gráfico abaixo). Foram comercializados 898 aparelhos, o que corresponde a 4.660 módulos.



A OMS mantém no seu site uma página de acompanhamento da implantação do Xpert MTB/Rif, que pode ser acessada no endereço <http://who.int/tb/laboratory/mtbrifrollout/en/index.html>.

6. ESTUDO PILOTO DE IMPLEMENTAÇÃO DO GENEXPERT® PARA O DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM DOIS MUNICÍPIOS NO BRASIL

Devido à necessidade de conhecer o desempenho do teste na realidade brasileira, O MS do Brasil, a Fundação Bill e Melinda Gates (BMGF) e a Fundação Atauilho de Paiva, celebraram um importante acordo para promover inovação no diagnóstico e tratamento da TB no Brasil, destinando recursos para avançar as prioridades do PNCT na melhoria de detecção e tratamento da TB no país.

Está sendo realizado um estudo chamado *“Estudo piloto de implementação do GeneXpert para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em dois municípios no Brasil”*, cujo objetivo geral é monitorar, documentar e avaliar a implementação piloto de uma nova ferramenta diagnóstica da TB no Brasil, com o objetivo de orientar a implementação da tecnologia no país. Os objetivos específicos são estimar o impacto da introdução do teste GeneXpert MTB-Rif como substituto da baciloscopia na detecção de casos de TB pulmonar, medido pelo aumento na taxa de notificação de formas bacteriologicamente confirmadas de TB e estimar o impacto da introdução do teste GeneXpert MTB-Rif na detecção de casos de tuberculose resistente a drogas usadas no tratamento (TBDR), na rotina dos serviços públicos de saúde em dois municípios de alta carga de TB, o Rio de Janeiro e Manaus.

O resultado esperado ao final do estudo é oferecer subsídios ao PNCT para novas recomendações no que se refere ao algoritmo de diagnóstico da TB pulmonar no Brasil e à sequência de implementação em outros estados e municípios. Serão produzidas informações sobre o tipo de unidades onde o GX poderia ser utilizado, necessidade de treinamento, impacto sobre as rotinas das unidades de saúde e laboratórios e sobre o número de casos confirmados. O projeto deu suporte para o

planejamento, coordenação, treinamento, monitoramento, aquisição de equipamentos e material de consumo para a sua implementação no país.

O estudo está em fase final de análise de resultados, sendo que sua conclusão está prevista para março de 2013, mas alguns resultados preliminares já estão disponíveis. Os municípios onde o estudo foi realizado foram o Rio de Janeiro e Manaus, duas das capitais com maior incidência de tuberculose. O teste foi introduzido nos 11 laboratórios que realizam baciloscopia no Rio de Janeiro, que atendem 100% da demanda do município e em 3 laboratórios de Manaus, que atendem 70% da demanda do município.

Segundo as conclusões preliminares do “Estudo Piloto” de implementação do GeneXpert para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em dois municípios no Brasil, ocorreu um incremento no diagnóstico laboratorial da ordem de 34%, quando comparamos a fase de intervenção (XPert) com a fase de rotina (baciloscopia).

Paralelamente está sendo realizada uma análise econômica do Xpert MTB/Rif para diagnóstico de TB no Sistema Único de Saúde, chamado “Análise de custos dos testes Xpert MTB/Rif e baciloscopia”, cujo objetivo é estimar a eficiência comparativa da baciloscopia e do Xpert no diagnóstico da TB pulmonar, contribuindo para as discussões acerca da incorporação da tecnologia no SUS e estimando o custo do Xpert em um cenário real de utilização de recursos de saúde. Dados preliminares desse estudo serão apresentados abaixo (item 7.2)

7. BENEFÍCIOS DA NOVA TECNOLOGIA

O Brasil apresenta tendência de queda da incidência de TB ao longo de mais de uma década, em 2011 a incidência chegou a 38.4/100.000 hab, entretanto, com o ritmo atual de redução o país não atingirá a meta para 2015 que é chegar a

25,9/100.000 hab. Mais de 10 capitais mantêm incidências acima de 60/100.000 algumas com tendência de aumento, configurando a necessidade de abordar a TB prioritariamente como uma doença de centros urbanos.

O diagnóstico oportuno com confirmação bacteriológica dos casos de TB é um indicador de qualidade do programa de controle da TB. Clinicamente, a confirmação diagnóstica é fundamental para evitar tratamentos indevidos com consequente adiamento de diagnósticos corretos, o que pode ter impacto direto na vida dos indivíduos e obviamente evitar a exposição desnecessária aos efeitos colaterais das 4 drogas utilizadas no tratamento da TB.

A melhoria do diagnóstico é, portanto, peça chave para que o Brasil melhore e incremente a detecção de casos novos de TB, reduza o tempo para início do tratamento, identifique precocemente os pacientes com MDR e, por conseguinte, possa reduzir a transmissão e a morbimortalidade da doença e avance na redução das taxas de incidência.

O relatório parcial do componente qualitativo do estudo piloto realizado no Rio de Janeiro e em Manaus, indica que houve uma redução no intervalo de tempo de 2 semanas com uso da baciloscopia para 3 dias com uso do Xpert entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico laboratorial. Além disso, não houve resistência à utilização da nova tecnologia entre os profissionais dos laboratórios.

8. ESTRATÉGIA DE IMPLANTAÇÃO DA REDE GENEXPERT

A OMS recomenda utilizar o Xpert MTB/Rif como primeira prova diagnóstica especialmente para indivíduos suspeitos de TB resistente e para pacientes coinfectados TB/HIV. No caso dos pacientes coinfectados, é possível que a baciloscopia

seja negativa, pois esses pacientes podem ser paucibacilares, ou seja, apresentarem poucos bacilos na amostra analisada. O índice de pacientes coinfectados é de 10% dos pacientes com tuberculose.

A OMS recomenda também que o aparelho seja utilizado em unidades de nível local, ao contrário das provas tradicionais de cultura e de teste de sensibilidade, as quais devem se realizadas em laboratórios de referência. O acesso às provas complementares para os diagnósticos indicativos de resistência à rifampicina (testes de sensibilidade) devem estar disponíveis nos níveis de referência.

O PNCT reuniu-se duas vezes com um grupo técnico assessor e conjuntamente foram definidas as prioridades no processo de implantação de um rede nacional de GeneXpert. Dessa forma foram priorizados os municípios que notificaram mais de 200 casos novos de TB em 2011 e que tivessem um laboratório com estrutura física e de biossegurança equivalente à realização da baciloscopia. O ponto de corte de 200 casos novos foi definido a partir da capacidade operacional de um equipamento GeneXpert com dois módulos, que pode realizar de 8 a 16 testes por dia.

Além dos municípios selecionados pelos critérios acima citados, também foram incluídos:

- capitais estaduais que não notificaram mais de 200 casos novos em 2011 por serem os pontos de referência para o diagnóstico e tratamento da doença nos estados,

- municípios sede de presídios ou com população indígena que notificaram pelo menos 50 casos em 2011,

- os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), que receberão equipamentos por serem os coordenadores da rede estadual de laboratórios e responsáveis pelos treinamentos e controle de qualidade dos exames realizados.

Para priorização da implantação as 27 capitais foram agrupadas conforme a quantidade de casos de TBDR e porcentagem de casos de coinfeção TB/HIV, conforme recomendação da OMS.

O processo de implantação deverá consumir um ano e será dividido em 3 fases. Os demais municípios serão agrupados por estado, de acordo com o ranking das capitais para otimização da logística de instalação dos equipamentos e treinamento de pessoal.

Os programas estaduais de controle da tuberculose e os LACEN serão chamados para análise dos municípios que serão elencados a partir desses critérios, pois são conhecedores das redes estaduais e das realidades locais que podem influenciar no bom desempenho e aproveitamento da implantação da tecnologia.

9. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

a. Custos dos testes XPERT MTB/RIF e dos aparelhos GeneXpert

A FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*), uma organização sem fins lucrativos com sede em Genebra, Suíça, juntamente com vários parceiros, conseguiu negociar com a empresa fabricante do GeneXpert (Cepheid), uma redução considerável de preços, tanto do equipamento como dos cartuchos, para 145 países elegíveis por apresentarem alta carga de tuberculose e/ou serem países em desenvolvimento. Como país de alta carga o Brasil encontra-se entre esses países elegíveis. Assim, cada aparelho GeneXpert de 4 módulos já está sendo comercializado para esses países a US\$ 17.000,00 e cada cartucho Xpert MTB/Rif por US\$ 9,98 (os preços negociados, mais a lista dos 141 países beneficiados estão disponíveis em

http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html).

Para realização da estimativa de custos será considerada a aquisição de máquinas de quatro módulos. Esse equipamento pode realizar, em média 16 testes/dia, considerando a carga horária dos funcionários (8h diárias) e horário de funcionamento das unidades de saúde, que são suficientes para atender a demanda da grande maioria dos municípios. Nas reuniões que serão realizadas com os programas estaduais, municipais das capitais e Laboratórios Centrais (LACEN), adaptações necessárias serão realizadas, definindo-se de forma mais adequada as necessidades de equipamentos de 2, 4, 8 ou mais módulos assim como outros ajustes conforme particularidades existentes em cada local.

O estudo piloto do Rio de Janeiro e Manaus apontou que o número de exame de GeneXpert necessários para identificar um paciente positivo é proporcionalmente menor do que aquele necessário com o uso rotineiro da baciloscopia. Observou-se também um aparente aumento do número de exames solicitados quando o GeneXpert começou a ser realizado. Baseado nisso, o PNCT estimou, para cada um dos municípios escolhidos para implantação da tecnologia, a quantidade de testes que seriam realizados em relação a quantidade de casos novos notificados em 2011. Assim, pode-se estimar as necessidades relacionadas à quantidade de máquinas e de cartuchos para o atendimento da demanda de cada município pelo período de um ano. Esses cálculos preliminares acrescidos de outras necessidades menores para a implantação dessa nova tecnologia no SUS estimou um investimento total de U\$ 6.125.633,10, sendo U\$ 2.011.677,50 em aparelhos GeneXpert de 4 módulos e de U\$ 4.113.955,60 em cartuchos Xpert MTB/Rif.

Desse total, 72,0% dos recursos serão investidos na primeira fase, 19,6% na segunda fase e 8,4% na terceira fase.

Considerando que, historicamente, a responsabilidade do financiamento da realização de todos os métodos diagnósticos laboratoriais da tuberculose, incluindo a realização de teste cutâneo (PPD), baciloscopia, cultura em diferentes meios e teste de sensibilidade às drogas antituberculose, o novo método diagnóstico será também de responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde, cujo secretário, Dr. Jarbas Barbosa, está ciente e de acordo com esta proposta.

b. Resultados parciais da análise de custos do XPERT/MTB RIF e da baciloscopia

Conforme já citado acima (item 4) encontra-se em fase final o estudo da avaliação econômica sobre o Genexpert. Esse estudo estimou os custos unitários do Xper MTB/Rif e da baciloscopia, levando em consideração os recursos humanos, insumos laboratoriais, bens de capital e custos administrativos de cada teste. Os resultados preliminares mostram que o custo unitário do Xpert MTB/Rif é de R\$ 35,57, enquanto que o da baciloscopia é de R\$ 14,16. Lembrando que por causa de sua baixa sensibilidade, é recomendada a realização de duas baciloscopias para diagnóstico da TB.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baciloscopia é o principal método de diagnóstico laboratorial para tuberculose no Brasil, mesmo sendo uma técnica desenvolvida há 130 anos e sem nenhuma evolução desde então. Mesmo com a possibilidade de implantação do Xpert MTB/Rif no SUS, a baciloscopia continuará tendo grande utilidade no acompanhamento de casos em tratamento para a TB, pois o Xpert não pode ser usado para esse fim. Deverá também ser utilizada naqueles casos que o Xpert não pode ser realizado, por questões técnicas (por exemplo quantidade de escarro reduzida), e

naqueles municípios ou localidades onde o uso prático e racional do Xpert não se justifique.

A análise preliminar do estudo piloto realizado em serviços públicos de saúde de dois importantes municípios brasileiros (Rio de Janeiro e Manaus) demonstrou que o teste Xpert MTNB/RIF aumentou a detecção de casos em 34% quando comparado à baciloscopia.

Conforme estudos internacionais, com o Xpert MTB/Rif, a resistência à rifampicina é detectada com 99,1% de sensibilidade e excluída com 100% de especificidade, o que possibilita a solicitação da cultura e do teste de sensibilidade de forma imediata para complementação do perfil de resistência apontada pelos testes e diminuindo-se assim o longo período que normalmente se leva entre a identificação de uma possível condição de resistência e a realização da cultura e teste de sensibilidade..

O Xpert MTB/RIF, embora seja um teste de biologia molecular de alta tecnologia, é de fácil implementação, não requer infraestrutura diferente da existente para realização da baciloscopia, além de oferecer uma informação complementar que a baciloscopia não dispõe, ou seja, a indicação de resistência a rifampicina.

Vale a pena destacar que recentemente, durante uns dos mais importantes encontros de TB mundial (*"The 43rd Union World Conference on Lung Health – 13 a 17 de novembro/2012 – Malasia"*), as discussões foram muito intensas e positivas com a utilização do GeneXpert. Isso também foi observado nos relatos de especialistas e nos *abstracts* demonstrando o momento muito importante e estratégico dessa nova tendência global no controle da TB. O Brasil tem um papel importante nesse contexto principalmente por ter um grande e diversificado número de casos, poder contar com um sistema de saúde pública de caráter universal bastante diferenciado dos demais

países de alta carga e um Programa de TB bastante respeitado no Brasil e internacionalmente.

Levando-se em consideração as vantagens do sistema GeneXpert apresentadas nos estudos científicos e o endosso da OMS, o perfil da epidemia no Brasil, bem como as dificuldades estruturais do sistema laboratorial para realização de exames mais complexos (cultura e testes de sensibilidade), o Ministério da Saúde vem demonstrando grande interesse em implantar a tecnologia GeneXpert no país, acompanhando uma tendência global e recomendações da OMS.

11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 11ª reunião ordinária do plenário do dia 07/12/2012, por unanimidade, recomendaram o XPERT MTB/RIF como teste para diagnóstico de tuberculose e para indicação de resistência à rifampicina.

12. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas duas contribuições à consulta pública realizada entre 15 de janeiro e 04 de fevereiro de 2013, sendo que a primeira caracterizava-se como sugestão e a segunda levantava vários questionamentos, conforme segue abaixo:

Sugestão: incluir advertência que o teste não deve ser utilizado em menores de 10 anos.

Parecer: favorável, com a observação que isso já estava previsto no “Fluxograma de diagnóstico de tuberculose pulmonar com o Xpert em adultos e adolescentes (>10 anos)”, elaborados pelo PNCT apresentado na primeira reunião da CONITEC sobre o tema em 07 de dezembro de 2012

Questionamento: necessidade de realização de mais estudos para confirmar os dados sobre o teste.

- na proposta de incorporação foram apresentados uma série de estudos favoráveis à utilização da tecnologia que embasaram a Organização Mundial de Saúde a endossar o uso do teste desde dezembro de 2010. Por ocasião da apresentação das respostas dos questionamentos à CONITEC (07/03/13) foi apresentada mais uma metanálise da Colaboração Cochrane, publicada em janeiro de 2013, que encontrou os mesmos resultados favoráveis à utilização da tecnologia para diagnóstico da tuberculose.

Questionamento: um resultado positivo do teste não significa presença de microrganismos viáveis na amostra, o que pode comprometer o resultado do teste.

- o PNCT preconiza o uso do teste apenas pra diagnósticos iniciais em casos novos de tuberculose em pacientes que nunca antes tiveram a doença. O acompanhamento dos casos continuará a ser feito pela baciloscopia conforme apresentado na primeira reunião com a CONITEC

Questionamento: entre as desvantagens do teste está a necessidade de uma fonte de energia estável e ininterrupta.

- os equipamentos serão instalados em unidades com estrutura laboratorial, o que implica que já haverá fornecimento de energia elétrica estável no local, pois é condição básica para o funcionamento do laboratório.

Questionamento: entre as desvantagens do teste está a necessidade de um computador acoplado para a análise dos dados.

- a empresa fornece juntamente com o equipamento GeneXpert um computador e um leitor de código de barras exatamente para suprir essa necessidade. O preço final é desse conjunto e não só do equipamento.

Questionamento: necessidade de calibração anual realizado por técnico treinado munido de equipamento especializado.

- O processo de compra dos equipamentos e insumos está em análise pelo setor responsável do Ministério da Saúde e as manutenções preventivas, corretivas e calibrações estarão inseridas na negociação.
- Já é possível a realização de calibração remota, ou seja, sem a presença de um técnico no local do equipamento.
- A empresa terá equipe técnica no Brasil.

Questionamento: se foi feito levantamento dos custos de capital da implantação da rede de testes rápidos para diagnóstico da tuberculose.

- O PNCT elaborou uma estratégia de implantação considerando a quantidade de casos estimados em cada local selecionado, por critérios epidemiológicos, com os valores estimados para equipamentos e insumos de laboratório.
- O equipamento com 4 módulos (GX-IV) pode realizar até 6.000 testes/ano e se adequa a grande maioria dos laboratórios do país. Laboratórios que realizam uma quantidade maior existem, mas são poucos e, nesses casos, temos a opção de dimensionar a necessidade de mais de um equipamento ou de equipamentos com mais de 4 módulos, com custos proporcionais.

Questionamento: como o resultado do teste de resistência a rifampicina não dispensa a realização de testes de sensibilidade, se já foram calculados custos relativos a esses testes.

- Na avaliação econômica, o custo da cultura e teste de sensibilidade é considerado para os poucos em que se encontra sinal de resistência (a prevalência de tuberculose multirresistente primária no Brasil é baixa, menor que 2%) e por isso, tanto

esses testes como o custo do tratamento das formas resistentes contribuem com uma mínima parcela de custos nas análises de custo-efetividade realizadas no país.

Questionamento: as consequências do resultado do teste de resistência devem ser mais bem estudadas, uma vez que podem levar a uma escolha de tratamento inadequada.

- Toda amostra positiva para resistência à rifampicina será encaminhada para realização de cultura e teste de sensibilidade para confirmação da resistência à essa droga e investigação de resistência à outros fármacos; os LACENs já fazem esse trabalho e não se espera um aumento de demanda significativo pela incidência da resistência.

- Enquanto os resultados da cultura e teste de sensibilidade não estiverem disponíveis, o paciente receberá o tratamento com o esquema básico e será acompanhado nas unidades de referência.

Questionamento: Não se conhece a real prevalência da TB MDR em locais onde poderia ser utilizado o equipamento

- A rede nacional contribuirá para um conhecimento mais efetivo e rápido das regiões onde a resistência é maior e permitirá que os pacientes tenham a cultura e teste de sensibilidade solicitados em um tempo menor, em pelo menos 2 meses, em relação ao que é feito hoje.

13. DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 7 (sete) dias do mês de março de 2013, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, que, na presença dos membros, deliberou, por maioria simples, por recomendar a incorporação do teste Xpert MTB/RIF para diagnóstico de casos novos de tuberculose e detecção de

resistência à rifampicina no âmbito do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e conforme critérios estabelecidos para sua implantação, conforme consta no Registro de Deliberação nº 41/2013.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 48, DE 10 DE SETEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar o Teste Xpert MTB/RIF para diagnóstico de casos novos de tuberculose e detecção de resistência à rifampicina 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 Xpert MTB/RIF para diagnóstico de casos novos de tuberculose e detecção de resistência à rifampicina no âmbito do 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://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

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 176, de 11 de setembro de 2013, pág. 68.

15. REFERÊNCIAS

BVS (Biblioteca Virtual em Saúde); **Dicas de Saúde**, novembro de 2007; disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/html/pt/dicas/dica_tuberculose.html, acessado em 21/07/10.

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, 2010**; acessado em 12/11/2012 no endereço http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; **Manual de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias, 2008**.

MOURÃO, M.P.G.; Lacerda, M.V.G ; SANTOS, M.C.; **Tuberculose**, disponível em <http://www.fmt.am.gov.br/manual/tuberculose.htm>, acessado em 21/07/10.

Negotiated prices for Xpert® MTB/RIF and FIND country list, disponível em http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html

WHO 2012 ; Global Tuberculosis Report, disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf

Sousa Ludmilla Monfort Oliveira, Pinheiro Rejane Sobrino. Óbitos e internações por tuberculose não notificados no município do Rio de Janeiro. Rev. Saúde Pública. 2011; 45(1): 31-9. Acesso em 14 Feb 2011. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000100004&lng=en

Belo MT, Luiz RR, Hanson C, Selig L, Teixeira EG, Chalfoun T, Trajman A. Tuberculosis and gender in a priority city in the state of Rio de Janeiro, Brazil. J Bras Pneumol. 2010;36(5):621-5.

Moure R, Muñoz L, Torres M, Santin M, Martín R et al.. Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and Rifampin Resistance in Smear-negative

Clinical Samples using an Integrated Real Time PCR Method. J Clin Microbiol. 2010 Dec 29.

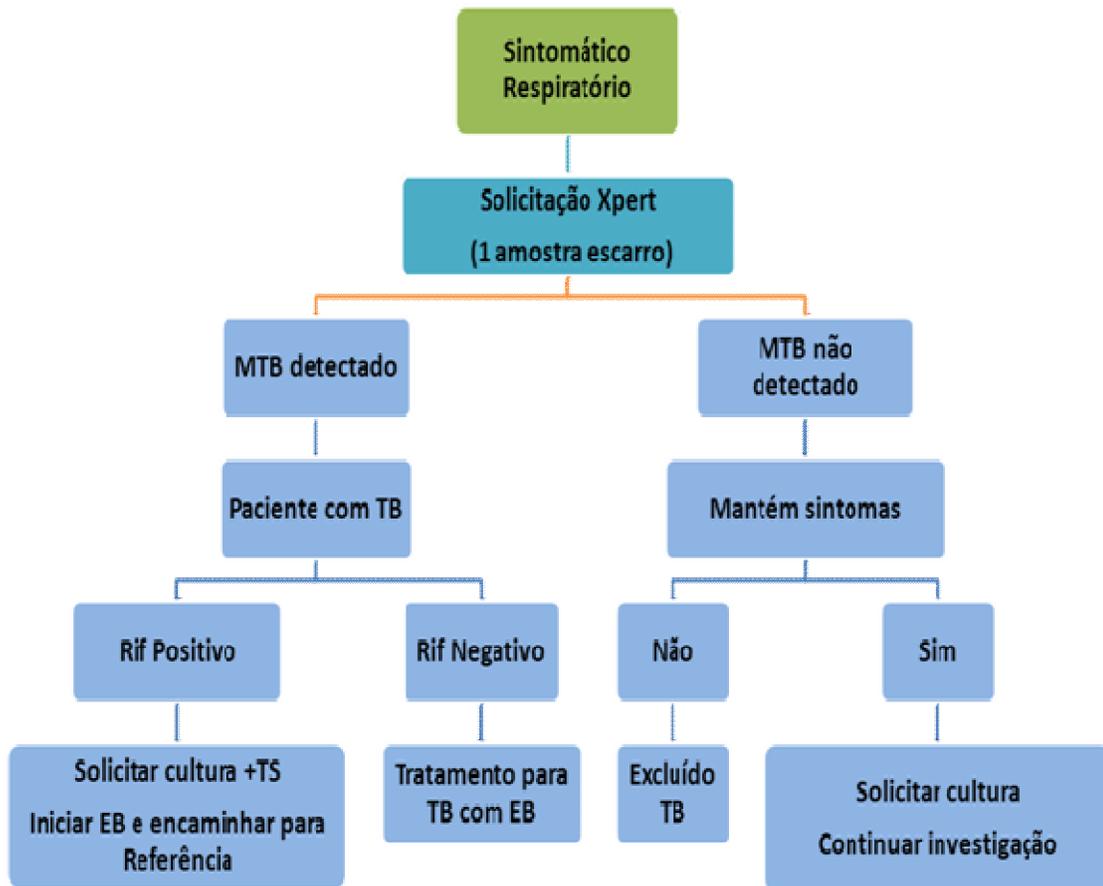
Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. J. Clin. Microbiol., 2009; 48(1):229-237.

WHO, Roadmap for Rolling Out Xpert MTB/RIF For Rapid Diagnosis of TB and MDR-TB; 2010

15 - ANEXOS

**ANEXO 2 FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR
COM XPERT MTB/RIF EM ADULTOS E ADOLESCENTES COM MAIS DE 10 ANOS**

DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR COM XPERT MTB/RIF EM ADULTOS E
ADOLESCENTES COM MAIS DE 10 ANOS



**ANEXO 3 FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR
COM XPERT MTB/RIF EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS.**

DIAGNÓSTICO PARA TB PULMONAR COM XPERT MTB/RIF PARA CASOS DE
RETRATAMENTO, CONTATOS DE TUBERCULOSE RESISTENTE, PROFISSIONAIS DE
SAÚDE, PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS, POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE,
POPULAÇÃO EM SITUAÇÃO DE RUA E POPULAÇÃO INDÍGENA

