Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 548
Agosto / 2020

PROCEDIMENTO

Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos
Isis Polianna Silva Ferreira
Stéfani Sousa Borges

Revisão
Clementina Corah Lucas Prado
Gustavo Luis Meffe Andreoli

Supervisão
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou preço das tecnologias.

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 6
2. CONFLITOS DE INTERESSE 6
3. RESUMO EXECUTIVO 7
4. INTRODUÇÃO 9
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 10
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA 10
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 11
   7.1 Acurácia dos testes 11
   7.2 Efeitos desejáveis da tecnologia 11
      7.2.1 Proporção de detecção de micobactérias pela cultura líquida automatizada 11
      7.2.2 Tempo de detecção de micobactérias pela cultura líquida automatizada 12
      7.2.3 Capacidade de detecção de resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose pelo teste de sensibilidade em sistema automatizado 12
   7.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia 12
8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS 12
   8.1 Avaliação Econômica 12
   8.2 Análise de Impacto Orçamentário 13
9. ACEITABILIDADE 15
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 15
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS 15
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 16
13. CONSULTA PÚBLICA 17
   13.1 Contribuições técnico-científicas 17
   13.2 Contribuições de experiência ou opinião 19
   13.3 Avaliação global das contribuições 21
14. RECOMENDAÇÃO FINAL 21
15. DECISÃO 22
16. REFERÊNCIAS 23

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 24
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA 47
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 53

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre o desempenho da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Considerando que o diagnóstico precoce é fundamental para tratamento oportuno da tuberculose, faz-se necessária a utilização de métodos que forneçam resultados mais rápidos, como o sistema automatizado de cultura líquida, que combina as vantagens de detecção bacteriana e dos testes de resistência antimicrobiana.

A oferta universal de cultura e teste de sensibilidade está entre os objetivos da estratégia global "Pelo fim da tuberculose" (tradução do inglês "*The end TB strategy*") (1). Além disso, a identificação de novas tecnologias para o aprimoramento do diagnóstico da tuberculose faz parte das estratégias contempladas no Plano Global 2018-2022 para fim da tuberculose, desenvolvido pela "Stop TB Partnership" (2). A incorporação do sistema automatizado de cultura líquida para diagnóstico e detecção de resistência antimicrobiana no SUS poderia aumentar a cobertura da realização dos testes em todo o país, de forma padronizada, constituindo uma estratégia importante para controle da tuberculose em âmbito nacional.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose.

Indicação: Tuberculose.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

Introdução: A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O seu diagnóstico representa estratégia fundamental para a realização do tratamento oportuno. A cultura é considerada o método padrão-ouro para certeza bacteriológica no diagnóstico da tuberculose, teste de sensibilidade a medicamentos e monitoramento do tratamento. Além disso, o diagnóstico pela cultura pode incrementar o diagnóstico em até 30%, quando os pacientes apresentam baciloscopia negativa. Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos, porém a cultura líquida realizada em sistema automatizado apresenta vantagem em relação ao tempo para liberação do resultado, tanto do crescimento bacteriano, quanto do teste de sensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose. O presente documento relata a avaliação da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade, atendendo a demanda da SVS/MS pela Nota Técnica Nº 5/2019-CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.

Perguntas de pesquisa: Foram estruturadas duas perguntas de pesquisa. A primeira pergunta foi "A cultura líquida automatizada apresenta melhor desempenho para diagnóstico da tuberculose, em termos de proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas, quando comparado ao teste de cultura sólida Löwestein-Jensen (LJ)?". A segunda pergunta de pesquisa foi "O teste de sensibilidade em sistema automatizado de cultura líquida detecta resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose quando comparado ao teste de sensibilidade em meio de cultura sólido (método das proporções)?".

Evidências Clínicas: A cultura, realizada tanto em meio sólido quanto em meio líquido, é considerada teste padrão de referência para o diagnóstico da tuberculose. Os estudos selecionados nesta análise não permitiram identificar diferença de acurácia entre a cultura líquida automatizada e a cultura sólida. Os desfechos selecionados para avaliar o desempenho do sistema automatizado de cultura líquida foram a proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas e, em relação ao teste de sensibilidade em sistema automatizado, foi avaliada a capacidade de detecção de resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose. Para a cultura líquida automatizada, foi obtida a proporção média de detecção de micobactérias de 82% (IC 95% de 71% a 90%). Enquanto, para a cultura sólida pelo método Löwestein-Jensen, foi obtida a proporção média de 65% (IC 95% de 51% a 77%). O tempo médio para detecção das micobactérias pelo sistema automatizado de cultura líquida (14,07 dias) foi inferior em relação à cultura sólida (27,68 dias), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em relação ao teste de sensibilidade realizado no sistema automatizado de cultura líquida, de forma geral, identificou-se alta concordância com o método das proporções em cultura sólida (>90%). O tempo identificado nos estudos para o resultado do teste de sensibilidade pelo método MGIT variou de três a 14 dias, e pelo método das proporções em LJ variou de sete a 42 dias.

Avaliação Econômica: A análise de custo-minimização mostrou que a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada para a detecção de micobactérias representa um custo adicional de R$ 40,37 e a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado representa um custo adicional de R$ 323,67 por exame realizado, com base em valores da tabela SIGTAP. Essas diferenças são minimizadas para um adicional de R$ 29,08 para a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada e um aumento de R$ 92,01 para a substituição do teste de sensibilidade em meio sólido pelo teste automatizado, por exame realizado, quando considerados custos dos testes em cultura sólida obtidos da literatura.

Análise de Impacto Orçamentário: Foi conduzida uma análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos. No cenário de referência, em que aproximadamente 45% dos testes de cultura para micobactérias e 70% dos testes de sensibilidade realizados pelos LACEN foram pelo sistema automatizado, o custo total foi de R$ 7.335.668,27. No cenário alternativo, no primeiro ano da ampliação dos testes de cultura líquida para micobactérias para 60% e da ampliação dos testes de sensibilidade automatizados para 100% dos exames, o custo total foi de R$ 9.371.002,04. No quinto ano, em que todos os testes de cultura líquida para micobactérias e testes de

sensibilidade seriam realizados por sistema automatizado em cultura líquida, o custo passaria a ser de R$ 16.408.179,94. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental (IOI) com a utilização do sistema automatizado para cultura líquida para detecção de micobactérias e testes de sensibilidade para todos os testes realizados pelos LACEN foi de R$ 2.035.333,77 no primeiro ano de incorporação, passando a R$ 9.072.511,67 no quinto ano. O impacto orçamentário incremental é reduzido quando considerados custos dos testes em cultura sólida obtidos da literatura.

Recomendações Internacionais: A cultura líquida para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade em sistema automatizado são amplamente recomendados pela Organização Mundial da Saúde desde 2007, inclusive para países de baixa e média renda.

Considerações Finais: A principal vantagem do sistema automatizado de cultura líquida é a redução do tempo de detecção das micobactérias com boa taxa de recuperação, em relação ao meio de cultura sólido, além de permitir a realização do teste de sensibilidade a antibióticos para *Mycobacterium tuberculosis.* A incorporação do sistema automatizado de cultura líquida para diagnóstico e detecção de resistência antimicrobiana no SUS poderia aumentar a cobertura da realização dos testes em todo o país, de forma padronizada, constituindo uma estratégia importante para o diagnóstico oportuno e controle da tuberculose em âmbito nacional.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 87ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria seja disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Considerou-se que a tecnologia apresenta benefícios em relação à cultura em meio sólido para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade, principalmente em relação à significativa redução do tempo para obtenção dos resultados. Como os testes automatizados precisam ser realizados em laboratórios com infraestrutura adequada e nível de biossegurança 3, avaliou-se que esses testes passariam a ser adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 18/2020 foi realizada entre os dias 16/06/2020 a 06/07/2020. Foram recebidas 42 contribuições, sendo 15 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 27 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e reforçaram as principais evidências apontadas no relatório. Em resumo, os relatos apontam para a superioridade do teste de cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e do teste de sensibilidade aos antimicrobianos em relação à cultura em meio sólido, principalmente em relação à significativa redução do tempo para obtenção dos resultados.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Na reunião supracitada, foi discutido que os kits para realização da técnica serão adquiridos por compra centralizada pelo Ministério da Saúde, conforme acordado com a Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), e destinados aos Laboratórios Centrais de Saúde (LACENs), que têm a infraestrutura e nível de biossegurança adequados para execução do teste no âmbito dos programas de controle epidemiológico de doenças causadas por micobactérias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 540/2020.

Decisão: Incorporar a cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 33, publicada no Diário Oficial da União nº 164, seção 1, página 133, em 26 de agosto de 2020.

4. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica, causada *pelo Mycobacterium tuberculosis*. A transmissão ocorre por via respiratória, por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro, de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea (3). Os indivíduos com baciloscopia positiva no escarro (identificação do bacilo álcool-ácido resistente - BAAR, pelo método de Ziehl-Nielsen) possuem maior capacidade de transmissão, entretanto, aqueles com baciloscopia negativa no escarro e com outros exames bacteriológicos positivos, como cultura e testes moleculares, também podem transmitir a doença, apesar da menor infectividade (4).

Estudos sugerem que o adoecimento por tuberculose é determinado pela relação entre fatores provenientes do ambiente da comunidade, ambiente domiciliar e características individuais (5). A doença pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido. As principais formas de apresentação são a forma primária (primeiro contato do indivíduo com o bacilo, comum em crianças), a pós-primária ou secundária (mais comum em adolescentes e adultos jovens), e a miliar (forma grave da doença, comum em pacientes imunocomprometidos). Os sintomas clássicos, como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer nas três apresentações. O tratamento da tuberculose no Brasil é padronizado e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para todos os casos diagnosticados (3).

Apesar de ser uma doença tratável e curável, a tuberculose constitui grave problema de saúde pública e continua sendo a principal causa de morte por uma doença infecciosa entre adultos em todo o mundo (6). A epidemia do HIV e a presença de bacilos resistentes representam os principais desafios para o enfrentamento da doença. A Organização Mundial da Saúde estima que, no ano de 2018, dez milhões de pessoas adoeceram por tuberculose e 1,5 milhão de pessoas morreram pela doença no mundo(7). No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de tuberculose, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35 casos por 100 mil habitantes. No ano de 2018, foram registrados 4.490 óbitos em decorrência da doença(8).

O diagnóstico da tuberculose, que consiste de estratégia fundamental para a realização do tratamento oportuno, pode ser clínico, por imagem, histopatológico e bacteriológico, embora outros métodos possam ser utilizados (3). Atualmente a recomendação do Ministério da Saúde para a realização da cultura de micobactérias com teste de sensibilidade no âmbito do SUS é operacionalizada de acordo com a disponibilidade local do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Nos locais com acesso ao TRM-TB, a cultura e teste de sensibilidade devem ser realizados para todos os casos positivos pelo TRM-TB e para todos os casos negativos que apresentarem persistência do quadro clínico. Nos locais sem acesso ao TRM-TB, deve ser realizada a baciloscopia, a cultura e o teste de sensibilidade para todos os casos com suspeita de TB, independentemente do resultado da baciloscopia. A pesquisa bacteriológica confirma a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo da doença. É fundamental tanto para o diagnóstico, quanto para o controle de tratamento da tuberculose, e pode ser realizado por meio de baciloscopia direta, teste rápido molecular e cultura (3). A cultura é considerada o método padrão-ouro para certeza bacteriológica no diagnóstico da tuberculose, teste de sensibilidade a medicamentos e monitoramento do tratamento (9). Além disso, o diagnóstico pela cultura pode incrementar o diagnóstico em até 30%, quando os pacientes apresentam baciloscopia negativa (3).

Os testes de sensibilidade são métodos laboratoriais de diagnóstico de resistência às drogas para tratamento da tuberculose e podem ser classificados como genotípicos ou fenotípicos. São realizados após o crescimento em meio de cultura e após identificação das espécies como pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Os métodos genotípicos são métodos moleculares de identificação da presença de mutações em genes que conferem resistência as drogas. Os fenotípicos baseiam-se no crescimento da micobactéria em meio de cultura com antimicrobianos adicionados ao meio. Entre os métodos fenotípicos estão os métodos clássicos ou tradicionais, como o Método das Proporções

amplamente utilizado no Brasil, e os métodos comerciais automatizados, como o sistema automatizado de cultura líquida, utilizado nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) que já possuem o equipamento (10). A principal vantagem do sistema automatizado é a redução do tempo de detecção das micobactérias com boa taxa de recuperação, em relação ao meio de cultura sólido, além de permitir a realização do teste de sensibilidade a antibióticos para *Mycobacterium tuberculosis.*

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a realização da cultura líquida e teste de sensibilidade automatizados são factíveis em países de baixa e média renda e, para sua implementação, é necessário o fortalecimento da capacidade laboratorial, com destaque para nível apropriado de biossegurança e treinamento de pessoal, manutenção de equipamentos, transporte rápido de amostras para o laboratório de cultura, e comunicação rápida de resultados (11).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste parecer é o método automatizado para isolamento de micobactérias a partir de amostras clínicas pulmonares e extrapulmonares e teste de sensibilidade a antibióticos para *Mycobacterium tuberculosis*. O sistema atualmente disponível no mercado é o sistema BD BACTEC *Mycobacterium Growth Indicator Tube 960®* – MGIT 960® (para detecção de micobactérias) e o kit BD BACTEC MGIT 960® SIRE® (para teste de sensibilidade), que possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. As informações sobre a tecnologia estão apresentadas no quadro 1.

QUADRO 1 - FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	BD BACTEC MGIT 960® (teste para detecção de micobactérias) e BD BACTEC MGIT SIRE® (teste de sensibilidade)
Nome técnico	Meios de cultura e dispositivos para testes de susceptibilidade à antimicrobianos
Detentor do registro	BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA
Fabricante	BECTON DICKINSON AND COMPANY - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Descrição do método	BD BACTEC *Mycobacterium Growth Indicator Tube 960®* – MGIT 960® é um sistema automatizado, não radiométrico, de monitoramento contínuo, que utiliza o caldo Middlebrook 7H9 modificado e tecnologia específica que detecta o metabolismo dos microrganismos no meio através da detecção do consumo de oxigênio dele resultante, evidenciado por emissão de fluorescência. O Kit BD BACTEC MGIT 960® SIRE® permite a realização do teste de sensibilidade, cujos resultados são determinados pela análise da fluorescência no tubo contendo droga comparada à fluorescência no tubo controle de crescimento, realizada automaticamente pelo equipamento. Após essa análise, ele interpreta os resultados utilizando algoritmo específico e libera o teste de sensibilidade como S (sensível) ou R (resistente). Realizado a partir de culturas de *M. tuberculosis* para as drogas: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (kit separado para esta).

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e informações da empresa fabricante (12).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A tuberculose constitui grave problema de saúde pública e continua sendo a principal causa de morte por uma doença infecciosa entre adultos em todo o mundo, apesar de ser uma doença tratável e curável. No Brasil, no último ano, mais de 70.000 pessoas foram diagnosticadas com tuberculose. Considerando que o diagnóstico precoce é fundamental para tratamento oportuno da tuberculose, faz-se necessária a utilização de métodos que forneçam resultados mais rápidos, como o sistema automatizado de cultura líquida, que combina as vantagens de detecção bacteriana e dos testes de resistência antimicrobiana.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Acurácia dos testes

A cultura, realizada tanto em meio sólido quanto em meio líquido, é considerada teste padrão de referência para o diagnóstico da tuberculose, pois possui elevada sensibilidade, e especificidade superior a 99%. É considerada o método de referência para avaliar um novo método diagnóstico. Os estudos selecionados nesta análise não permitiram identificar diferença de acurácia entre a cultura líquida automatizada e a cultura sólida. De forma geral, os estudos avaliaram o desempenho da cultura líquida automatizada por meio da proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras biológicas. Para os estudos que avaliaram a sensibilidade e especificidade, considerou-se a escolha do padrão de referência como inadequada, pois consistia na combinação de resultados de diferentes testes diagnósticos, entre os quais, aquele cujo desempenho estava sendo avaliado. Esse fato corresponde a um viés de incorporação, que ocorre quando o teste índice (teste sob avaliação) faz parte do padrão de referência e, portanto, eles não são independentes, levando à superestimação da sensibilidade e especificidade. Dessa forma, os desfechos selecionados consistem daqueles avaliados em todos os artigos incluídos: a proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas e, em relação ao teste de sensibilidade em sistema automatizado, foi avaliada a capacidade de detecção de resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose. A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer técnico-científico anexado a este relatório (Anexo 1).

7.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

7.2.1 Proporção de detecção de micobactérias pela cultura líquida automatizada

Na síntese dos 29 estudos incluídos, foi analisado o total de 13.013 amostras clínicas. A partir dos resultados da proporção de detecção de micobactérias apresentados em cada estudo, foi calculada a média da proporção de detecção para os dois métodos diagnósticos. Para a cultura líquida automatizada foi obtida a proporção média de detecção de micobactérias de 82% (IC 95% de 71% a 90%). Enquanto, para a cultura sólida pelo método Löwestein-Jensen (LJ), foi obtida a proporção média de 65% (IC 95% de 51% a 77%). Dessa forma, foi demonstrada proporção relativa de detecção de micobactérias por meio do sistema automatizado de cultura líquida 17% mais alta em relação à cultura sólida. É importante destacar que, entre os estudos selecionados, foram identificadas diferenças importantes em relação à população e origem da amostra clínica. A maior parte das amostras clínicas analisadas nos estudos foi proveniente de pacientes com suspeita de tuberculose, sendo que em dois estudos os pacientes apresentavam infecção por HIV. Quatro estudos avaliaram o desempenho do sistema automatizado de cultura líquida para detectar micobactérias em pacientes com suspeita ou com diagnóstico de tuberculose por critérios clínicos, com diagnóstico clínico de tuberculose extrapulmonar, e com diagnóstico por baciloscopia. Em relação ao local de origem da amostra clínica, identificou-se que a maior parte dos estudos avaliou o sistema automatizado de cultura líquida para amostras de origem pulmonar ou amostras de origem tanto pulmonar quanto extrapulmonar. Apenas quatro estudos foram restritos à análise de amostras extrapulmonares. É importante destacar que a metodologia descrita nos estudos, utilizada para semeadura das amostras, foi semelhante, sendo relatado o processo de descontaminação prévia das amostras, com exceção daquelas obtidas de sítios estéreis, em que a semeadura é realizada diretamente em meio de cultura.

7.2.2 Tempo de detecção de micobactérias pela cultura líquida automatizada

O tempo médio para detecção de micobactérias representa a principal vantagem da utilização da cultura líquida por sistema automatizado, por ser reduzido em aproximadamente metade em relação ao tempo para o resultado da cultura sólida, pois a confirmação bacteriológica de casos ativos é fundamental para o diagnóstico e início do tratamento oportuno da tuberculose. O menor tempo médio de detecção de micobactérias pelo sistema de cultura líquida foi de 9,6 dias (mínimo de 2 e máximo de 39 dias) e o maior tempo médio foi de 22,2 dias (desvio-padrão 7,84). Em relação à cultura sólida, o menor tempo médio para detecção de micobactérias identificado foi de 19,5 dias (mínimo de 14 e máximo de 30 dias) e o maior tempo foi de 42 dias (desvio-padrão 8,84). O tempo médio para detecção das micobactérias pelo sistema automatizado de cultura líquida (14,07 dias) foi inferior em relação à cultura sólida (27,68 dias), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). É importante ressaltar que um dos estudos, que identificou os maiores valores de tempo médio de detecção de micobactérias, avaliou o desempenho do sistema de cultura líquida utilizando apenas amostras de origem extrapulmonar.

7.2.3 Capacidade de detecção de resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose pelo teste de sensibilidade em sistema automatizado

Para avaliar o desempenho do sistema automatizado de cultura líquida para teste de sensibilidade a antimicrobianos para *M. tuberculosis*, foram selecionados oito estudos. De forma geral, os estudos evidenciaram alta concordância entre os resultados do teste automatizado realizado em cultura líquida e aqueles obtidos pelo teste de sensibilidade realizado em meio de cultura sólido pelo Método das Proporções, demonstrada pelo índice de Kappa superior a 0,9. Na análise individual por medicamento, foram identificadas maiores sensibilidade e especificidade do teste em relação ao Método das Proporções para a detecção da resistência à isoniazida e rifampicina. O tempo identificado nos estudos para o resultado do teste de sensibilidade pelo sistema automatizado variou de três a 14 dias, e pelo método das proporções em cultura sólida variou de sete a 42 dias. Não foi calculado o tempo médio devido à variabilidade dos fármacos testados nos diferentes estudos.

7.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Não há efeitos indesejáveis para o paciente associados à utilização da cultura líquida e teste de sensibilidade realizados em sistema automatizado. Entretanto, como a cultura líquida apresenta maior probabilidade de contaminação, pode ocorrer inutilização das amostras e necessidade de nova coleta para análise.

8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

8.1 Avaliação Econômica

A cultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose, independentemente da sua realização em meio sólido ou líquido. Os estudos selecionados nesta análise não permitiram identificar diferença de acurácia entre a cultura líquida automatizada e a cultura sólida para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade a antimicrobianos para *M. tuberculosis*. Desta forma, optou-se por uma análise de custo-minimização, na qual as intervenções são consideradas equivalentes, e, portanto, procede-se apenas à comparação entre custos de cada uma. É relevante destacar que os estudos contemplados nesta análise demonstraram, como benefício da cultura líquida automatizada, a

antecipação do diagnóstico de tuberculose e da identificação de resistência antimicrobiana, em relação àqueles que realizaram os testes por cultura em meio sólido, porém este desfecho não foi considerado para uma análise de custo-efetividade pois o principal objetivo, o diagnóstico correto, é alcançado por ambos os testes. A metodologia utilizada na análise de custo-minimização está detalhada em anexo a este relatório (Anexo 2).

Como resultado da análise, identificou-se que a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada para a detecção de micobactérias representa um custo adicional de R$ 40,37 e a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado representa um custo adicional de R$ 323,67 por exame realizado, com base em valores da tabela SIGTAP. Considerando outra fonte de informação para os custos dos testes, a partir de estudo de custos realizado por um hospital de referência do SUS, o resultado seria um custo adicional de R$ 29,08 para a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada e um aumento de R$ 92,01 para a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado, por exame realizado. Esta segunda análise mostra-se relevante, pois a utilização de valores da tabela SIGTAP apresenta limitações como o fato de que na descrição destes procedimentos não há o meio de cultura utilizado, além da última atualização destes procedimentos na tabela ter ocorrido em 2014. Dessa forma, esse custo pode se aproximar mais daquele atualmente praticado nos laboratórios para realização da cultura sólida e teste de sensibilidade pelo Método das Proporções, levando a um menor custo incremental ao se considerar a utilização dos testes automatizados.

8.2 Análise de Impacto Orçamentário

No cenário de referência, em que aproximadamente 45% dos testes de cultura para micobactérias (50.853 culturas) e 70% dos testes de sensibilidade (13.567 testes) nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) foram realizados pelo sistema automatizado, o custo total foi de R$ 7.335.668,27. No cenário alternativo, no primeiro ano da ampliação dos testes de cultura líquida para micobactérias para 60% e da ampliação dos testes de sensibilidade automatizados para 100% dos exames, o custo total foi de R$ 9.371.002,04. No quinto ano, em que todos os testes de cultura líquida para micobactérias (166.466 culturas) e testes de sensibilidade (25.967 testes) seriam realizados por sistema automatizado em cultura líquida, o custo passaria a ser de R$ 16.408.179,94. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental com a utilização do sistema automatizado para cultura líquida para detecção de micobactérias e testes de sensibilidade para todos os testes realizados pelos LACEN foi de R$ 2.035.333,77 no primeiro ano de incorporação, passando a R$ 9.072.511,67 no quinto ano (Tabela 1).

TABELA 1 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DOS TESTES AUTOMATIZADOS PARA CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA DE MICOBACTÉRIAS E TESTE DE SENSIBILIDADE, NOS LABORATÓRIOS CENTRAIS DE SAÚDE PÚBLICA DO BRASIL, NO PERÍODO DE CINCO ANOS, CONSIDERANDO CUSTOS DOS TESTES OBTIDOS NA TABELA SIGTAP.

Cenário	Taxa de difusão	Meio sólido				Meio líquido automatizado				Custo total (R$)	IOI (R$)
		Custo teste cultura[1] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[2] (R$)	Nº TS	Custo teste cultura[3] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[3] (R$)	Nº TS		
Referência		5,63	61.430	13,33	5.889	46,00	50.853	337,00	13.567	7.335.668,27	
Alternativo											
2020	60%	5,63	45.479	13,33	0	46,00	68.219	337,00	17.736	9.371.002,04	2.035.333,77
2021	70%		37.521		0		87.548		19.509	10.813.003,80	3.477.335,53
2022	80%		27.515		0		110.060		21.460	12.449.695,88	5.114.027,61
2023	90%		15.133		0		136.200		23.606	14.305.596,35	6.969.928,08
2024	100%		0		0		166.466		25.967	16.408.179,94	9.072.511,67

TS: Teste de Sensibilidade das micobactérias aos fármacos utilizados no tratamento de primeira linha da tuberculose.
IOI: Impacto orçamentário incremental obtido pela diferença entre o custo total do cenário alternativo nos anos de estudo e o custo total do cenário de referência.
1: Valor identificado na Tabela SIGTAP para o procedimento 02.02.08.011-0 CULTURA PARA BAAR.
2: Valor identificado na Tabela SIGTAP para o procedimento 02.02.08.003-0 ANTIBIOGRAMA P/ MICOBACTERIAS.
3: Valores informados em proposta apresentada pela empresa BD, fabricante dos testes automatizados.

As incertezas em relação à esta análise estão relacionadas ao número de testes realizados e aos valores unitários utilizados na composição dos custos. Em relação ao quantitativo de exames realizados durante os anos contemplados nesta análise, foi assumido, para os anos subsequentes, um aumento de 10% em relação ao ano anterior no número de testes realizados pelos LACEN, considerando a possibilidade de que a rede de atenção encaminhe um maior número de exames a estes laboratórios, devido à consolidação do sistema automatizado. Porém, como a análise dos anos anteriores revela que em determinados anos houve aumento do número de testes realizados e, em outros anos, houve redução, é possível que o número de testes estimado para os anos futuros contemplados nesta análise de impacto orçamentário seja inferior, o que levaria a uma redução no impacto orçamentário incremental.

Quanto aos valores unitários dos testes, foram utilizados aqueles informados pela empresa fabricante em proposta comercial solicitada pelo Ministério da Saúde para os testes automatizados. Como as aquisições atualmente são realizadas por cada unidade federativa para atendimento ao seu LACEN, os quantitativos são inferiores àquele que se destinaria a uma aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde para atendimentos de todos os LACEN, e possivelmente haverá redução do valor dos testes automatizados, o que levaria a uma redução no impacto orçamentário incremental calculado. É importante destacar que foram localizados registros de compras públicas de testes automatizados, porém a maior parte das aquisições registradas foram realizadas por hospitais e institutos de pesquisa e foram constatadas falhas de registro, como por exemplo descrição da unidade adquirida e preços discrepantes, o que impossibilitou a consideração desses valores na presente análise. Em relação à incerteza quanto aos valores dos testes em cultura sólida, foi analisado um segundo cenário considerando os custos calculados em um estudo realizado por um hospital de referência do SUS, e a partir desses dados, o resultado seria um impacto orçamentário incremental de R$ 491.006,39 no primeiro ano da incorporação dos testes automatizados e de R$ 7.014.721,23 no quinto ano.

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose foi proveniente da SVS/MS, que destaca os seguintes aspectos:

- Apesar da disponibilidade de outros métodos para o diagnóstico da tuberculose, a cultura continua sendo o método que apresenta melhor especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB e detecção de resistência, podendo incrementar o diagnóstico em até 30%, quando os pacientes apresentam baciloscopia negativa;
- Desde 2007 a OMS recomenda o uso de cultura líquida automatizada, pois o sistema utilizado para detecção do crescimento bacteriano encurta o tempo de detecção para menos da metade daquele estimado para a cultura em meio sólido (entre 5 a 12 dias);
- Além de detectar o crescimento bacteriano, a cultura em meio líquido também se mostra útil na detecção de sensibilidade aos antimicrobianos, cujos resultados são disponibilizados dentre 5 a 13 dias. Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.

Identifica-se que haverá ampla aceitabilidade em relação à utilização dos testes automatizados, pelas partes interessadas, tendo em vista que o diagnóstico da TB, quando realizado de forma oportuna, leva ao adequado tratamento dos pacientes e consequentemente ao controle da doença.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Conforme exposto, a cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e o teste de sensibilidade para identificar resistência aos fármacos do tratamento de primeira linha da tuberculose precisam ser realizados em laboratórios com infraestrutura adequada e nível de biossegurança 3. Por isso, no âmbito da rede de laboratórios do SUS foi considerado que os testes serão realizados nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), sendo que a maior parte deles já possui os equipamentos para a realização dos testes automatizados.

Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) há procedimentos relacionados aos testes de cultura e antibiograma/teste de sensibilidade, sem especificação de qual meio de cultura utilizado, cujos valores cobrem aqueles realizados por meio de cultura sólida (Cultura para BAAR, código do procedimento 02.02.08.011-0, valor R$ 5,63; Antibiograma para micobactérias, código do procedimento 02.02.08.003-0, valor R$ 13,33). Na hipótese de incorporação, os testes automatizados passariam a ser adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos LACEN.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo foi identificada proporção de detecção de micobactérias pela cultura líquida automatizada (proporção média de 82%) superior à proporção de detecção na cultura das mesmas amostras em meio sólido Löwestein-Jensen (proporção média de 65%). É importante ressaltar que os estudos incluídos avaliaram diferentes tipos de amostras clínicas, o que pode afetar os resultados dos desfechos. O tempo médio para detecção das micobactérias pela cultura líquida automatizada (14,07 dias) foi inferior em relação ao tempo para detecção pela cultura sólida (27,68 dias), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Em relação ao teste de sensibilidade, os estudos demonstraram que o sistema automatizado de cultura líquida apresenta alta concordância em relação aos resultados de resistência aos antimicrobianos obtidos com o Método das Proporções em cultura sólida. O tempo identificado nos estudos para o resultado do teste de sensibilidade pelo método MGIT variou de três a 14 dias, e pelo método das proporções em LJ variou de sete a 42 dias. Não foi calculado o tempo médio devido à variabilidade dos fármacos testados nos diferentes estudos. A qualidade da evidência para os desfechos avaliados foi, em geral, considerada baixa, por se tratar de estudos transversais, com limitações metodológicas.

Em relação aos efeitos indesejáveis da tecnologia, foi identificado que a cultura líquida apresenta maior probabilidade de contaminação, o que pode levar à inutilização das amostras e necessidade de nova coleta para análise.

A análise de custo-minimização mostrou que a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada para a detecção de micobactérias representa um custo adicional de R$ 40,37 e a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado representa um custo adicional de R$ 323,67 por exame realizado, com base em valores da tabela SIGTAP. Essas diferenças são minimizadas quando considerados custos dos testes em cultura sólida obtidos da literatura.

Em relação ao impacto orçamentário para a utilização do sistema automatizado para cultura líquida para detecção de micobactérias e testes de sensibilidade para todos os testes realizados pelos LACEN, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R$ 2.035.333,77 no primeiro ano de incorporação, passando a R$ 9.072.511,67 no quinto ano. O impacto orçamentário é reduzido quando considerados custos dos testes em cultura sólida obtidos da literatura.

De forma geral, avaliou-se que o sistema automatizado de cultura líquida constitui importante ferramenta no diagnóstico da tuberculose, tanto para detecção de micobactérias, quanto para teste de sensibilidade a antimicrobianos para *M. tuberculosis*, devido à alta concordância dos resultados com a cultura sólida e Método das Proporções, em período de tempo significativamente menor, porém com maior custo.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 87ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria seja disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose. Considerou-se que a tecnologia apresenta benefícios em relação à cultura em meio sólido para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade, principalmente em relação à significativa redução do tempo para obtenção dos resultados. Como os testes automatizados precisam ser realizados em laboratórios com infraestrutura adequada e nível de biossegurança 3, avaliou-se que esses testes passariam a ser adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN).

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 18/2020 foi realizada entre os dias 16/06/2020 a 06/07/2020. Foram recebidas 42 contribuições, sendo 15 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 27 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 15 contribuições técnico-científicas, sendo que 100% concordam totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 13 contribuições foram enviadas por pessoas físicas, como profissional de saúde e 02 contribuições foram advindas de pessoa jurídica, sendo 01 de sociedade médica e 01 instituição de saúde.

As características demográficas dos participantes estão descritas na tabela abaixo:

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 18 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO

Características	Número absoluto	%
Sexo		
Feminino	12	92
Masculino	1	8
Cor ou etnia		
Amarelo	0	0
Branco	11	85
Indígena	0	0
Pardo	1	8
Preto	1	8

Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	0	0
25 a 39 anos	8	62
40 a 59 anos	5	38
60 anos ou mais	0	0
Regiões brasileiras		
Norte	0	0
Nordeste	2	13
Sul	9	60
Sudeste	4	27
Centro-Oeste	0	0

Evidência clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 02 alusivas às evidências clínicas sobre a cultura líquida para diagnóstico da ILTB, ambas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec e se basearam nos seguintes fundamentos: menor tempo de detecção e liberação de resultados para o teste, e uma baixa taxa de contaminação. Abaixo as referidas contribuições:

> *"A cultura líquida frente é a cultura sólida é muito superior principalmente no tempo de detecção das micobactérias e boa taxa de recuperação, além de ter baixa contaminação em relação a cultura sólida. Além disso tem um tempo menor na liberação do teste de sensibilidade."*

> *"Diagnóstico precoce da tuberculose através da cultura com realização do teste de sensibilidade com resultado bem mais rápido, possibilitando um inicio de tratamento com esquema correto, quebrando a cadeia de transmissão desses pacientes infectados pelo Micobacterium tuberculosis."*

Um profissional da saúde referenciou um estudo multicêntrico (13), que teve como objetivo avaliar a reprodutibilidade e a confiabilidade do instrumento BACTEC MGIT 960 para teste de susceptibilidade de *M. tuberculosis* à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina e comparar os resultados com os obtidos pelo método semiautomatizado BIOTEC 460 TB. Entretanto, a evidência não responde à pergunta de pesquisa do relatório de incorporação, uma vez que compara o método de cultura líquida (BACTEC MGIT 960) com um método semiautomatizado e não o método de cultura sólida.

Avaliação econômica

Duas contribuições versaram sobre a análise da avaliação econômica, ambas concordantes com a recomendação preliminar da Conitec:

> *"Quando liberamos resultado sensível: Custo total para o Estado do tratamento R$ 660 (6 meses). Já quando o paciente é resistente (MDR-TB) o custo pode chegar US$ 7141 (18 meses de tratamento). Portanto o tempo de liberação do TSA é muito*

importante, pois até o resultado, o médico sempre trata com o esquema básico. Se o paciente for MDR esse tratamento não fará efeito e o Estado irá perder os 660 investidos, sem falar na transmissão para outros de uma cepa MDR e inconveniente pro paciente. Pode-se inferir que o custo de implantação da cultura líquida será abatido por uma resposta mais efetiva e diminuição da taxa de transmissão, principalmente de MDR."

"Diagnóstico precoce com tratamento adequado, mais pacientes com tuberculose sendo tratado, consequentemente a disseminação da doença será bem menor impactando no número de incidência da doença e com isso os gastos com a medicação diminuirão."

Análise de impacto orçamentário

Foi computada 01 contribuição a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, a favor da recomendação preliminar da Conitec:

"A incorporação de uma nova tecnologia assume que existe um benefício clínico para pacientes e populações. Esse benefício pode ser mensurado em termos econômicos, como na aquisição de vidrarias e insumos, impactando também nas contas administrativas do laboratório e até mesmo no RH."

Contribuições além dos aspectos citados

Também houve apenas 01 contribuição além dos aspectos citados:

"A proposta de incorporação da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, já é recomendada pelo Organização Mundial de Saúde porque são considerados testes rápidos, encurtando o tempo na liberação dos resultados. São técnicas padronizadas e de fácil execução podendo ter uma cobertura maior pelos laboratórios de saúde pública."

13.2 Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas 27 contribuições de experiência ou opinião, sendo que 100% concordam totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 26 contribuições foram enviadas por pessoas físicas, sendo que 12 contribuíram como profissional da saúde. As contribuições de acordo com a origem e as características demográficas dos participantes estão descritas nas tabelas abaixo:

TABELA 3. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 18 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO

Tipo de Contribuição	Contribuições
Pessoa física	**26**
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	21
Interessado no tema	5
Pessoa jurídica	**1**
Secretaria Estadual de Saúde	1
TOTAL	**27**

TABELA 4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº18 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Características	Número absoluto	%
Sexo		
Feminino	20	77
Masculino	6	23
Cor ou etnia		
Amarelo	2	8
Branco	15	58
Indígena	0	0
Pardo	9	35
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	0	0
18 a 24 anos	0	0
25 a 39 anos	6	23
40 a 59 anos	18	69
60 anos ou mais	2	8
Regiões brasileiras		
Norte	1	4
Nordeste	5	19
Sul	6	22
Sudeste	11	41
Centro-Oeste	4	15

Concordam com a recomendação preliminar

Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec (n = 27). Algumas das opiniões:

"A cultura llíquida para tuberculose o resultado é mais rápido e mais sensível. Permite que o médico possa verificar se o tratamento com as drogas de primeira linha estão sendo eficaz, ou se o paciente é resistente."

"A cultura automatizada para Micobactérias, beneficia o Lacen em contar o equipamento de última geração para realizar culturas e Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos, reduzindo drásticamente o prazo de liberação dos resultados, poupando muitos insumos, facilitando a fluidez do setor. Como o crescimento das micobactérias é lento, a cultura líquida automatizada irá impactar na agilidade, praticidade e implemento ao diagnóstico da tuberculose , contribuir e muito na melhoria do diagnóstico laboratorial, realizado em geral somente em laboratórios referencia, apoiando a rede laboratorial dos municípios que integram o estado, os quais apenas realizam baciloscopias, quando conseguem ter esse serviço com continuidade devido suas limitações."

13.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas sobre o relatório de cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose foram consideradas importantes para a complementação do relatório, especialmente por trazer experiências com o uso do teste.

De modo geral, as contribuições concordaram com a recomendação preliminar à incorporação da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade no SUS, com relatos positivos sobre a superioridade do teste em relação à cultura em meio sólido, principalmente em relação à significativa redução do tempo para obtenção dos resultados.

Nenhuma contribuição recebida na consulta pública alterou a análise de evidência apresentada anteriormente.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

Na reunião supracitada, foi acordado que os kits para realização da técnica serão adquiridos por compra centralizada pelo Ministério da Saúde, conforme discutido com a Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), e destinados aos Laboratórios Centrais de Saúde (LACENs), que têm a infraestrutura e nível de biossegurança adequados para execução do teste no âmbito dos programas de controle epidemiológico de doenças causadas por micobactérias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 540/2020.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 34, DE 24 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar a cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.064450/2019-70, 0016324766.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://conitec.gov.br/. Art.

4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

16. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The end TB strategy [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 8]. Available from: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1
2. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB: 2018-2022. 2019;2018–22. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlan_2018-2022__compressed.pdf
3. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. 364 p.
4. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. SELPAPNETHTBASS. 1975;
5. Boccia D, Hargreaves J, de Stavola BL, Fielding K, Schaap A, Godfrey-Faussett P, et al. The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in zambia: A case-control study. PLoS One. 2011;6(6).
6. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. The Lancet. 2019.
7. World Health Organization; Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
8. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2020. Available from: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf
9. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Internet]. 2018. 52 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1
10. Brasil. Manual Nacional de VIGILÂNCIA LABORATORIAL da TUBERCULOSE e outras MICOBACTÉRIAS. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2008. 265–285 p.
11. World Health Organization. Policy statement: Liquid media for culture and DST [Internet]. 2007. Available from: https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_liquid_medium_for_culture_dst/en/
12. Becton Dickinson. BD BACTEC™ MGIT™ 960 - Sistema Completo para Micobactérias [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.bd.com/pt-br/our-products/diagnostics-systems/mycrobiology-testing/bactec-mgit-960-and-320
13. Bemer, P., Palicova, F., Rüsch-Gerdes, S., Drugeon, H. B., & Pfyffer, G. E. (2002). Multicenter evaluation of fully automated BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. Journal of clinical microbiology, 40(1), 150-154.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose

APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre o desempenho da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Considerando que o diagnóstico precoce é fundamental para tratamento oportuno da tuberculose, faz-se necessária a utilização de métodos que forneçam resultados mais rápidos, como o sistema automatizado de cultura líquida, que combina as vantagens de detecção bacteriana e dos testes de resistência antimicrobiana.

A oferta universal de cultura e teste de sensibilidade está entre os objetivos da estratégia global "Pelo fim da tuberculose" (tradução do inglês "*The end TB strategy*") (1). Além disso, a identificação de novas tecnologias para o aprimoramento do diagnóstico da tuberculose faz parte das estratégias contempladas no Plano Global 2018-2022 para fim da tuberculose, desenvolvido pela "Stop TB Partnership" (2). A incorporação do sistema automatizado de cultura líquida para diagnóstico e detecção de resistência antimicrobiana no SUS poderia aumentar a cobertura da realização dos testes em todo o país, de forma padronizada, constituindo uma estratégia importante para controle da tuberculose em âmbito nacional.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose.

Indicação: Tuberculose.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde.

Perguntas de pesquisa: Foram estruturadas duas perguntas de pesquisa. A primeira pergunta foi "A cultura líquida automatizada apresenta melhor desempenho para diagnóstico da tuberculose, em termos de proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas, quando comparado ao teste de cultura sólida Löwestein-Jensen (LJ)?". A segunda pergunta de pesquisa foi "O teste de sensibilidade em sistema automatizado de cultura líquida detecta resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose quando comparado ao teste de sensibilidade em meio de cultura sólido (método das proporções)?".

População-alvo: Em relação à cultura líquida para detecção de micobactérias, a população-alvo foram indivíduos com suspeita de tuberculose. Quando o sistema automatizado de cultura líquida foi avaliado para teste de sensibilidade a antimicrobianos para *Mycobacterium tuberculosis*, a população-alvo foram pacientes com diagnóstico de tuberculose.

Local de utilização da tecnologia: Sistema Único de Saúde, no âmbito dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Para responder à primeira pergunta de pesquisa foram recuperadas 846 referências das bases de dados Medline (Via Pubmed) e Embase. Após seleção foram incluídos 29 estudos. Para responder à segunda pergunta, foram recuperadas 252 referências utilizando as mesmas bases, e incluídos oito estudos. Destaca-se que os estudos selecionados apresentaram diferenças em relação ao tipo de amostra analisada (origem pulmonar ou extrapulmonar).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Em relação à avaliação da cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias, foi analisado o total de 13.013 amostras clínicas, na síntese dos estudos incluídos. Para a cultura líquida automatizada, foi obtida a proporção média de detecção de micobactérias de 82% (IC 95% de 71% a 90%). Enquanto para a cultura sólida pelo método Löwestein-Jensen, foi obtida a proporção média de 65% (IC 95% de 51% a 77%). O tempo médio para detecção das micobactérias pelo sistema automatizado de cultura líquida (14,07 dias) foi inferior em relação à cultura sólida (27,68 dias), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em relação ao teste de sensibilidade realizado no sistema automatizado de cultura líquida, de forma geral, identificou-se alta concordância com o método das proporções em cultura sólida (>90%). O tempo identificado nos estudos para o resultado do teste de sensibilidade pelo método MGIT variou de três a 14 dias, e pelo método das proporções em LJ variou de sete a 42 dias. A qualidade da evidência para os desfechos avaliados foi, em geral, considerada baixa, por se tratar de estudos transversais, com limitações metodológicas e alta heterogeneidade estatística.

INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica, causada *pelo Mycobacterium tuberculosis*. A transmissão ocorre por via respiratória, por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro, de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea (3). Os indivíduos com baciloscopia positiva no escarro (identificação do bacilo álcool-ácido resistente - BAAR, pelo método de Ziehl-Nielsen) possuem maior capacidade de transmissão, entretanto, aqueles com baciloscopia negativa no escarro e com outros exames bacteriológicos positivos, como cultura e testes moleculares, também podem transmitir a doença, apesar da menor infectividade (4).

Estudos sugerem que o adoecimento por tuberculose é determinado pela relação entre fatores provenientes do ambiente da comunidade, ambiente domiciliar e características individuais (5). A doença pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido. As principais formas de apresentação são a forma primária (primeiro contato do indivíduo com o bacilo, comum em crianças), a pós-primária ou secundária (mais comum em adolescentes e adultos jovens), e a miliar (forma grave da doença, comum em pacientes imunocomprometidos). Os sintomas clássicos, como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer nas três apresentações. O tratamento da tuberculose no Brasil é padronizado e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para todos os casos diagnosticados (3).

Apesar de ser uma doença tratável e curável, a tuberculose constitui grave problema de saúde pública e continua sendo a principal causa de morte por uma doença infecciosa entre adultos em todo o mundo (6). A epidemia do HIV e a presença de bacilos resistentes representam os principais desafios para o enfrentamento da doença. A Organização Mundial da Saúde estima que, no ano de 2018, dez milhões de pessoas adoeceram por tuberculose e 1,5 milhão de pessoas morreram pela doença no mundo(7). No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de tuberculose, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35 casos por 100 mil habitantes. No ano de 2018, foram registrados 4.490 óbitos em decorrência da doença(8).

Avaliação diagnóstica

O diagnóstico da tuberculose, que consiste de estratégia fundamental para a realização do tratamento oportuno, pode ser clínico, por imagem, histopatológico e bacteriológico, embora outros métodos possam ser utilizados (3).

O diagnóstico clínico deve considerar que a tuberculose pode manifestar-se de diferentes formas, a depender do órgão acometido. Além da tosse prolongada, outros sinais e sintomas devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada, podendo ser sugestivos de tuberculose extrapulmonar. A radiografia do tórax é o método de diagnóstico por imagem mais comumente utilizado na avaliação inicial e no acompanhamento da tuberculose pulmonar, porém

outros exames de imagem, como a tomografia computadorizada de tórax, também são utilizados na avaliação de tuberculose pulmonar e extrapulmonar. A avaliação histológica é realizada para investigação das formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa e nas formas extrapulmonares (3).

A pesquisa bacteriológica confirma a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo da doença. É fundamental tanto para o diagnóstico, quanto para o controle de tratamento da tuberculose, e pode ser realizado por meio de baciloscopia direta, teste rápido molecular e cultura (3). A cultura é considerada o método padrão-ouro para certeza bacteriológica no diagnóstico da tuberculose, teste de sensibilidade a medicamentos e monitoramento do tratamento (9).

Os testes de sensibilidade são métodos laboratoriais de diagnóstico de resistência às drogas para tratamento da tuberculose e podem ser classificados como genotípicos ou fenotípicos. São realizados após o crescimento em meio de cultura e após identificação das espécies como pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Os métodos genotípicos são métodos moleculares de identificação da presença de mutações em genes que conferem resistência as drogas. Os fenotípicos baseiam-se no crescimento da micobactéria em meio de cultura com antimicrobianos adicionados ao meio. Entre os métodos fenotípicos estão os métodos clássicos ou tradicionais, como o método das proporções amplamente utilizado no Brasil, e os métodos comerciais automatizados, como o sistema automatizado de cultura líquida (10). Os fármacos testados são os medicamentos de primeira linha rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, além da estreptomicina (3).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a realização da cultura líquida e teste de sensibilidade são factíveis em países de baixa e média renda e, para sua implementação, é necessário o fortalecimento da capacidade do laboratório, com destaque para nível apropriado de biossegurança, treinamento apropriado de pessoal, manutenção de infraestrutura e equipamentos, transporte rápido de amostras para o laboratório de cultura, e comunicação rápida de resultados (11). Apesar de apresentar vantagem em relação ao tempo para liberação do resultado, tanto do crescimento bacteriano quanto da sensibilidade, a cultura líquida apresenta a desvantagem de maior probabilidade de contaminação, equipamento específico e necessitando ser utilizada somente em laboratórios com infraestrutura adequada e nível de biossegurança 3(13). De acordo com dados do Ministério da Saúde, o diagnóstico pela cultura pode incrementar o diagnóstico em até 30%, quando os pacientes apresentam baciloscopia negativa (3).

Diagnóstico da tuberculose no âmbito do SUS

Atualmente a recomendação do Ministério da Saúde para a realização da cultura de micobactérias com teste de sensibilidade no âmbito do SUS é operacionalizada de acordo com a disponibilidade local do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), conforme apresentado na figura 1. Nos locais com acesso ao TRM-TB, a cultura e teste de sensibilidade devem ser realizados para todos os casos positivos pelo TRM-TB e para todos os casos negativos que

apresentarem persistência do quadro clínico. Nos locais sem acesso ao TRM-TB, deve ser realizada a baciloscopia, a cultura e o teste de sensibilidade para todos os casos com suspeita de TB, independentemente do resultado da baciloscopia.

Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos, embora o meio líquido possa ser utilizado nos equipamentos disponíveis em alguns Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) no Brasil que já possuem o equipamento. Atualmente 19 LACEN possuem o equipamento para realização de cultura automatizada (máquinas próprias ou em regime de comodato), e adquirem os kits dos insumos com recursos próprios. Os LACEN que ainda não utilizam o sistema são de Alagoas, Amapá, Paraíba, Rio Grande do Norte, Roraima, Rondônia, Sergipe e Tocantins.

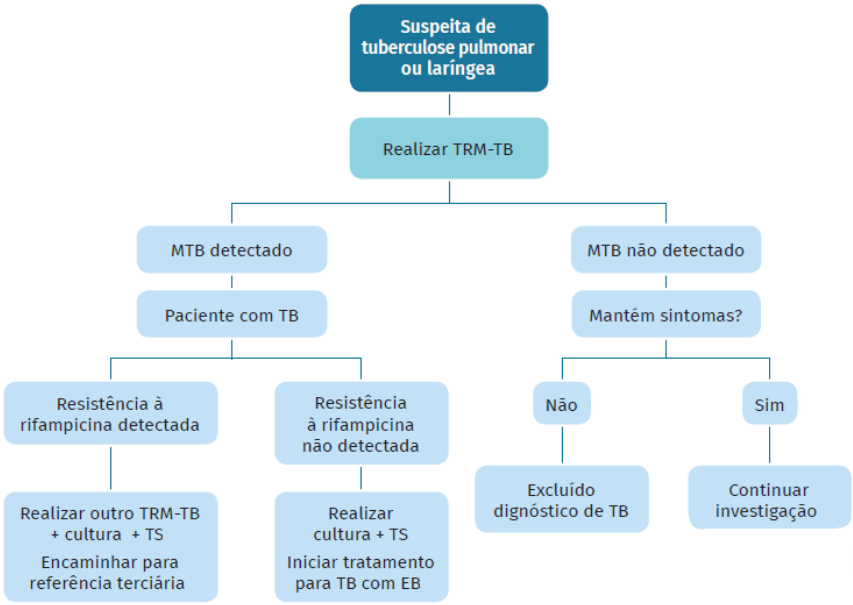


FIGURA 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE CASOS NOVOS DE TB PULMONAR E LARÍNGEA EM ADULTOS E ADOLESCENTES BASEADO NO TRM-TB.

A tabela 1 apresenta os procedimentos atualmente disponíveis do SUS para diagnóstico da tuberculose.

TABELA 1. PROCEDIMENTOS INCLUÍDOS NA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS E OPM DO SUS (SIGTAP) PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.

Procedimento	Descrição	Valor
02.02.08.004-8	Baciloscopia direta para BAAR tuberculose (diagnóstica)	R$ 4,20
02.02.08.006-4	Baciloscopia direta para BAAR tuberculose (controle)	R$ 4,20
02.02.08.011-0	**Cultura para BAAR**	R$ 5,63
02.02.08.003-0	**Antibiograma para micobactérias (teste de sensibilidade)**	R$ 13,33
02.04.03.017-0	Radiografia de tórax (PA)	R$ 6,88
02.02.09.036-1	Teste molecular para a detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis*[1]	R$ 0,00
02.02.03.127-6	Dosagem de adenosina-desaminase (ADA)	R$ 13,06

BAAR: Bacilo álcool-ácido resistente

TECNOLOGIA AVALIADA

Descrição

Os métodos de cultura envolvem semeadura da amostra clínica em meio sólido ou líquido para detecção do crescimento bacteriano e realização do teste de sensibilidade. A tecnologia avaliada neste parecer é o método automatizado sistema BD BACTEC *Mycobacterium Growth Indicator Tube 960®* – MGIT 960®, que reduz o tempo de detecção das micobactérias com boa taxa de recuperação, em relação ao meio de cultura sólido, e permite a realização do teste de sensibilidade a antibióticos para *Mycobacterium tuberculosis.* Trata-se de um sistema automatizado, não radiométrico, de monitoramento contínuo, que utiliza o caldo Middlebrook 7H9 modificado e tecnologia específica que detecta o metabolismo dos microrganismos no meio, por meio da detecção do consumo de oxigênio dele resultante, evidenciado por emissão de fluorescência (12). O tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo (3). O desempenho desse sistema foi avaliado em relação a um dos meios de cultura sólida mais comumente utilizado, o Löwenstein-Jensen. Trata-se de um meio sólido à base de ovo, de fácil aplicabilidade, baixo custo e baixo índice de contaminação. A desvantagem do meio sólido é o longo período para detecção do crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias, podendo levar até oito semanas para discriminar amostras negativas (3,14).

Para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos para *Mycobacterium tuberculosis*, o teste sob avaliação é o BD BACTEC MGIT 960® SIRE®. Consiste de método não radiométrico que permite, na maioria dos casos, a obtenção mais precoce de resultados em relação ao método convencional (método das proporções), devido ao monitoramento contínuo, simultâneo e automático dos tubos, por meio da análise de fluorescência. Os resultados do teste de sensibilidade são determinados pela análise da fluorescência no tubo contendo droga comparada à fluorescência no tubo controle de crescimento, realizada automaticamente pelo equipamento (12). Os resultados da análise são interpretados utilizando algoritmo específico e liberados como sensível ou resistente, com resultados resistentes disponíveis entre 5 a 13 dias; e sensíveis em 13 dias. Trata-se de um procedimento qualitativo, que pode ser realizado a partir de culturas de M. tuberculosis em meios sólidos ou líquidos, para as drogas de primeira linha: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, além da estreptomicina (3). De acordo com a OMS, o sistema automatizado de cultura líquida (BACTEC Mycobacteria *Growth Indicator Tube* MGIT) é o método padrão-ouro atualmente recomendado para o diagnóstico da resistência antimicrobiana (World Health Organization; 2019). O método considerado como comparador foi o método das proporções, que utiliza o meio de cultura sólido Löwenstein-Jensen (LJ) e compara a contagem de colônias entre meios contendo fármaco e meios isentos de fármaco. A resistência a um fármaco é detectada quando uma percentagem de 1% ou mais da população bacteriana é resistente à concentração do fármaco que está sendo testado. São utilizadas concentrações críticas dos medicamentos que representam as menores concentrações de drogas que inibem 95% das "linhagens selvagens" de *M. tuberculosis* que nunca foram expostas a essas drogas, ao mesmo tempo que não inibem as cepas isoladas de pacientes que não respondem à terapia e são consideradas resistentes. Quando mais de 1% da população bacteriana testada em um isolado clínico se torna resistente à concentração crítica de um medicamento, esse

medicamento não é útil para o tratamento (15). A grande desvantagem deste método é o tempo de realização do teste que pode estender-se por até 42 dias (10).

Aspectos Regulatórios

A cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade a antimicrobianos para *Mycobacterium tuberculosis* é classificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como produto para saúde. Está registrado como BD BACTEC MGIT 960® (teste para detecção de micobactérias) e BD BACTEC MGIT SIRE® (teste de sensibilidade). O detentor do registro é BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA.

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Busca por evidências

Foram construídas duas perguntas de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cujas estruturações encontram-se nas tabelas 2 e 3 abaixo. A primeira pergunta de pesquisa foi: "A cultura líquida automatizada apresenta melhor desempenho para diagnóstico da tuberculose, em termos de proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas, quando comparado ao teste de cultura sólida Löwestein-Jensen?". A escolha do comparador foi feita com base na literatura, que frequentemente considera o meio de cultura sólida Löwenstein–Jensen como padrão-ouro nos estudos comparativos de verificação e validação de novos testes diagnósticos (16). A segunda pergunta de pesquisa foi: "O teste de sensibilidade em sistema automatizado de cultura líquida detecta resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose quando comparado ao teste de sensibilidade em meio de cultura sólido (método das proporções)?". O comparador (método das proporções), foi selecionado da mesma forma, de acordo com as comparações mais frequentemente realizadas na literatura em relação ao teste de sensibilidade a antimicrobianos para *Mycobacterium tuberculosis*. Os testes considerados como comparadores estão disponíveis no SUS.

TABELA 2. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA EM RELAÇÃO À CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS.

População	Pacientes com suspeita de tuberculose
Intervenção (tecnologia)	Sistema automatizado de cultura líquida
Comparação	Cultura sólida (Löwenstein–Jensen)
Desfechos (*Outcomes*)	Proporção de detecção de micobactérias e tempo para detecção de micobactérias

TABELA 3. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA EM RELAÇÃO AO TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS PARA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EM SISTEMA AUTOMATIZADO.

População	Pacientes com tuberculose
Intervenção (tecnologia)	Teste de sensibilidade em sistema automatizado de cultura líquida
Comparação	Teste de sensibilidade em cultura sólida (Método das Proporções)
Desfechos (*Outcomes*)	Detecção de resistência aos medicamentos de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) e estreptomicina

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PUBMED) e EMBASE, utilizando estratégias descritas abaixo (tabela 4). Não houve restrições com relação à data de publicação e em relação ao idioma, houve restrição para estudos em inglês, português, espanhol e francês.

TABELA 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS.

Base	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
Pergunta de pesquisa 1		
MEDLINE via Pubmed	(((((((mycobacterium) OR tuberculosis[MeSH Terms]) OR tuberculosis) OR mycobacterium tuberculosis))) AND (((((("liquid culture") OR MGIT) OR mycobacteria growth indicator tube) OR BACTEC))) AND ((("solid culture") OR Löwenstein-Jensen)) Data: 02/09/2019	441
EMBASE	'tuberculosis'/exp AND ('liquid culture'/exp OR 'culture medium'/exp OR mgit OR 'or mycobacteria growth indicator tube' OR 'bactec'/exp OR 'bactec mgit 960®'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis test kit'/exp) AND ('solid culture'/exp OR 'löwenstein jensen') Data: 02/09/2019	405
Pergunta de pesquisa 2		
MEDLINE via Pubmed	(((((tuberculosis[MeSH Terms]) OR tuberculosis))) AND (((((MGIT SIRE) OR "liquid culture") OR "susceptibility test") OR BACTEC))) AND (("proportion method") OR "method of proportions") Data: 02/09/2019	155
EMBASE	'tuberculosis'/exp AND ('liquid culture'/exp OR 'culture medium'/exp OR 'mgit sire' OR 'bactec'/exp OR 'bactec mgit 960®'/exp OR 'susceptibility test') AND ('solid culture'/exp OR 'proportion method' OR 'method of proportions') Data: 02/09/2019	97

Seleção das evidências

Para a primeira pergunta de pesquisa, em relação à cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias, foram recuperadas 846 referências. Após a retirada de duplicatas, foram triadas 675 referências para título e resumo. Destes, foram selecionados 60 estudos para leitura do texto completo, de acordo com o critério de elegibilidade de estudos que comparassem o sistema automatizado de cultura líquida MGIT960® com o meio de cultura sólida Löwestein-Jensen para identificação de micobactérias, sendo excluídos estudos que avaliaram outros tipos de sistemas de cultura líquida, como sistemas radiométricos ou semi-automatizados. Foram ainda excluídos resumos de congresso e artigos cujo textos completos não foram localizados. Foram selecionados 29 estudos de acordo com os critérios de inclusão, conforme apresentado na figura 2.

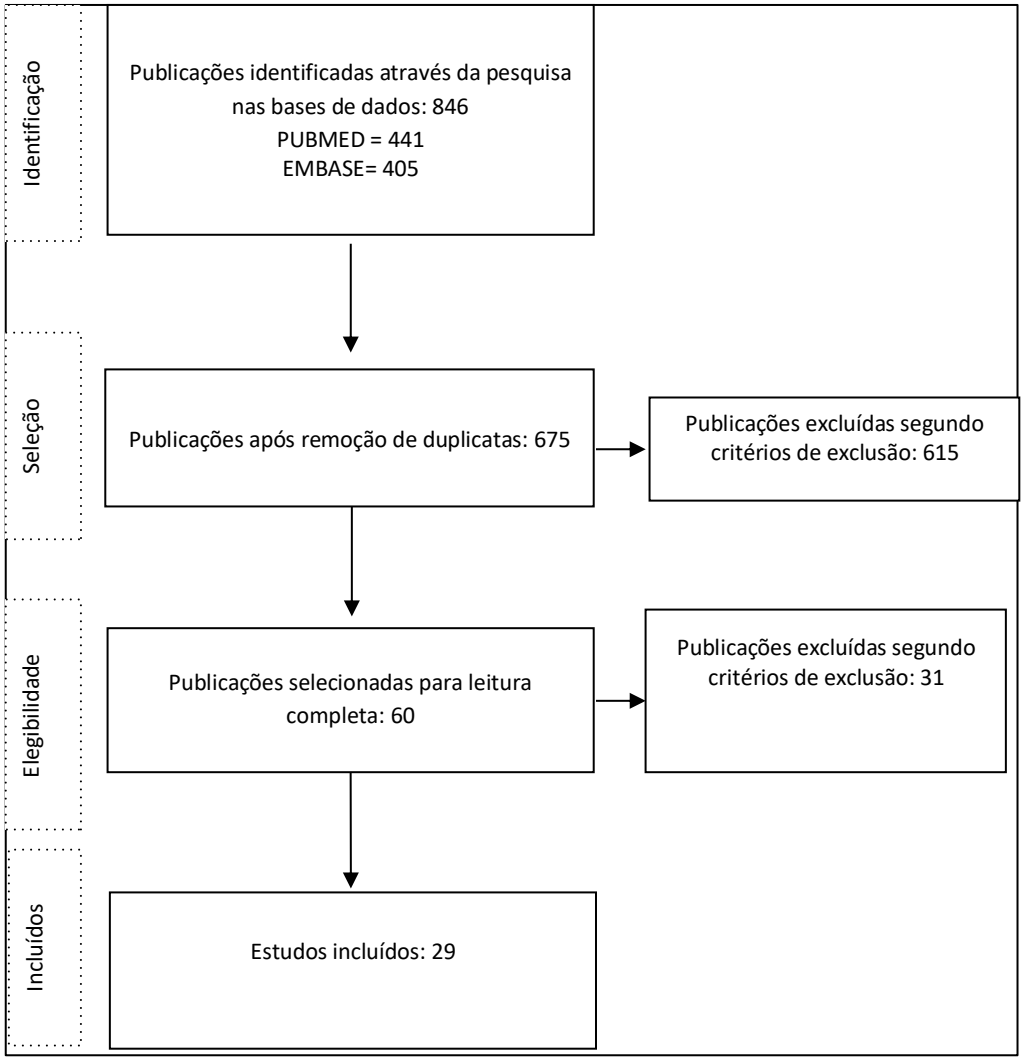


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS EM RELAÇÃO À CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS.

Para a segunda pergunta de pesquisa, em relação ao teste de sensibilidade a antimicrobianos para *Mycobacterium tuberculosis* em sistema automatizado, foram recuperadas 252 referências. Após a retirada de duplicatas, foram triadas

184 referências para título e resumo. Destes, foram selecionados 28 estudos para leitura do texto completo, de acordo com o critério de elegibilidade de estudos que comparassem o sistema automatizado de cultura líquida com o método das proporções. Foram excluídos resumos de congresso e artigos cujos textos completos não foram localizados. Foram selecionados oito estudos de acordo com os critérios de inclusão, conforme apresentado na figura 3.

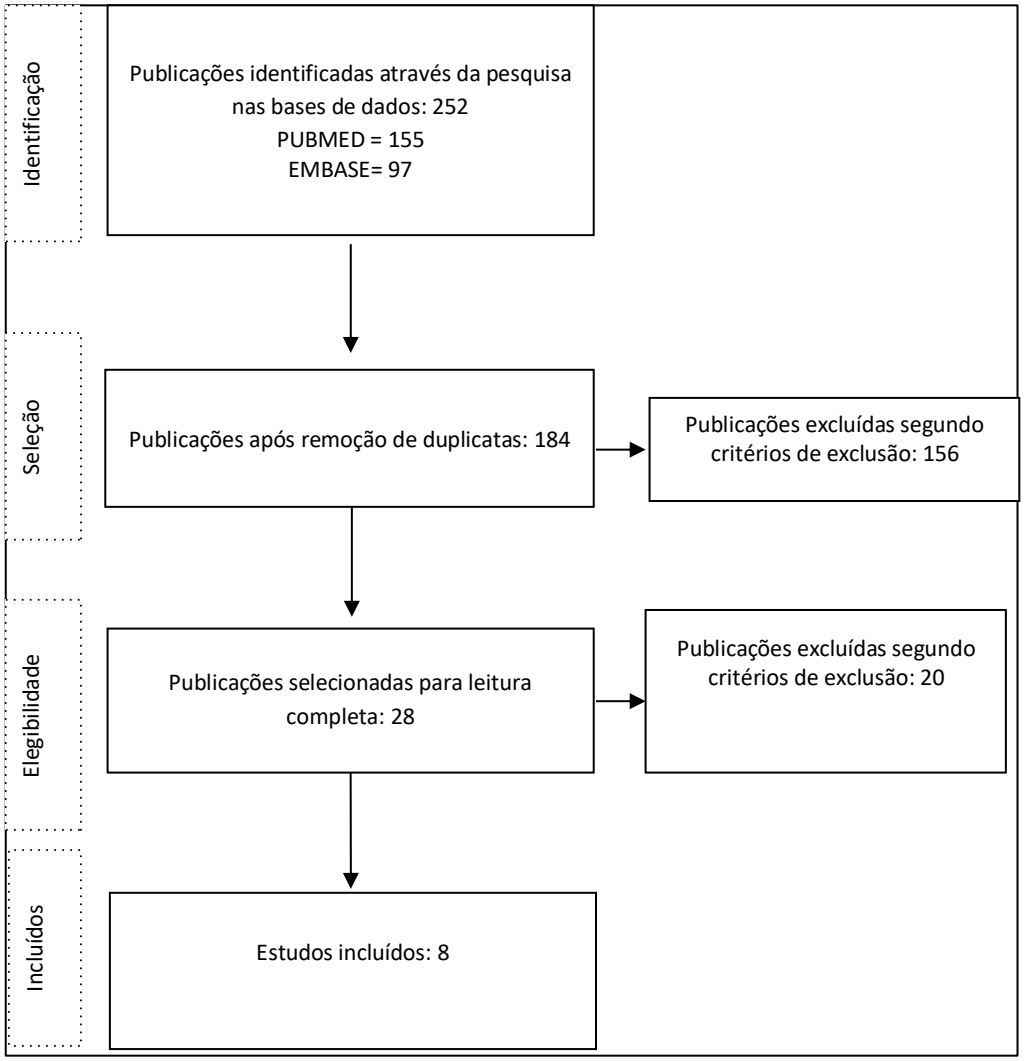


FIGURA 3. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS EM RELAÇÃO AO TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS PARA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EM SISTEMA AUTOMATIZADO.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Foram incluídos 29 estudos transversais, realizados em diferentes países, em relação ao sistema automatizado de cultura líquida para detecção de micobactérias. As características dos estudos encontram-se detalhadas na tabela 5. Entre os estudos selecionados, foram identificadas diferenças em relação à população. A maior parte das amostras clínicas analisadas nos estudos foi proveniente de pacientes com suspeita de tuberculose, sendo que em dois estudos os pacientes

apresentavam infecção por HIV (17,18). Quatro estudos avaliaram o desempenho do sistema automatizado de cultura líquida para detectar micobactérias em pacientes com suspeita ou com diagnóstico de tuberculose por critérios clínicos (19,20), com diagnóstico clínico de tuberculose extrapulmonar (21,22), e com diagnóstico por baciloscopia (23).

Em relação ao local de origem da amostra clínica, identificou-se que a maior parte dos estudos avaliou o sistema automatizado de cultura líquida para amostras de origem pulmonar ou amostras de origem tanto pulmonar quanto extrapulmonar. Apenas quatro estudos foram restritos à análise de amostras extrapulmonares (18,21,24,25). É importante destacar que a metodologia descrita nos estudos, utilizada para semeadura das amostras, foi semelhante, sendo relatado o processo de descontaminação prévia das amostras, com exceção daquelas obtidas de sítios estéreis, em que a semeadura é realizada diretamente em meio de cultura.

A maior parte dos estudos incluídos avaliaram a detecção de micobactérias de forma geral, que abrangem, além do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o grupo de micobactérias não tuberculosas (MNT). A justificativa é devido à importância da detecção desse grupo de micobactérias, tendo em vista a possibilidade de que muitos casos de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas possam estar sendo tratados como tuberculose, uma vez que os esquemas terapêuticos utilizados contêm fármacos parcialmente eficazes para o tratamento de doença causada por MNT. A doença por MNT deve ser considerada, especialmente nas situações em que a resposta ao tratamento da tuberculose é inadequada.

Apesar de terem sido identificadas diferenças importantes entre os estudos selecionados, todos compararam o sistema automatizado de cultura líquida em relação à cultura sólida pelo método Löwestein-Jensen, para os desfechos capacidade de detecção de micobactérias e tempo para detecção. É importante destacar que alguns estudos avaliaram o desempenho de outros métodos diagnósticos, além do sistema automatizado de cultura líquida e da cultura sólida, porém todos os estudos incluídos apresentaram os resultados comparativos para esses dois métodos.

TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS EM RELAÇÃO À CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS.

Autor (País)	População	Tipo da amostra clínica	Nº de amostras analisadas
Hongler et al. 2018 (Uganda)	Pacientes com HIV	Pulmonar	214
Wang et al. 2016 (China)	Pacientes com diagnóstico de tuberculose extrapulmonar	Extrapulmonar	103
Kadioglu et al. 2014 (Turquia)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	91
Hasan et al. 2013 (Bangladesh)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	421
Moreira et al. 2013 (Brasil)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	348
Chihota et al. 2010 (África do Sul)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	1.267

Sorlozano et al. 2009 (Espanha)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	156
Gerome et al. 2009 (África)	Pacientes com HIV	Extrapulmonar	17
Dongsi et al. 2002 (Estados Unidos)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	278
Tortoli et al. 1999 (Itália)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	236
Levidiotou et al. 1999 (Grécia)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	87
Rivera et al. 1997 (Filipinas)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	172
Hanna et al. 1995 (Estados Unidos)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Extrapulmonar	50
Diriba et al. 2017 (África)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	908
Casal et al. 1997 (Espanha)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	212
Chew et al. 1998 (Australia)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	109
Zhao et al. 2016 (China)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	1.676
Palaci et al. 1996 (Brasil)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	26
Hanna et al. 1999 (Estados Unidos)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	362
Macondo et al. 2000 (Senegal)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	173
Idiogras et al. 2000 (Espanha)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	201
Somoskovi et al. 2000 (Hungria)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	57
Lee et al. 2003 (Taiwan)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar	235
Diraa et al. 2003 (Marrocos)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	61
Hillemann et al. 2006 (Alemanha)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Extrapulmonar	753
Rishi et al. 2007 (Índia)	Pacientes com suspeita de tuberculose	Pulmonar e extrapulmonar	258
Sriwanvilai et al. 2008 (Tailandia)	Pacientes com suspeita ou com diagnóstico clínico de tuberculose	Pulmonar	2.566
Muyyeta et al. 2009 (Zambia)	Pacientes com suspeita ou com diagnóstico clínico de tuberculose	Pulmonar	1.916
Essawy et al. 2014 (Egito)	Pacientes com diagnóstico de tuberculose pela baciloscopia	Pulmonar	60

Em relação aos estudos que avaliaram o desempenho do teste de sensibilidade pelo sistema automatizado de cultura líquida, todos analisaram amostras com *Mycobacterium tuberculosis* previamente identificado, e tiveram por objetivo avaliar a concordância entre este sistema e o método das proporções em cultura sólida, além de descrever os resultados das amostras como sensíveis ou resistentes a cada uma das drogas utilizadas no tratamento da tuberculose.

Avaliação dos estudos selecionados

A cultura, realizada tanto em meio sólido quanto em meio líquido, é considerada teste padrão de referência para o diagnóstico da tuberculose, pois possui elevada sensibilidade e especificidade superiores a 99%. É considerada o método de referência para avaliar um novo método diagnóstico. Os estudos selecionados nesta análise não permitiram identificar diferença de acurácia entre a cultura líquida automatizada e a cultura sólida. De forma geral, os estudos avaliaram o desempenho da cultura líquida automatizada por meio da proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras biológicas. Para os estudos que avaliaram a sensibilidade e especificidade, considerou-se a escolha do padrão de referência como inadequada, pois consistia na combinação de resultados de diferentes testes diagnósticos, entre os quais, aquele cujo desempenho estava sendo avaliado. Esse fato corresponde a um viés de incorporação, que ocorre quando o teste índice (teste sob avaliação) faz parte do padrão de referência e, portanto, eles não são independentes, levando à superestimação da sensibilidade e especificidade (26). Dessa forma, os desfechos selecionados consistem daqueles avaliados em todos os artigos incluídos: a proporção e tempo de detecção de micobactérias em amostras clínicas e, em relação ao teste de sensibilidade em sistema automatizado, foi avaliada a capacidade de detecção de resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose. Diante do exposto, não foram utilizadas ferramentas como o QUADAS 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies), comumente utilizadas em estudos de revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica, cujos domínios compreendem a seleção de pacientes, o teste índice e o padrão referência (27).

Para fins de exemplificação, Dongsi et al. 2002 (28), apresentaram os números de amostras em que houve detecção de micobactérias pelos dois meios de cultura e calcularam a sensibilidade dos dois métodos, calculada como a porcentagem do número de isolados micobacterianos por um único método de cultura (MGIT960® ou Löwestein-Jensen) em relação ao total de isolados em ambos os meios. Os autores identificaram as sensibilidades do MGIT960® e Löwestein-Jensen de 86,5% e 59,7%, respectivamente, para a recuperação de micobactérias de materiais clínicos. No mesmo sentido, Hillemann et al. 2006 (25), apresentaram, além das taxas de detecção de micobactérias, a sensibilidade do MGIT, considerando como padrão-ouro o número total de culturas positivas reveladas com o meio líquido, com o sólido e pelos dois sistemas combinados. Ainda, Casal et al. 1997 (29) calcularam a sensibilidade, especificidade e valores preditivos para MGIT960® e Löwestein-Jensen, utilizando como referência a combinação dos resultados positivos de detecção de micobactérias dos diferentes testes avaliados. Foram identificados, para MGIT960® a sensibilidade de 95,4%, especificidade 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 89,3%.

Sendo assim, optou-se por analisar especificamente os resultados apresentados pelos estudos relativos aos desfechos de proporção da detecção de micobactérias, tempo para detecção de micobactérias e resultado do teste de sensibilidade.

Síntese dos resultados

Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias

Na síntese dos 29 estudos incluídos, foi analisado o total de 13.013 amostras clínicas. A partir dos resultados da proporção de detecção de micobactérias apresentados em cada estudo, foi calculada a média da proporção de detecção para os dois métodos diagnósticos. Para o sistema automatizado de cultura líquida foi obtida a proporção média de detecção de micobactérias de 82% (IC 95% de 71% a 90%) (figura 4). Enquanto, para a cultura sólida pelo método Löwestein-Jensen, foi obtida a proporção média de 65% (IC 95% de 51% a 77%) (figura 5). Dessa forma, foi demonstrada proporção relativa de detecção de micobactérias por meio do sistema automatizado de cultura líquida 17% mais alta em relação à cultura sólida.

Foi identificada alta heterogeneidade estatística entre os estudos. A proporção média de detecção de micobactérias em alguns estudos foi mais baixa em relação aos resultados identificados nos demais, para ambos os métodos diagnósticos avaliados (19, 30, 31, 34). Isso se deve à forma de relato dos resultados nos estudos, pois em alguns casos, foi apresentado o número de eventos (número de amostras com detecção de micobactérias pelos testes avaliados) em relação ao total de amostras analisadas, enquanto que em outros estudos, o número de eventos foi apresentado em relação a um total de amostras em que foi identificado previamente o crescimento de micobactérias por outros métodos, como por exemplo, por baciloscopia.

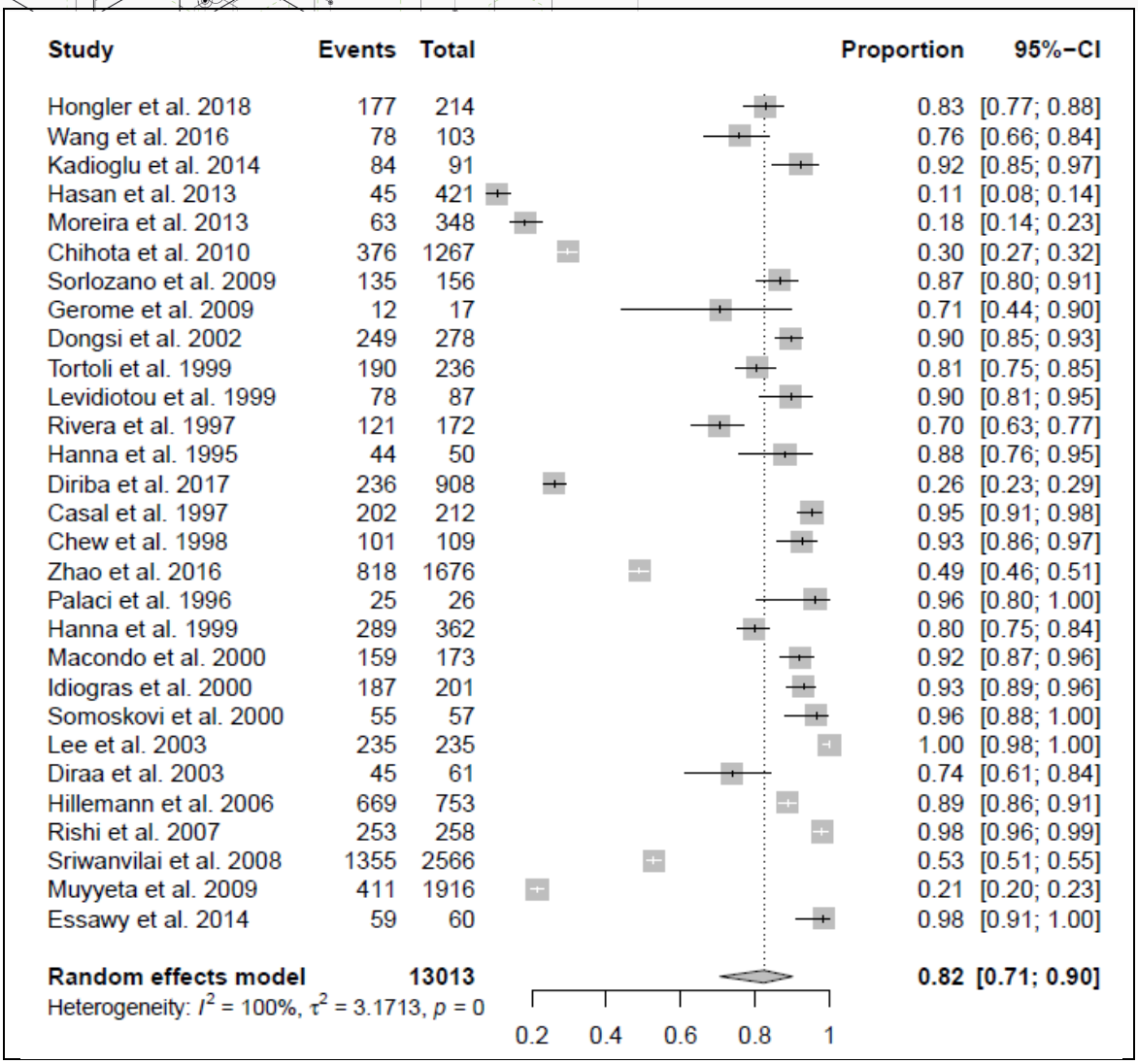


FIGURA 4. MÉDIA DA PROPORÇÃO DE DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS PELO SISTEMA AUTOMATIZADO DE CULTURA LÍQUIDA.

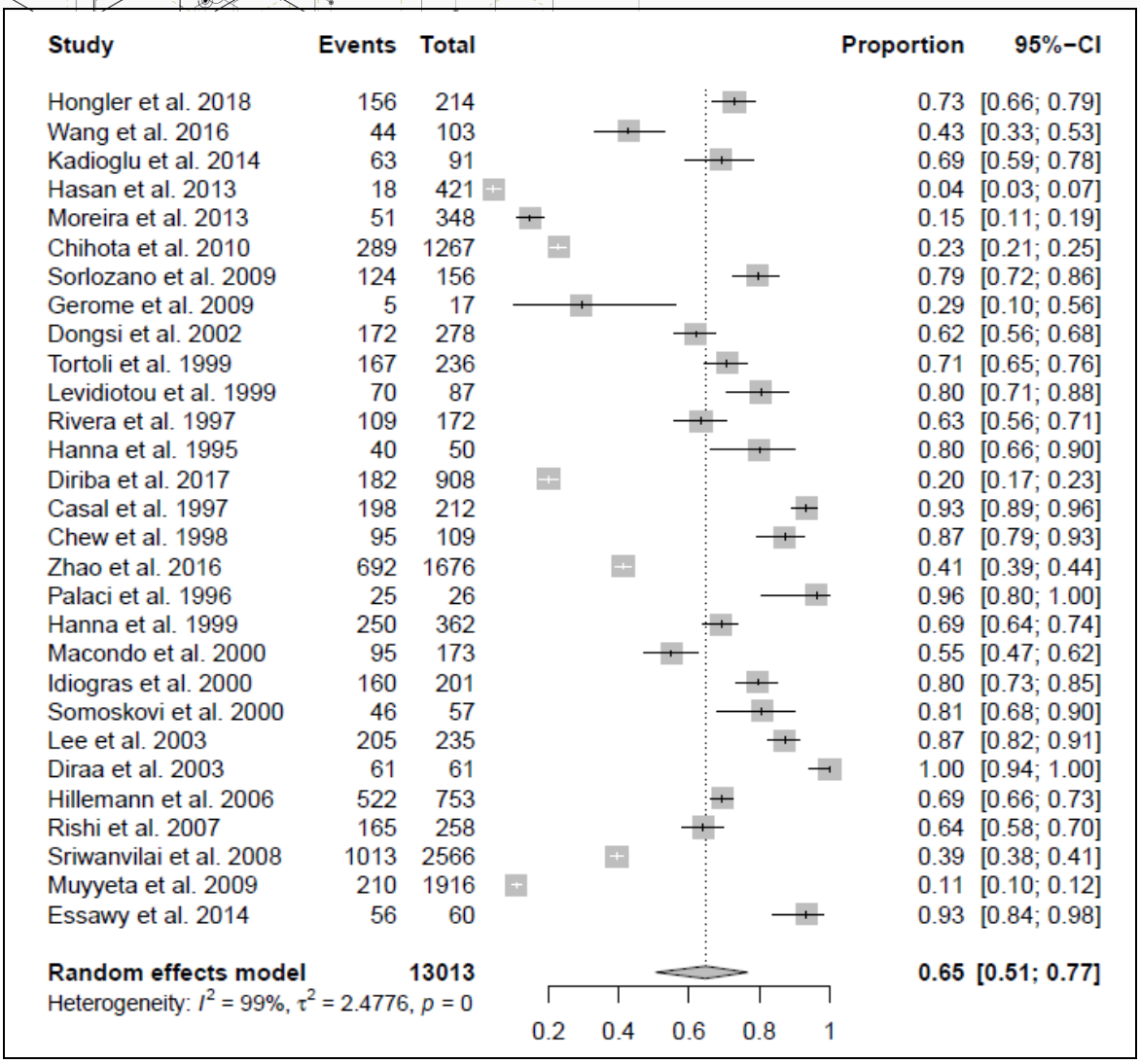


FIGURA 5. MÉDIA DA PROPORÇÃO DE DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS PELA CULTURA SÓLIDA PELO MÉTODO LÖWESTEIN-JENSEN.

Em relação ao tempo médio para detecção de micobactérias pelo sistema automatizado de cultura líquida, entre os estudos identificados, sete não foram incluídos na análise, dos quais três não avaliaram essa variável (17,25,28), dois apresentaram apenas o tempo médio em função do resultado da baciloscopia (30,31) e dois estudos apresentaram o resultado por meio de mediana (32,33). Dessa forma foram analisados 22 estudos. O menor tempo médio de detecção de micobactérias pelo sistema de cultura líquida foi de 9,6 dias (mínimo de 2 e máximo de 39 dias) (34) e o maior tempo médio foi de 22,2 dias (desvio-padrão 7,84) (21). Em relação à cultura sólida, o menor tempo médio para detecção de micobactérias identificado foi de 19,5 dias (mínimo de 14 e máximo de 30 dias) (32) e o maior tempo foi de 42 dias (desvio-padrão 8,84) (21). O tempo médio para detecção das micobactérias pelo sistema automatizado de cultura líquida (14,07 dias) foi inferior em relação à cultura sólida (27,68 dias), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). É importante ressaltar que Wang et al. (2016), cujo estudo identificou os maiores valores de tempo médio de detecção de micobactérias, avaliaram o desempenho do sistema de cultura líquida utilizando apenas amostras de origem extrapulmonar.

Nos estudos de Diriba et al. 2017 e Casal et al. 1997 foi calculado o coeficiente kappa para avaliar a concordância entre os testes (29,31). Diriba et al. 2017 identificaram boa concordância entre o MGIT e o LJ com valor kappa de 0,59. Da mesma forma, Casal et al. (1997) obtiveram um valor kappa de 0,86. Palaci et al. (1996) demonstraram em seu estudo excelente concordância entre os métodos (kappa 0,94) (35).

No estudo de Diraa et al. (2003), a taxa de detecção de *M. tuberculosis* obtida com MGIT (73,8%) foi menor do que com meio LJ (100%) (36). Esses resultados contrastam com aqueles identificados nos demais estudos apresentados, que relataram maior taxa de detecção de micobactérias com MGIT em relação ao LJ, como também foram diferentes daqueles estudos que encontraram elevada concordância entre os métodos MGIT e LJ. De acordo com os autores, a taxa reduzida de detecção pode ser explicada em parte pela forte alcalinidade do fosfato dissódico, utilizado na descontaminação das amostras, pois, as orientações do fabricante do MGIT indicam que as amostras clínicas sejam pré-tratadas com hidróxido de N-acetil-L-cisteína-sódio. Todas as amostras dos demais estudos foram processadas pelo método padrão de N-acetil-l-cisteína e hidróxido de sódio (NALC/NaOH), conforme recomendado pelo fabricante do sistema automatizado de cultura líquida.

Em relação à análise comparativa de resultados positivos para diagnóstico da tuberculose entre meios de cultura e baciloscopia, no estudo de Rishi et al. (2007) observou-se que, do total de 258 amostras com detecção de micobactérias, o MGIT foi positivo em 98,06%, o LJ em 63,95%, enquanto que a positividade da baciloscopia foi de apenas 54,26%. Outro estudo demonstrou que, para amostras com baciloscopia negativa, a cultura líquida identificou 17,4% a mais de casos de tuberculose (31).

O maior risco de contaminação foi reportado como a principal limitação da utilização do sistema automatizado de cultura líquida, em relação à cultura sólida (20,33).

Teste de sensibilidade a antimicrobianos para Mycobacterium tuberculosis em sistema automatizado

Para avaliar o desempenho do sistema automatizado de cultura líquida para teste de sensibilidade a antimicrobianos para *M. tuberculosis*, foram selecionados oito estudos, conforme descrição abaixo.

Bwanga et al. 2010

Estudo realizado em Uganda avaliou sete testes para detecção rápida de sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* contra rifampicina e isoniazida, entre os quais o MGIT 960®, todos comparados ao método das proporções LJ. Foram testados 31 isolados e identificou-se que MGIT 960® detectou todas as cepas multidroga-resistentes (7/7), e todas as cepas resistentes apenas à isoniazida (10/10), com 100% de sensibilidade e especificidade. Não foi detectada uma cepa resistente apenas à rifampicina (6/7), havendo sensibilidade de 93% e especificidade de 100%. O tempo médio para resultado do teste de sensibilidade foi significativamente menor para MGIT 960® (nove dias) em relação ao método das proporções LJ (30 dias) (37).

Kocazeybek et al. 2002

Estudo realizado na Turquia comparou o teste MGIT 960® com o método das proporções para identificação de sensibilidade em 61 amostras nas quais o *Mycobaterium tuberculosis* foi detectado. Destas, 23 (37,7%) foram resistentes aos antimicrobianos para tratamento da tuberculose determinadas pelos dois métodos (houve concordância para todos os resultados), sendo oito (13,11%) resistentes à isoniazida, cinco (8,20%) à rifampicina, 4 (6,56%) à estreptomicina e dois (3,28%) ao etambutol. Além destas, quatro (6,56%) foram resistências à combinação de isoniazida e rifampicina (38).

Marttila et al. 2003

Neste estudo houve comparação entre o método das proporções em meio sólido e o MGIT 960® para teste de sensibilidade para 22 amostras com isolados de *Mycobacterium tuberculosis* geneticamente caracterizados para os fármacos isoniazida, rifampicina, estreptomicina e etambutol. Para a isoniazida, pela genotipagem, foram identificadas 22 amostras resistentes, sendo todas detectadas pelo MGIT 960® e método das proporções. Para rifampicina, das 12 amostras resistentes detectadas pela genotipagem, 11 foram identificadas pelos dois métodos avaliados. Para estreptomicina, de 14 amostras com resistência pela genotipagem, todas foram identificadas MGIT 960® e 12 pelo método das proporções. Para o etambutol, das sete amostras detectadas resistentes pela genotipagem, o MGIT 960® detectou seis resistentes e o método das proporções identificou três. De forma geral, o método das proporções foi concordante com a resistência genotípica em 87,3% e o MGIT 960® em 96,4% dos casos, mostrando alta sensibilidade do MGIT 960® na detecção de resistência isolada (39).

Zhao et al. 2014

O estudo comparou o MGIT 960® com o método das proporções no Löwenstein-Jensen para a suceptibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) para estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol. Foram testados 205 isolados clínicos de MTB que resultaram em uma concordância de 96,6%, 97,6%, 98% e 95,1% para estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol, respectivamente, entre os testes analisados. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do MGIT 960® foi de 95,6%, 97,3%, 96,2% e 96,9%, respectivamente, em comparação com o método das proporções. O tempo de teste para o MGIT 960® foi de cinco a 14 dias (mediana de oito dias), enquanto o método das proporções levou de 28 a 42 dias (40).

Zabaleta et al. 2013

O estudo de Zabaleta et al. (2013) comparou o MGIT 960® e o teste de nitrato redutase com o método das proporções no Löwenstein-Jensen para determinar a resistência de medicamentos anti-tuberculosos. Nesse relatório será considerada apenas a comparação do MGIT 960® com o método das proporções. Foram testados 183 isolados de novos ou previamente tratados, com baciloscopia positiva para MBT. Os resultados foram 45 (24,6%), 23 (12,6%), 36 (19,7%) e 169 (92,3%) resistentes a isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina, respectivamente, enquanto 126 (68,8%), 159 (89,9%), 131 (71,6%) e 2 (1,1%) foram susceptíveis as mesmas drogas. Os resultados dos isolados foram obtidos em uma mediada de 5 a 14 dias (41).

Said et al. 2012

O estudo de Said et al. (2012) comparou os resultados do teste de sensibilidade para etambutol e estreptomicina (primeira linha) e canamicina e ofloxacino (segunda linha). Serão reportados neste parecer apenas os medicamentos de primeira linha, foco deste estudo. Os testes (MGIT 960® e método das proporções) estavam de acordo em 61% e 44% das amostras testadas para estreptomicina e etambutol, respectivamente. O tempo do teste para MGIT foi de seis dias (de cinco a 14 dias) e o método das proporções foi de 11 dias (7-21 dias) (42).

Palaci et al. 1996

O estudo comparou 25 amostras respiratórias, positivas para *Mycobacterium tuberculosis*, testadas com MGIT 960® e o método das proporções, a fim de determinar a susceptibilidade do bacilo em relação a rifampicina, isoniazida e estreptomicina. Como resultado, obtiveram que a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos de susceptibilidade e resistência foram 100%. O tempo de teste usando o MGIT 960® foi de três a 14 dias (média de cinco dias) e para o método das proporções foi de 15 a 20 dias (média de 16 dias), ou seja, um aumento de 11 dias (35).

Banu et al. 2014

Banu et al. (2014) avaliaram a concordância dos resultados de seis testes diagnósticos, entre os quais o MGIT 960® e o método das proporções LJ. Foram avaliados 87 isolados de *Mycobacterium tuberculosis*. Nesse estudo os resultados dos testes de sensibilidade foram avaliados a partir da concordância entre os métodos avaliados e o padrão-ouro, definido como resultado da maioria dos métodos avaliados. Na análise individual de cada fármaco, notou-se elevada discrepância em relação à sensibilidade para etambutol pelo teste com MGIT 960® e elevada discrepância em relação à resistência para estreptomicina pelo método das proporções LJ. Na avaliação da concordância entre o MGIT 960® e o método das proporções LJ, houve concordância de 94% para isoniazida, 79% para rifampicina, 26% para etambutol e 45% para estreptomicina. O percentual de repetição do teste de sensibilidade por motivo de contaminação ou crescimento insuficiente foi de 22% pelo método MGIT e de 14% pelo método das proporções em LJ. O tempo para o resultado do teste de sensibilidade pelo método MGIT foi de 10 dias e pelo método das proporções em LJ foi de 33,6 dias (43).

De acordo com as evidências descritas nos estudos que avaliaram o teste de sensibilidade realizado no sistema automatizado de cultura líquida, de forma geral, identificou-se alta concordância entre os testes, demonstrada pelo índice de Kappa superior a 0,9, e na análise individual por medicamento foram identificadas maiores sensibilidade e especificidade do sistema automatizado em relação ao método das proporções para a detecção da resistência à isoniazida e rifampicina. O tempo identificado nos estudos para o resultado do teste de sensibilidade pelo método MGIT variou de três a 14 dias, e pelo método das proporções em LJ variou de sete a 42 dias. Não foi calculado o tempo médio devido à variabilidade dos fármacos testados nos diferentes estudos. O aspecto negativo dessa tecnologia seria o custo elevado em relação ao método das proporções. A qualidade da evidência para os desfechos avaliados foi, em geral, considerada baixa, por se tratar de estudos transversais, com limitações metodológicas e alta heterogeneidade estatística.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The end TB strategy [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 8]. Available from: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1
2. Stop TB Partnership. Global Plan to End TB: 2018-2022. 2019;2018–22. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlan_2018-2022__compressed.pdf
3. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. 364 p.
4. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. SELPAPNETHTBASS. 1975;
5. Boccia D, Hargreaves J, de Stavola BL, Fielding K, Schaap A, Godfrey-Faussett P, et al. The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in zambia: A case-control study. PLoS One. 2011;6(6).
6. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. The Lancet. 2019.
7. World Health Organization; Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
8. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2020. 2020; Available from: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf
9. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Internet]. 2018. 52 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1
10. Brasil. Manual Nacional de VIGILÂNCIA LABORATORIAL da TUBERCULOSE e outras MICOBACTÉRIAS. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2008. 265–285 p.
11. World Health Organization. Policy statement: Liquid media for culture and DST [Internet]. 2007. Available from: https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_liquid_medium_for_culture_dst/en/
12. Becton Dickinson. BD BACTEC™ MGIT™ 960 - Sistema Completo para Micobactérias [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_liquid_medium_for_culture_dst/en/https://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_liquid_medium_for_culture_dst/en/
13. World Health Organization. Use of Liquid TB Culture and Drug Susceptibility Testing (DST) in Low and Medium Income Settings. Summary Report. 2007;14. Available from: https://www.who.int/tb/laboratory/use_of_liquid_tb_culture_summary_report.pdf?ua=1
14. Negi SS, Khan SFB, Gupta S, Pasha ST, Khare S, Lal S. Comparison of the conventional diagnostic modalities, BACTEC culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. Indian J Med Microbiol. 2005;
15. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes [Internet] [Internet]. 2nd editio. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/
16. Rageade F, Picot N, Blanc-Michaud A, Chatellier S, Mirande C, Fortin E, et al. Performance of solid and liquid culture media for the detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical materials: Meta-analysis of recent studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(6):867–70.
17. Hongler J, Musaazi J, Ledergerber B, Eberhard N, Sekaggya-Wiltshire C, Keller PM, et al. Comparison of Löwenstein–Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for Mycobacterium tuberculosis in people living with HIV. HIV Med. 2018;19(9):654–61.
18. Gérôme P, Fabre M, Soler CP, De Pina JJ, Simon F. Comparaison du milieu mycobacteria growth indicator tube et des milieux solides pour l'isolement des mycobactéries du complexe tuberculosis à partir d'hémocultures. Pathol Biol. 2009;57(1):44–50.
19. Srisuwanvilai L, Monkongdee P, Podewils L, et al. Performance of the BACTEC MGIT 960 compared with solid media for detection of Mycobacterium in Bangkok, Thailand. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61(4):402-407. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.015
20. Muyoyeta M, Schaap J, De Haas P, et al. Comparison of four culture systems for Mycobacterium tuberculosis in the zambian national reference laboratory. *Int J Tuberc Lung Dis*.2009;13(4):460-465. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354469156.
21. Guirong Wang, Xinting Yang, Junping Zhu, Weijie Dong, Mailing Huan, Guanglu Jiang, Liping Zhao, Sibing Qin XCHH.

Evaluation of the efficacy of Myco/F lytic system, MGIT960 system and Lowenstein-Jensen medium for recovery of Mycobacterium tuberculosis from sterile body fluids. 2016; Available from: /pubmed/27876877

22. Hanna BA, Walters SB, Bonk SJ, Tick LJ. Recovery of mycobacteria from blood in mycobacteria growth indicator tube and Lowenstein-Jensen slant after lysis-centrifugation. J Clin Microbiol. 1995;33(12):3315–6.
23. Essawy T, Saeed A, Fouad N. Comparative study between using Lowenstein Jensen, Bio-FM media and mycobacteria growth indicator tube (MGIT) system in identification of Mycobacterium tuberculosis. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014;63(2):377-384. doi:10.1016/j.ejcdt.2014.01.001
24. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, Morgan MA, Novak SM, Rusch-Gerdes S, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. J Clin Microbiol. 1999;37(3):748–52.
25. Hillemann D, Richter E, Rüsch-Gerdes S. Use of the BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):4014-4017. doi:10.1128/JCM.00829-06
26. Ministério da Saúde. Diretriz metodológica Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de estudos de Acurácia Diagnóstica [Internet]. 1ª. Brasília; 2014. 116 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/RevisaaSistematica_MetanaliseEstudos.pdf
27. Puchnick A, Wu D, Shigueoka DC, dos Santos GMS, de Lemos Júnior HP, Mourão JE, et al. Considerações sobre revisões sistemáticas de testes diagnósticos. Sao Paulo Med J. 2012;130(5):279–81.
28. Dongsi Lu, Bobbi Heeren, MT(ASCP) and WMD. Comparison of the Automated Mycobacteria Growth Indicator Tube System (BACTEC 960/MGIT) with Löwenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimens. 2002; Available from: /pubmed/12375641
29. Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Löwenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(1):81-84. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L128201697.
30. Levidiotou S, Papamichael D, Gessouli E, Golegou S, Anagnostou S, Galanakis E, et al. Detection of mycobacteria in clinical specimen using the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) and the Lowenstein Jensen medium. Microbiol Res. 1999;
31. Diriba G, Kebede A, Yaregal Z, et al. Performance of Mycobacterium Growth Indicator Tube BACTEC 960 with Lowenstein-Jensen method for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis at Ethiopian National Tuberculosis Reference Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):181. doi:10.1186/s13104-017-2497-9
32. Hasan M, Munshi SK, Banu Momi MS, Rahman F, Noor R. Evaluation of the effectiveness of BACTEC MGIT 960 for the detection of mycobacteria in Bangladesh. Int J Mycobacteriology [Internet]. 2013;2(4):214–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2013.09.001
33. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, Ndibongo B, Van Zyl A, Muirhead D, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: Performance and cost in a resource-constrained setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;
34. Rishi S, Sinha P, Malhotra B, Pal N. A comparative study for the detection of mycobacteria by bactec MGIT 960, lowenstein jensen media and direct AFB smear examination. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(4):383-386. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351009884.
35. Palacios J, Ferro J, Telenti M, et al. Comparison of solid and liquid culture media with the polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(6):478-483. doi:10.1007/BF01691315
36. Diraa O, Fdany K, Boudouma M, Elmdaghri N, Benbachir M. Assessment of the Mycobacteria Growth Indicator Tube for the bacteriological diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(10):1010-1012. http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37237066.
37. Bwanga F, Joloba ML, Haile M, Hoffner S. Evaluation of seven tests for the rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(7):890–5.
38. Kocazeybek BS. Comparison of the BBL-mycobacteria growth indicator tube method with culture in the diagnosis of tuberculosis and evaluation of the resistance patterns of isolated strains to four major drugs. Chemotherapy. 2002;48(2):64–70.
39. Marttila HJ, Marjamäki M, Viljanen MK, Soini H. Performance of BACTEC 960 Mycobacteria Growth Indicator Tube in the Susceptibility Testing of Genetically Characterized Mycobacterium tuberculosis Isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22(12):757–9.

40. Ping Zhao, Fang Fang, Qin Yu, Jiao Guo, Jian-hua Zhang, Jifu Qu YL. Evaluation of BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to first-line drugs in China. 2014; Available from: /pubmed/25248118
41. Zabaleta-Vanegas AP, Llerena-Polo C, Orjuela-Gamboa DL, Valbuena-Arias YA, García-González LM, Mejía-Restrepo G, et al. Evaluation of BACTEC™ MGIT™ 960 and the nitrate reductase assay in the National Laboratory Network of Colombia. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(1):125–8.
42. Said HM, Kock MM, Ismail NA, Baba K, Omar S V., Osman AG, et al. Comparison between the BACTEC MGIT 960 system and the agar proportion method for susceptibility testing of multidrug resistant tuberculosis strains in a high burden setting of South Africa. BMC Infect Dis [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: BMC Infectious Diseases
43. Banu S, Rahman SMM, Khan MSR, Ferdous SS, Ahmed S, Gratz J, et al. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates in a single laboratory. J Clin Microbiol. 2014;52(1):156–63.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Minimização
Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo de custo-minimização foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de comparar os custos da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos aos custos da cultura sólida, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Introdução

A cultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose, independentemente da sua realização em meio sólido ou líquido. Os estudos selecionados nesta análise não permitiram identificar diferença de acurácia entre a cultura líquida automatizada e a cultura sólida para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade a antimicrobianos para *M. tuberculosis*. Desta forma, optou-se por uma análise de custo-minimização, na qual as intervenções são consideradas equivalentes, e, portanto, procede-se apenas à comparação entre custos de cada uma (1).

É relevante destacar que os estudos contemplados nesta análise demonstraram, como benefício da cultura líquida automatizada, a antecipação do diagnóstico de tuberculose e da identificação de resistência antimicrobiana, em relação àqueles que realizaram os testes por cultura em meio sólido, porém este desfecho não foi considerado para uma análise de custo-efetividade pois o principal objetivo, o diagnóstico correto, é alcançado por ambos os testes.

Custos

Os custos unitários referentes aos testes automatizados considerados na análise foram obtidos de proposta comercial fornecida pela empresa fabricante em atendimento à solicitação do Ministério da Saúde. Foram localizados registros de compras públicas de testes automatizados, porém foram constatados preços discrepantes e falhas no registro das unidades de fornecimento na maior parte das aquisições informadas, o que impossibilitou a consideração desses valores na presente análise (2) (tabela 1). Além disso, pela descrição do item não é possível identificar quais antibióticos estão contemplados no teste de sensibilidade, e nesta avaliação o teste de sensibilidade deve incluir os fármacos para o tratamento de primeira linha da tuberculose. Dessa forma, optou-se por utilizar os valores informados pela empresa fabricante dos testes automatizados, em proposta comercial apresentada em resposta à solicitação de orçamento pelo Ministério da Saúde. Para o teste automatizado para cultura de micobactérias o valor informado foi de R$46,00 e para o teste de sensibilidade o valor seria de R$ 337,00 (sendo R$ 205,00 para o teste contendo as drogas estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol e R$ 132,00 para o teste contendo pirazinamida).

TABELA 1. REGISTROS DE COMPRAS PÚBLICAS DOS REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM SISTEMA AUTOMATIZADO, NO PERÍODO DE 2018 A 2020.

Item	Código	Descrição	Unidade de registrada	Valor unitário mínimo (R$)	Valor unitário máximo (R$)	Valor médio unitário (R$)
Conjunto completo cultura líquida com suplemento, para automação	332951	Reagente para diagnóstico clínico 5, tipo: conjunto completo para automação, tipo de análise: cultura bacteriana, apresentação: teste, composição básica: c, meio middlebrook 7h9 e solução de enriquecimento	Frasco 20ml	55,99	1.450,00	985,33
Conjunto completo cultura líquida com suplemento e antibióticos, para automação[1]	332952	Reagente para diagnóstico clínico 5, tipo: conjunto completo para automação, tipo de análise: cultura bacteriana, apresentação: teste, composição básica: c,meio middlebrook 7h9 adicionado de co2,02 e n2, outros componentes: c, suplemento antibiótico	Frasco 100 ml	R$ 81,75	134,00	111,18
Meio de cultura, sem suplemento, para automação	357158	Meio de cultura., tipo: meio middlebrook 7h9 modificado, aspecto físico: líquido, aditivos: com co2, adicional: indicador fluorescente	Frasco 7ml	45,00	67,00	56,00
Suplemento para cultura líquida, para automação	428689	Suplemento para meio de cultura, tipo: para micobactérias, componentes: c, solução de enriquecimento, componentes adicionais: mistura de antibióticos	unida de	395,24	2.099,00	1.016,21

Fonte: Banco de Preços em Saúde.

Em relação à cultura para detecção de micobactérias realizado em meio sólido (Löwestein-Jensen) e ao teste de sensibilidade realizado pelo Método das Proporções em meio sólido, foram considerados os valores existentes na tabela SIGTAP para os procedimentos “cultura para BAAR” (02.02.08.011-0) e “antibiograma para micobactérias” (02.02.08.003-0), com valores de R$ 5,63 e R$ 13,33, respectivamente (tabela 2).

TABELA 2. PREÇO UNITÁRIO DOS TESTES DE CULTURA PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS E TESTE DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS PARA *M. TUBERCULOSIS* CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.

Teste diagnóstico	Custo Custo unitário (R$)	Fonte
Cultura em meio sólido (cultura para BAAR)	5,63	[1]
Cultura em meio líquido por sistema automatizado	46,00	[2]
Teste de sensibilidade em meio sólido (antibiograma para micobactérias)	13,33	[1]
Teste de sensibilidade em sistema automatizado – Kit para estreptominica, isoniazida, rifampinica, etambutol e Kit para pirazinamida	337,00	[2]

1: SIGTAP.
2: Proposta comercial do fabricante.

Considerando que na descrição destes procedimentos na tabela SIGTAP não há descrição do meio de cultura utilizado, além do fato de que a última atualização destes procedimentos na tabela ocorreu em 2014, foi realizada busca na literatura para identificar outra fonte para determinação dos custos dos testes considerados nesta análise, de forma a tentar refletir os custos reais. Estudo que realizou análise de custos de testes diagnósticos para tuberculose em hospital de referência no âmbito do SUS identificou os custos de R$ 16,92 para a cultura em meio sólido e de R$ 244,99 para o teste de sensibilidade pelo Método das Proporções (3). Para obtenção destes custos foram considerados insumos, recursos humanos, equipamentos e infraestrutura, foram de R$ 16,92 para a cultura em meio sólido e de R$ 244,99 para o teste de sensibilidade pelo Método das Proporções. Para a cultura sólida o principal componente do custo foi relativo aos recursos humanos, pois são métodos realizados manualmente a partir dos insumos, sem tecnologias automatizadas, e para o teste de sensibilidade pelo Método das Proporções, o principal componente de custo foram os insumos, conforme apontado na tabela 3.

TABELA 3. COMPONENTES DOS CUSTOS DOS TESTES DIAGNÓSTICOS CULTURA SÓLIDA E TESTE DE SENSIBILIDADE, OBTIDOS POR ESTUDO REALIZADO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). BRASIL, 2020.

Teste	Insumos	Recursos humanos	Equipamentos e infraestrutura	Total
Cultura em meio sólido Löwestein-Jensen	8,06 (47,6%)	8,03 (47,5%)	0,83 (4,9%)	16,92
Teste de sensibilidade pelo Método das Proporções realizado em meio sólido Löwestein-Jensen	201,72 (82,3%)	39,21 (16,0%)	4,06 (1,7%)	244,99

Resultados

Os custos dos testes considerados nesta análise estão apresentados na tabela 2. A substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada para a detecção de micobactérias representa um custo adicional de R$ 40,37 e a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado representa um custo adicional de R$ 323,67 por exame realizado, com base em valores da tabela SIGTAP. Caso sejam considerados os custos identificados na literatura (tabela 3), a substituição da cultura sólida pela cultura líquida automatizada representa um custo adicional de R$ 29,08 e a substituição do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções pelo teste automatizado representa um aumento de R$ 92,01 por exame realizado.

Apesar da sua limitação, os estudos de custo-minimização são indicados quando há evidência de que as tecnologias comparadas são equivalentes, e quando não se espera que a valoração de outros parâmetros afete significativamente a qualidade de vida dos usuários (1). No presente estudo, o benefício identificado nas evidências científicas seria o menor tempo para a obtenção do resultado do diagnóstico de tuberculose e da identificação de resistência antimicrobiana para os pacientes que realizassem testes automatizados em cultura líquida, em relação àqueles que realizaram os testes por cultura em meio sólido. Trata-se de um benefício relevante para os pacientes, já que teriam o diagnóstico realizado precocemente o que poderia garantir o início do tratamento adequado com maior oportunidade.

Porém, para fins de avaliação econômica dos testes diagnósticos comparados, o principal desfecho seria o diagnóstico correto, que é obtido por ambas as tecnologias. Avaliou-se que outros desfechos possíveis estariam mais relacionados à realização do tratamento e não ao diagnóstico propriamente dito, tais como, tempo em que a alta destes pacientes foi obtida, tempo de ausência do trabalho para conclusão do tratamento e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Diretrizes metodológicas - diretriz de avaliação econômica. Vol. 1, Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2014. 132 p.
2. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 17]. Available from: http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf
3. Soares VM, de Almeida IN, Vater MC, Alves S, Figueredo LJ de A, Scherer L, et al. Genotype®MTBDRplus and xpert®MTB/RIF in the diagnosis of tuberculosis and resistant tuberculosis: Cost analysis in a tertiary referral hospital. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:1–6.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário
Cultura líquida automatizada para detecção de micobactérias e teste de sensibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose

APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação da cultura líquida automatizada para o diagnóstico de tuberculose e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Introdução

Para avaliar as consequências financeiras decorrentes da incorporação dos testes automatizados para cultura líquida de micobactérias e teste de sensibilidade, foi conduzida análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2020 a 2024), conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (1). Para esta análise, foram comparados o cenário de referência, que inclui as tecnologias atualmente disponíveis para a realização de culturas de micobactérias e testes de sensibilidade no âmbito do SUS, e o cenário alternativo, que considera a ampla utilização da cultura líquida automatizada.

População e difusão da tecnologia

A população considerada para esta análise de impacto orçamentário foi estimada pelo método da demanda aferida, com base no quantitativo de culturas para detecção de micobactérias e testes de sensibilidade realizados, informado pela Secretaria de Vigilância em Saúde. Tendo em vista que o objetivo desta demanda é a incorporação dos testes automatizados nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), uma vez que possuem infraestrutura adequada e nível de biossegurança 3, necessários para a realização dos testes, considerou-se tanto o quantitativo das culturas sólidas (mais comumente realizadas), quanto o quantitativo das culturas líquidas automatizadas que já vêm sendo realizadas por 19 LACEN que possuem o equipamento. De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde, a partir de informações do último ano com dados disponíveis (2018), foram realizadas 112.283 culturas para detecção de micobactérias, sendo 61.430 culturas em meio sólido e 50.853 culturas automatizadas em meio líquido. Em relação ao teste de sensibilidade aos medicamentos utilizados no tratamento de primeira linha da tuberculose, foram realizados 19.456 testes pelos LACEN, sendo 5.889 testes pelo Método das Proporções em cultura sólida e 13.567 testes de sensibilidade pelo sistema automatizado de cultura líquida. Estes quantitativos foram utilizados para calcular os custos do cenário de referência.

Para estimar a variação no quantitativo de testes a serem realizados nos anos seguintes ao da incorporação, avaliou-se a série histórica de culturas para micobactérias e testes de sensibilidade realizados pelos LACEN nos últimos cinco anos. Considerando que não foi observada tendência de aumento ou redução do número de exames realizados (Figura 1), optou-se por utilizar a média dos quantitativos de exames realizados nos últimos cinco anos. Sendo assim, a média do quantitativo dos exames de cultura realizados foi de 103.362 (DP 11.742) e a média de testes de sensibilidade realizados foi de 16.123 (DP 4.529). Para os anos previstos para o cenário alternativo com a incorporação da tecnologia foi assumido um aumento de 10% em relação ao ano anterior para ambos os testes.

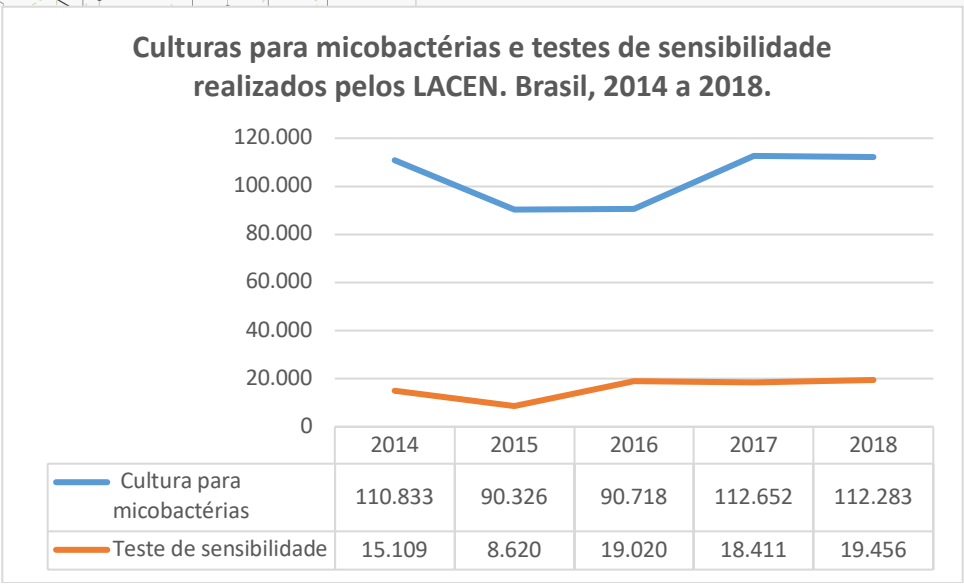


FIGURA 1. QUANTITATIVO DE CULTURAS PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS E TESTES DE SENSIBILIDADE REALIZADOS NOS LACEN, NO PERÍODO DE 2014 A 2018.

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde, no último ano com dados disponíveis (2018), cerca de 45% do total de culturas realizadas pelos LACEN foram por meio do sistema automatizado de cultura líquida. Considerando que os testes automatizados já são adquiridos pela maior parte dos LACEN, embora com recursos próprios, e que já há uma estrutura logística implantada, bem como treinamento de profissionais para realização dos testes, foi utilizada a taxa de difusão da tecnologia de 60% no primeiro ano, 70% no segundo ano, 80% no terceiro ano, 90% no quarto ano e 100% no quinto ano da incorporação. Já em relação ao teste de sensibilidade às drogas de primeira linha do tratamento da tuberculose, como atualmente a maior parte dos testes realizados nos LACEN já são automatizados em meio de cultura líquido (aproximadamente 70%), considerou-se uma taxa de difusão de 100% a partir do primeiro ano da incorporação.
Na tabela 1 estão apresentados os quantitativos de testes de cultura e testes de sensibilidade estimados para serem realizados nos anos considerados nesta análise sendo, para o primeiro ano de incorporação, o aumento de 10% em relação à média de exames realizados nos últimos anos conforme registros, e o mesmo aumento nos anos subsequentes, em relação ao ano imediatamente anterior. Em relação aos quantitativos de testes de cultura de micobactérias, há discriminação por tipo de meio cultura, uma vez que foi considerada a difusão progressiva da cultura automatizada. Para os testes de sensibilidade, foi considerado apenas o total de testes realizados, uma vez que se considerou que todos os testes já passariam a ser realizados em sistema automatizado a partir do primeiro ano da incorporação.

TABELA 1. QUANTITATIVO ESTIMADO DE CULTURAS PARA DETECÇÃO DE MICOBACTÉRIAS E TESTES DE SENSIBILIDADE A SEREM REALIZADOS PELOS LACEN, POR TIPO DE MEIO DE CULTURA, NO PERÍODO DE 2014 A 2018.

Ano	Nº culturas	Nº culturas em meio sólido	Nº culturas em meio líquido	Nº testes de sensibilidade
2020	113.699	45.479	68.219	17.736
2021	125.069	37.521	87.548	19.509
2022	137.575	27.515	110.060	21.460
2023	151.333	15.133	136.200	23.606
2024	166.466	0	166.466	25.967

Cenários

A análise de impacto orçamentário considerou a comparação dos cenários de referência e alternativo. O cenário de referência buscou refletir a proporção de utilização de cada teste conforme registros alimentados pelos LACEN, considerando os quantitativos para o último ano com dados disponíveis (2018).

O cenário alternativo considerou que todas as culturas realizadas em LACEN passariam a ser realizadas pelo sistema automatizado de cultura líquida, tanto para a detecção de micobactérias, quanto para o teste de sensibilidade aos fármacos de primeira linha, utilizando como custos da cultura sólida e teste de sensibilidade em meio sólido, os valores provenientes da tabela SIGTAP. Foram obtidos ainda os custos para um segundo cenário, em que foram utilizados dados de custo da cultura sólida e teste de sensibilidade pelo Método das Proporções em meio sólido obtidos da literatura científica (2).

Pressupostos

Para esta análise foram considerados os seguintes pressupostos:

- Foi considerado que os testes seriam adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde apenas para os LACEN de cada estado, considerando que estes possuem a estrutura de biossegurança necessária para realização dos testes;

- Em relação ao quantitativo de exames realizados durante os anos contemplados nesta análise, foi assumido, para os anos subsequentes, um aumento de 10% em relação ao ano anterior para ambos os testes, considerando a possibilidade de que a rede de atenção encaminhe um maior número de exames a serem realizados nos LACEN, devido à consolidação do sistema automatizado;

- Os custos relativos aos equipamentos não foram considerados pois, na maior parte dos LACEN, eles já estão disponíveis, sendo máquinas próprias ou regime de comodato. Foi considerado que os LACEN que ainda não possuem os equipamentos poderiam obtê-los nas mesmas condições.

Custos

Foram utilizados os custos de aquisição da cultura líquida para detecção de micobactérias e do teste de sensibilidade em cultura líquida para medicamentos de primeira linha do tratamento da tuberculose, considerando os quantitativos dos testes realizados e os seguintes valores: 1) obtidos por meio da Tabela SIGTAP, o valor unitário da cultura em meio sólido (R$ 5,63) e do teste de sensibilidade realizado em meio sólido (R$13,33); e 2) obtidos em proposta de orçamento fornecida pela empresa fabricante dos testes automatizados, o valor unitário da cultura automatizada em meio líquido (R$ 46,00) e do teste de sensibilidade automatizado para os fármacos estreptomicina, isoniazida, rifampicina e etambutol (R$ 205,00) e para pirazinamida (R$ 132,00). Para o segundo cenário foram utilizados dados da literatura científica que identificaram custo de R$ 16,92 para cultura sólida e de R$ 244,99 para o teste de sensibilidade pelo Método das Proporções (46).

Resultados

A Tabela 2 apresenta a análise de impacto orçamentário considerando o custo do cenário de referência (rotina) e do cenário alternativo (ampliação dos testes automatizados) de acordo com os anos considerados na análise. Para cada ano avaliado foi apresentado o impacto orçamentário incremental (IOI).

No cenário de referência, em que aproximadamente 45% dos testes de cultura para micobactérias e 70% dos testes de sensibilidade realizados pelos LACEN foram pelo sistema automatizado, o custo total foi de R$ 7.335.668,27.

No cenário alternativo, no primeiro ano da ampliação dos testes de cultura líquida para micobactérias para 60% e da ampliação dos testes de sensibilidade automatizados para 100% dos exames, o custo total foi de R$ 9.371.002,04. No quinto ano, em que todos os testes de cultura líquida para micobactérias e testes de sensibilidade seriam realizados por sistema automatizado em cultura líquida, o custo passaria a ser de R$ 16.408.179,94.

Dessa forma, o impacto orçamentário incremental (IOI) com a utilização do sistema automatizado para cultura líquida para detecção de micobactérias e testes de sensibilidade para todos os testes realizados pelos LACEN foi de R$ 2.035.333,77 no primeiro ano de incorporação, passando a R$ 9.072.511,67 no quinto ano (Tabela 2).

TABELA 2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DOS TESTES AUTOMATIZADOS PARA CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA DE MICOBACTÉRIAS E TESTE DE SENSIBILIDADE, NOS LABORATÓRIOS CENTRAIS DE SAÚDE PÚBLICA DO BRASIL, NO PERÍODO DE CINCO ANOS, CONSIDERANDO CUSTOS DOS TESTES OBTIDOS NA TABELA SIGTAP.

Cenário	Taxa de difusão	Meio sólido				Meio líquido automatizado				Custo total (R$)	IOI (R$)
		Custo teste cultura[1] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[2] (R$)	Nº TS	Custo teste cultura[3] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[3] (R$)	Nº TS		
Referência		5,63	61.430	13,33	5.88	46,00	50.853	337,00	13.567	7.335.668,27	
Alternativo 1											
2020	60%	5,63	45.479	13,33	0	46,00	68.219	337,00	17.736	9.371.002,04	2.035.333,77
2021	70%		37.521		0		87.548		19.509	10.813.003,80	3.477.335,53
2022	80%		27.515		0		110.060		21.460	12.449.695,88	5.114.027,61
2023	90%		15.133		0		136.200		23.606	14.305.596,35	6.969.928,08
2024	100%		0		0		166.466		25.967	16.408.179,94	9.072.511,67

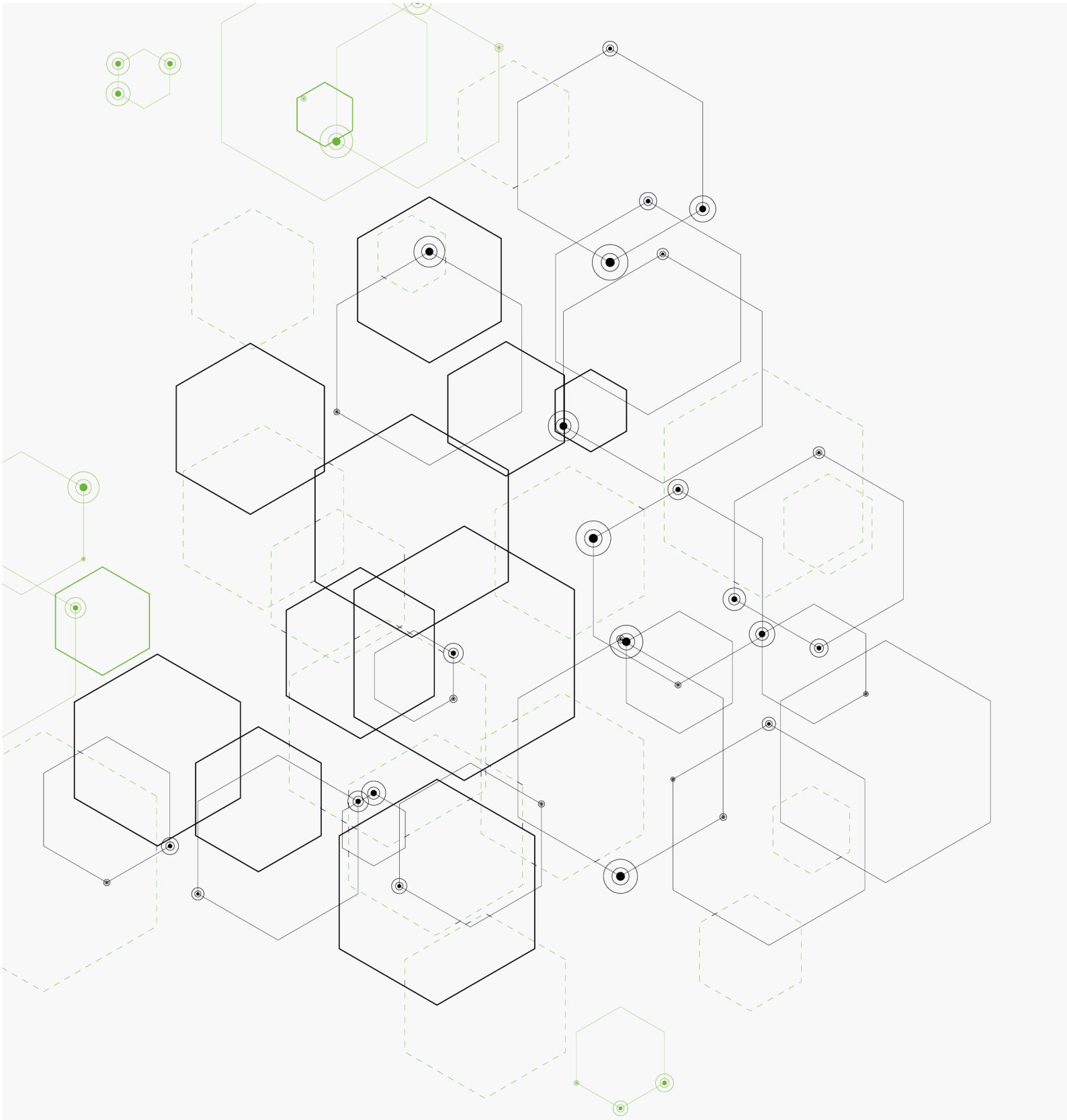
TS: Teste de Sensibilidade das micobactérias aos fármacos utilizados no tratamento de primeira linha da tuberculose.
IOI: Impacto orçamentário incremental obtido pela diferença entre o custo total do cenário alternativo nos anos de estudo e o custo total do cenário de referência.
1: Valor identificado na Tabela SIGTAP para o procedimento 02.02.08.011-0 CULTURA PARA BAAR.
2: Valor identificado na Tabela SIGTAP para o procedimento 02.02.08.003-0 ANTIBIOGRAMA P/ MICOBACTERIAS.
3: Valores informados em proposta apresentada pela empresa BD, fabricante dos testes automatizados.

A análise de impacto orçamentário, considerando os custos da cultura sólida e do teste de sensibilidade realizado em meio sólido pelo Método das Proporções provenientes da literatura (2), revelou um impacto orçamentário incremental de R$ 491.006,39 no primeiro ano da incorporação dos testes automatizados e de R$ 7.014.721,23 no quinto ano (Tabela 3). É relevante destacar a importância desse cenário, dado que nos procedimentos da SIGTAP, considerados no cenário principal, não há descrição do meio de cultura utilizado, além do fato de que a última atualização destes procedimentos na tabela ocorreu em 2014. É possível que os valores identificados na literatura reflitam melhor a realidade do custo da cultura sólida em meio Löwestein-Jensen e do teste de sensibilidade pelo Método das Proporções em meio sólido, por serem provenientes de análise de custos realizada em hospital terciário do SUS, que avaliaram insumos, recursos humanos, equipamentos e infraestrutura.

TABELA 3. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DOS TESTES AUTOMATIZADOS PARA CULTURA LÍQUIDA AUTOMATIZADA DE MICOBACTÉRIAS E TESTE DE SENSIBILIDADE, NOS LABORATÓRIOS CENTRAIS DE SAÚDE PÚBLICA DO BRASIL, NO PERÍODO DE CINCO ANOS, CONSIDERANDO CUSTOS DOS TESTES OBTIDOS NA LITERATURA.

Cenário	Taxa de difusão	Meio sólido				Meio líquido automatizado				Custo total (R$)	IOI (R$)
		Custo teste cultura[1] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[2] (R$)	Nº TS	Custo teste cultura[3] (R$)	Nº testes cultura	Custo TS[3] (R$)	Nº TS		
Referência		16,92	61.430	244,99	5.889	46,00	50.853	337,00	13.567	9.393.458,71	
Alternativo 2											
2020	60%	16,92	45.479	244,99	0	46,00	68.219	337,00	17.736	9.884.465,10	491.006,39
2021	70%		37.521		0		87.548		19.509	11.236.610,82	1.843.152,1
2022	80%		27.515		0		110.060		21.460	12.760.341,03	3.366.882,3
2023	90%		15.133		0		136.200		23.606	14.476.451,18	5.082.992,4
2024	100%		0		0		166.466		25.967	16.408.179,94	7.014.721,2

TS: Teste de Sensibilidade das micobactérias aos fármacos utilizados no tratamento de primeira linha da tuberculose.
IOI: Impacto orçamentário incremental obtido pela diferença entre o custo total do cenário alternativo nos anos de estudo e o custo total do cenário de referência.
1: Valor identificado na literatura (Soares et al, 2020).
2: Valor identificado na literatura (Soares et al., 2020).
3: Valores informados em proposta apresentada pela empresa BD, fabricante dos testes automatizados.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário : Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2011. 1–75 p.
2. Soares VM, de Almeida IN, Vater MC, Alves S, Figueredo LJ de A, Scherer L, et al. Genotype®MTBDRplus and xpert®MTB/RIF in the diagnosis of tuberculosis and resistant tuberculosis: Cost analysis in a tertiary referral hospital. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:1–6.