

Relatório de **recomendação**

Abril/2021

EQUIPAMENTO

Testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha).

2021 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

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 nº 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 nº 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 população¹.

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 Parecer Técnico-científico	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
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 de preço das tecnologias.

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

Figuras

Figura 1. Configuração das fitas GenoType MTBDRplus® (A) e GenoType MTBDRsl® (B).....	17
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.	20
Figura 3. Diagrama de Tornado - análise de sensibilidade determinística. Campinas, SP, 2021.	37

Quadros

Quadro 1. Estratégias de busca nas bases de dados consultadas	18
Quadro 2. Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos no parecer pela ferramenta QUADAS-2	21
Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2	22

Tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.	15
Tabela 2. Parâmetros considerados como pressupostos do modelo. Campinas, SP, 2021.	34
Tabela 3. Custos estimados para os exames diagnósticos. Brasília, DF, 2021.....	34
Tabela 4. Custos estimados com o tratamento da tuberculose. Campinas, SP, 2021.	34
Tabela 5. Custo, custo incremental, efetividade e efetividade incremental das estratégias de diagnóstico. Campinas, SP, 2021.	36
Tabela 6. Custo unitário dos testes atualmente utilizados para a realização do teste de sensibilidade fenotípico, no Brasil	38
Tabela 7. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 1ª linha, por paciente, utilizando o LPA.	39
Tabela 8. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 2ª linha, por paciente, utilizando o LPA.	39
Tabela 9. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 1ª linha, por paciente.	40
Tabela 10. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 2ª linha, por paciente.	40
Tabela 11. População Elegível a utilização de testes de sensibilidade.....	41
Tabela 12. Impacto Orçamentário da incorporação do LPA ao diagnóstico da 1ª linha de tratamento.....	42
Tabela 13. Impacto Orçamentário da incorporação do LPA ao diagnóstico da 2ª linha de tratamento.....	42
Tabela 14. Dispositivos LPA com registro ANVISA vigente.	43
Tabela 15. Dispositivos para detecção do complexo MTB e de resistência.	43
Tabela 16. Dispositivos para detecção do complexo Mycobacterium tuberculosis (MTB) e de resistência.....	45
Tabela 17. Patentes dos dispositivos identificados no horizonte tecnológico.	46

Sumário

Figuras.....	5
Quadros	5
Tabelas.....	5
1. APRESENTAÇÃO	8
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Objetivo do parecer.....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
6. EVIDÊNCIA CLÍNICA	15
População	15
Intervenção	16
Comparador	17
Desfechos	18
Tipos de estudo	18
BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	18
Termos de busca e bases de dados.....	18
Seleção de estudos.....	19
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	20
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS	22
8.1 Limitações gerais das evidências.....	30
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	30
MÉTODOS.....	31
População.....	31
Contexto e local.....	31
Perspectiva da análise.....	31
Alternativas comparadas.....	31
Horizonte temporal	32
Taxa de desconto	32
Desfechos de saúde.....	32
Custos	32
Pressupostos do modelo	33
Método analítico	33
RESULTADOS.....	36
Estimativa de custo e efetividade incrementais	36
Análise de sensibilidade	36
LIMITAÇÕES.....	37
10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	37
Métodos	38

Perspectiva	38
Horizonte temporal	38
Apresentação e Concentração	38
Preço proposto para incorporação	38
Custos de tratamento	39
População	40
RESULTADOS.....	41
LIMITAÇÕES	42
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	49
14. REFERÊNCIAS	49
ANEXO 1.....	55
ANEXO 2 – Modelo analítico – Análise de Custo-Utilidade	71
ANEXO 3 – Modelo analítico – Análise de Custo-Utilidade – Incluindo bedaquilina.....	72
ANEXO 4 – Glossário das siglas utilizadas no modelo	73
ANEXO 5 – Estimativas dos custos do tratamento – Parte 1.....	75
ANEXO 5 – Estimativas dos custos do tratamento – Parte 2.....	78

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à avaliação da demanda submetida pela Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em relação à incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse relatório foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica, bem como o impacto da utilização dos testes em desfechos como a rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha para tratamento de tuberculose multirresistente e extensivamente resistente; aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial; melhora no tempo de início do tratamento e diminuição da transmissibilidade da doença para apoiar a estruturação, qualificação e a gestão da rede nacional de laboratórios para vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos e estimular a reorganização do processo de trabalho das equipes de atenção básica com foco em medidas de prevenção e controle de infecção, promovendo acesso, diagnóstico, tratamento, adesão e conclusão de terapia. Também foram realizadas avaliações econômicas a fim de verificar a viabilidade de incorporação do teste no SUS.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Equipamento: Testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha).

Demandante: Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

Introdução: Os testes de sonda em linha (LPA) são ensaios qualitativos que utilizam membranas de nitrocelulose com sondas de regiões parciais de genes de resistência. O GenoType MTBDRplus®, a partir de amostras de escarro positivo ou de culturas positivas, identifica o complexo *M. tuberculosis* e as principais mutações que conferem resistência à rifampicina e isoniazida a partir de sondas das regiões parciais de resistência de determinados genes. O GenoType MTBDRsl® possibilita a identificação de resistência também aos medicamentos injetáveis e de segunda linha, por meio de sondas de genes de resistência conhecidos. A população alvo desse abarca indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose, independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença.

Pergunta: Qual a acurácia dos testes índice de sonda em linha GenoType® MTBDRplus e GenoType® MTBDRsl para o diagnóstico do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e detecção de resistência a drogas de primeira linha, rifampicina e isoniazida, e de segunda linha, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, em relação aos testes de referência fenotípicos?

Evidências clínicas: Foram recuperados 672 documentos e, ao final, foram incluídos 38 estudos para a elaboração do parecer, abrangendo três revisões sistemáticas com metanálise e 35 estudos observacionais. Para a detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* o teste índice GenoType MTBDRplus® em relação aos testes fenotípicos padrão apresentou sensibilidade e especificidade de 94,8% (IC 95% 87,8–97,9%) e 95,7% (IC 95% 85–98,9%), respectivamente, incluindo casos novos e pacientes em tratamento. Em análise de subgrupos identificou-se maior sensibilidade em amostras de pacientes com baciloscopia positiva em relação aos que apresentaram resultado negativo (94,4% vs. 85%). A acurácia diagnóstica dos testes índice (GenoType MTBDRplus® V1 e V2) estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,95, com curto intervalo de confiança, com sensibilidade e especificidade de 96,7% (IC 95% 95,6–97,5%) e 98,8% (IC 95% 98,2–99,2%) em relação aos testes fenotípicos padrão, respectivamente. A acurácia diagnóstica para detecção de resistência a isoniazida dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,9, com intervalo de confiança mais amplo, observando-se a existência de heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação à sensibilidade. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 78% (IC 95% 76–80) e 98% (IC 95% 96–99). Em outras metanálise esses resultados sumários foram de 90,2% (IC 95% 88,2–91,9%) e 99,2% (IC 95% 98,7–99,5%), respectivamente. Para a detecção de resistência a fluoroquinolonas pelo teste índice GenoType MTBDRsl® (ofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina) os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram de 85,6% (IC 95% 79,2–90,4%) e 98,5% (IC 95% 95,7–99,5%) (19 estudos, n=2.223), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType MTBDRsl® V1 os resultados sumários de sensibilidade de 76,5% (IC 95% 63,3–86,0%) e especificidade foram de 99,1% (IC 95% 97,3–99,7%) (16 estudos; 1.921 participantes, 575 (29,9%) casos confirmados de resistência a aminoglicosídeos), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType® MTBDRsl V2 em relação a teste fenotípico padrão (n=459) em amostras colhidas diretamente de pacientes e isolados em cultura, os resultados foram, para os isolados em cultura, sensibilidade e especificidade de 86% (IC 95% 80–91%) e 90% (IC 95% 81–96%), respectivamente e para as amostras de pacientes de 89% (IC 95% 72–98%) e 90% (IC 95% 84–95%) em amostras com baciloscopia positiva e 80% (IC 95% 28–99%) e 100% (IC 95% 40–100%) em amostras com baciloscopia negativa, respectivamente. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente e os tempos até o início de tratamentos de primeira e segunda linhas foram sistematicamente menores com diferença estatisticamente significativa quando se utilizaram os testes de sonda em linha em relação aos testes fenotípicos padrão, incluindo teste automatizado em cultura líquida.

Avaliação econômica: Foi realizada por meio da análise de custo-utilidade, empregando como modelo analítico a árvore de decisão. Foram comparadas as estratégias de detecção da tuberculose multirresistente (TB-MDR) e extensivamente

resistente (TB-XDR) por meio do teste de sondas em linha, LPA de primeira linha e de segunda linha, respectivamente ao padrão de referência, teste fenotípico de sensibilidade em meio líquido. Foram considerados os pacientes com tuberculose detectada por meio dos seguintes métodos: 1. teste rápido molecular (XPRT-MTB-Rif), independente do resultado da resistência à rifampicina; 2. pesquisa de BAAR positiva e 3. isolado de cultura. Os testes genotípicos foram considerados para incorporação nos laboratórios centrais de referência, numa perspectiva da análise do Sistema Único de Saúde, em horizonte temporal de cinco anos, sem aplicação de taxa de desconto. Para a efetividade, foram considerados os seguintes parâmetros: as incidências de resistência às drogas, os desfechos favoráveis (cura/tratamento completo) e desfavoráveis (óbito, falha terapêutica com troca de esquema ou abandono), a sensibilidade do LPA e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ/QALY). Foram considerados os custos diretos para o diagnóstico com a aquisição dos testes e o custo com os medicamentos para o tratamento da tuberculose. Os testes LPA se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos testes fenotípicos, sendo a razão de custo-efetividade incremental de -R\$ 1.750,37/QALY. A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de pacientes com TB-MDR e o custo com o LPA de primeira linha foram os parâmetros que mais influenciaram o modelo. O modelo utilizou valores de utilidade desenvolvidos em outro país e não foi capaz de prever estes valores para os pacientes que evoluem de forma desfavorável, o que pode ser uma limitação do estudo. Adicionalmente, os custos estimados não incluíram recursos humanos, insumos, equipamentos, complicações da doença e eventos adversos relacionados aos esquemas terapêuticos.

Análise de impacto orçamentário: No cenário desenvolvido, e dado que o cálculo do custo do teste LPA proporciona uma redução nos gastos públicos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose, a análise do impacto orçamentário demonstra a viabilidade financeira decorrente da incorporação da nova tecnologia.

No primeiro ano de análise, para teste de sensibilidade aos fármacos da 1ª linha de tratamento a redução no valor dispendido atinge R\$ 4.192.794; já para a 2ª linha de tratamento esse valor, no primeiro ano de incorporação, chega a R\$ 5.641.311.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificados os registros das tecnologias em análise no banco de dados da Anvisa, além dos registros de outros 8 testes para detecção de resistência a antibacterianos de 1ª e 2ª linhas utilizados no tratamento de tuberculose. Identificaram-se quatro ensaios clínicos em andamento com outros equipamentos na base ClinicalTrials e sete patentes depositadas nos âmbitos nacional e internacional.

Considerações finais: Com base na evidência disponível a adoção dos testes de sonda em linha carrega o potencial de trazer maior eficiência à detecção de resistência aos principais antibióticos utilizados no tratamento da doença, agilizando assim o tratamento e favorecendo a instituição de regimes mais curtos de tratamento. Além disso, ressalta-se que não se detecta resistência a isoniazida pelo teste Xpert MTB/RIF®, já incorporado ao SUS, e que esse fármaco compõe os regimes de tratamento mais curtos preconizados para o tratamento das formas resistentes da doença. Dessa forma a utilização dos testes de sonda em linha poderia agilizar o início do tratamento em casos de multirresistência a drogas. Os testes de sonda em linha aqui avaliados apresentaram boa acurácia para o diagnóstico do complexo Mycobacterium tuberculosis. Para a detecção de resistência a rifampicina e fluoroquinolonas observou-se alta acurácia diagnóstica e homogeneidade entre os resultados dos estudos avaliados. Para a detecção de resistência a isoniazida e aminoglicosídeos observou-se alta especificidade. A análise de custo-utilidade evidenciou que a utilização da LPAFL e LPASL, possui menor custo com maior efetividade. Estes dados são reforçados pela possibilidade de diminuir o tempo entre a coleta do exame e o diagnóstico e implementação do tratamento, possibilitando o ajuste adequado da terapia medicamentosa. O cálculo do custo do teste LPA proporciona uma redução nos gastos públicos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose.

Recomendação inicial da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do Complexo Mycobacterium tuberculosis (MTB), bem como mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (2ª linha). Os membros da Conitec consideraram que os testes estão relacionados à uma boa acurácia terapêutica em relação ao teste fenotípico já utilizado no Sistema Único de Saúde, são mais custo-efetivos e relacionados a uma economia orçamentária.

4. INTRODUÇÃO

O Brasil está entre os 30 países de alta carga para TB e TB-HIV considerados prioritários pela OMS para o controle da doença no mundo. Em 2015, o percentual de detecção da tuberculose no país, segundo a OMS, foi de 87,0%⁽¹⁾. Nos últimos 10 anos, foram diagnosticados, em média, 71 mil casos novos da doença. Em 2017, o número de casos notificados foi de 72.770 e os coeficientes de incidência variaram de 10,0 a 74,7 casos por 100 mil habitantes entre as Unidades Federadas (UF). No ano de 2016, foram notificados 4.483 óbitos por TB, o que corresponde ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes. O percentual de sucesso de tratamento reportado para os casos novos com confirmação laboratorial foi de 74,6%, em 2016, com 10,8% de abandono de tratamento, e 4,1% dos registros com informação ignorada quanto ao desfecho. Dos casos de TB notificados em 2017, 77,8% foram testados para HIV, apresentando 9,5% de coinfeção⁽²⁾.

A tuberculose pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é essa forma, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A busca ativa de sintomático respiratório (SR) é uma importante estratégia para o controle da TB, uma vez que permite a detecção precoce das formas pulmonares. No entanto o diagnóstico de TB é mais amplo do que a busca ativa e deve considerar os vários aspectos⁽²⁾.

O diagnóstico envolve principalmente a avaliação clínica de casos suspeitos e diagnóstico bacteriológico utilizado para identificar a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo e em sintomáticos respiratórios identificados através da busca ativa. O diagnóstico bacteriológico pode ser conduzido por exame microscópico direto (baciloscopia direta, principalmente pelo método de Ziehl-Nielsen) ou por teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), que, atualmente, está indicado, prioritariamente, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Em crianças, a sensibilidade da baciloscopia é bastante diminuída pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade. A baciloscopia de escarro é indicada nas seguintes condições: no sintomático respiratório, durante estratégia de busca ativa; em caso de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse e para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial⁽²⁾.

Em alguns municípios brasileiros, o teste rápido molecular para TB (TRM-TB, GeneXpert®) encontra-se disponível na rede pública de saúde e deve ser utilizado de acordo com algoritmos estabelecidos. O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O teste apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma

amostra de escarro. A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95%⁽²⁾.

Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TS) são: o método das proporções que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação; e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 e 13 dias; e sensíveis em 13 dias. Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de TB MDR são testados fármacos de segunda linha. O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para caracterizar se é um caso de TB ou outra micobactéria. O meio líquido é utilizado nos métodos automatizados disponíveis no Brasil, entre eles MGIT[®], no qual o tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo⁽²⁾.

Nos últimos anos, novos testes moleculares diagnósticos baseados na técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) foram desenvolvidos, o que tem representado um avanço na detecção de doenças infecciosas. Para o diagnóstico da TB, a OMS recomenda as seguintes tecnologias: testes de sonda em linha (Genotype[®]); AccuProbe Mycobacterium tuberculosis *Complex culture identification test*[®] (Gen-Probe[®]) e INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2^{®(2)}.

A resistência aos antimicrobianos, em um contexto mais amplo, é um dos maiores desafios para a saúde em todo o mundo. A rede laboratorial possui um papel fundamental no controle da disseminação dos microrganismos ao detectar de forma oportuna, os surtos de cepas resistentes. Em 2017, estima-se que 558.000 pessoas desenvolveram tuberculose (TB) resistente à rifampicina (RR) em todo o mundo, e dessas, 82% tinham TB multidrogarresistente (multirresistente a drogas) (TB MDR), cuja resistência se dá, pelo menos, a rifampicina e/ou isoniazida, os principais medicamentos de primeira linha utilizados do tratamento da TB⁽³⁾. No Brasil, em 2018, dos 75.717 casos novos detectados, 970 eram TB drogarresistente (DR). A cura desses pacientes é um grande problema a ser enfrentado, em 2016 estimou-se que dos casos TB DR detectados, apenas 59% informaram cura⁽⁴⁾. A fim de prevenir e controlar a resistência aos antimicrobianos, o Brasil lançou, em 2018, o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022⁽⁵⁾. Dentre os objetivos do plano, destacam-se os seguintes, de relevância para a elaboração desse parecer:

- Construir e estabelecer o sistema nacional de vigilância e monitoramento integrado da resistência aos antimicrobianos.
- Promover o acesso aos antimicrobianos, vacinas e testes diagnósticos no âmbito da saúde humana.

Para atingimento de tais objetivos, as atividades propostas no referido plano tratam, respectivamente, de apoiar a estruturação, qualificação e a gestão da rede nacional de laboratórios para vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos e estimular a reorganização do processo de trabalho das equipes de atenção básica com foco em medidas de prevenção e controle de infecção, promovendo acesso, diagnóstico, tratamento, adesão e conclusão de terapia.

Em consonância com esses objetivos, faz-se necessárias ações urgentes para aprimorar a cobertura e a qualidade do diagnóstico da TB. O diagnóstico da TB resistente deve ser rápido, idealmente com menos de 30 dias, para possibilitar o tratamento adequado dos pacientes. Os testes moleculares, como o teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB) e o ensaio de sonda em linha (LPA), foram desenvolvidos para detectar, de forma rápida, as mutações genéticas que conferem resistência aos antibióticos nos bacilos do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)⁽⁴⁾⁽⁶⁾. O LPA possibilita o diagnóstico da tuberculose multidrogarresistente em até 3 dias, exame que pelo método fenotípico tradicional poderia levar meses.

O LPA para fármacos de 1ª linha foi recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008, já a recomendação do ensaio para fármacos de 2ª linha ocorreu em 2016. Porém, os métodos fenotípicos baseados em cultura continuam sendo o padrão de referência para testes de suscetibilidade a medicamentos ⁽⁴⁾⁽⁶⁾.

As evidências de um trabalho realizado na rotina de São Paulo (SP) mostraram que o LPA possui a principal vantagem de redução no tempo para o diagnóstico da TB drogarresistente e a facilidade de sua execução, desde que o laboratório possua infraestrutura adequada para realização de técnicas moleculares (BRANDÃO et al. 2019).

Além disso, devido a sua acurácia na detecção de resistência, pode se tornar uma boa alternativa aos testes convencionais de sensibilidade, pois necessita de um menor nível de biossegurança em relação à cultura, uma vez que requer menos manipulação de culturas vivas ⁽⁷⁾.

Kipiani e colaboradores (2014)⁽⁸⁾ investigaram o tempo para início do tratamento, conversão da cultura e controle da infecção em pacientes cujo diagnóstico foi realizado por meio do LPA, em comparação ao período antes da implementação do teste em um hospital de Tbilisi, Geórgia. Eles identificaram que os pacientes com o diagnóstico realizado pós-implementação do LPA iniciaram o tratamento mais rapidamente que os pacientes diagnosticados no período anterior (18,2 contra 83,9 dias, $p < 0,01$).

Supõem-se, portanto, que a incorporação dos testes comerciais de LPA para fármacos de 1ª linha e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS) poderia contribuir para que os seguintes benefícios aos cuidados/serviços de saúde sejam atingidos: maior rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha; aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial; diminuição no tempo de início do tratamento e da transmissibilidade da doença; melhor adequação do tratamento da TB drogarresistente, seguindo o resultado do teste de sensibilidade; diminuição de tratamentos empíricos com maior cura; instituição dos tratamentos em momento oportuno e de duração mais curta, recomendados somente quando se conhece o resultado do TS de segunda linha rapidamente evidenciando sensibilidade às quinolonas em menos de 30 dias; diminuição da necessidade de teste de sensibilidade fenotípico (proporções e meio líquido), realizando-os somente em situações excepcionais, gerando economicidade, principalmente em locais que utilizam o meio líquido para realização de TS e alinhamento do Brasil com as recomendações da OMS e potencial contribuição para o alcance da meta de eliminação da TB como problema de saúde pública no Brasil e com o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022.

Cabe destacar que, mesmo o LPA detectando as mutações mais frequentes nos genes, algumas mutações não são contempladas pelo teste e a cultura com teste de sensibilidade fenotípico poderão ser necessários para obtenção do diagnóstico completo. A resistência adquirida ocorre durante o tratamento em que a infecção inicial ocorreu por um bacilo sensível e um tratamento inadequado leva à seleção de bacilos mutantes resistentes. Já a resistência primária resulta da infecção por bacilos resistentes em pessoas nunca tratadas para a TB⁽²⁾.

A TB DR é, mundialmente, considerada uma crise para a saúde pública. A OMS estima que, em 2017, 558.000 pessoas desenvolveram TB RR. A rifampicina é droga mais efetiva entre os medicamentos do tratamento de primeira linha para a tuberculose⁽³⁾. Entre as pessoas com TB RR, 82% apresentam TB MDR, isto é, apresentam também resistência a isoniazida, que é o segundo mais importante fármaco para o tratamento da tuberculose⁽²⁾⁽³⁾.

A TB DR ocorre pela combinação de diversos fatores, sendo que o principal contribuinte para a determinação da doença é o tratamento inadequado de pessoas com TB sensível aos medicamentos, que promove a transmissão de cepas bacterianas resistentes.

Em 2015, a OMS publicou as listas de países prioritários para TB sensível, TB MDR e coinfeção TB/Vírus da imunodeficiência humana (HIV), considerando as altas cargas da doença e a sua incidência. O Brasil não se encontra na lista de TB MDR da OMS, porém está presente nas outras duas listas, a de TB sensível e de TB/HIV⁽³⁾.

A padronização do tratamento, exclusivamente fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é considerada uma importante estratégia de uso racional dos medicamentos (URM), um dos principais motivos para a baixa resistência, uma vez que o uso inadequado dos medicamentos para o tratamento da TB está diretamente relacionado à seleção de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*⁽²⁾. Apesar disso, 1.226 casos de TB DR iniciaram o tratamento no Brasil em 2019⁽⁹⁾.

A cobertura e a qualidade do diagnóstico, do cuidado e do tratamento da TB DR são desafios que precisam ser enfrentados urgentemente. Contudo, superar as lacunas relacionadas ao diagnóstico e tratamento implica em aumentar a cobertura de testes de sensibilidade (TS) entre as pessoas diagnosticadas com TB, aumentar o número de casos confirmados laboratorialmente, investir em modelos de cuidado que facilitem o acesso e a continuidade do tratamento, além de incorporar novos métodos de diagnóstico e tratamento⁽³⁾.

4.1 Objetivo do parecer

Esse parecer tem por objetivo apresentar de forma estruturada as evidências científicas a respeito da acurácia diagnóstica dos testes comerciais de sonda em linha em relação ao teste de referência para a detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha), bem como o impacto da utilização desses testes em desfechos como a rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha para tratamento de tuberculose multirresistente e extensivamente resistente; aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial; melhora no tempo de início do tratamento, diminuição da transmissibilidade da doença, entre outros clínicos de interesse.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Os testes comerciais de sondas em linha – *line probe assay* (LPA) são utilizados para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), bem como das mutações em regiões determinantes de resistência à rifampicina e isoniazida (LPAFL) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (LPASL). Os testes serão incorporados ao Sistema Único de Saúde, na rotina atual dos serviços de saúde dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e na Rede Nacional de Laboratórios de Micobactérias, com a finalidade de reduzir o tempo para detecção dos casos de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linhas, otimizar o tratamento dos pacientes com resistência detectada, uma vez que diminui os tratamentos empíricos, reduzir o tempo até o início do tratamento e possibilitar a utilização de tratamentos encurtados para os pacientes com TB RR/MDR (1). Realizamos a análise de custo-utilidade (ACU) dos testes comerciais de sondas em linha – LPA, comparados aos testes fenotípicos (TF) em meio líquido, que já são utilizados pelos laboratórios de referência.

6. EVIDÊNCIA CLÍNICA

Qual a acurácia dos testes índice de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl para o diagnóstico do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e detecção de resistência a drogas de primeira linha, rifampicina e isoniazida, e de segunda linha, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, em relação aos testes de referência fenotípicos?

Tabela 1. Elementos da pergunta PIRO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

População	Para os testes de detecção de resistência a drogas de primeira linha: amostras provenientes de indivíduos com MTB detectado pelo TRM-TB, independente do resultado da rifampicina, ou baciloscopia positiva ou isolado de cultura de MTB ou para os testes de detecção a resistência a drogas de segunda linha: pacientes em TB RR/MDR confirmados laboratorialmente.
Testes índice	Testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl
Teste referência	Testes fenotípicos de referência (cultura líquida ou sólida).
Desfechos (Outcomes)	Acurácia diagnóstica; rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha; aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial; melhora no tempo de início do tratamento e diminuição da transmissibilidade da doença.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas; metanálise; estudos controlados randomizados; estudos observacionais e estudos transversais.

População

A população alvo desse parecer abarca indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou

segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença. A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK). O *M. tuberculosis* é fino, ligeiramente curvo e mede de 0,5 a 3 µm. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, que elimina bacilos no ambiente (caso fonte), a outra pessoa, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. O termo “bacilífero” refere-se a pessoas com TB pulmonar ou laríngea que tem baciloscopia positiva no escarro. Esses casos têm maior capacidade de transmissão, entretanto pessoas com outros exames bacteriológicos como cultura e/ou teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB) positivos também podem transmitir. A TB acomete, prioritariamente, o pulmão que também é a porta de entrada da maioria dos casos. Os pacientes com exame bacteriológico de escarro positivo sustentam a cadeia de transmissão da doença. Estima-se que uma pessoa com baciloscopia positiva infecte de 10 a 15 pessoas em média, em uma comunidade, durante um ano. Entre pessoas que têm contatos duradouros com pacientes com TB pulmonar, aqueles com BAAR positivo no escarro são os que mais transmitem a doença. Em geral, eles têm a forma TB pulmonar cavitária ou, mais raramente, a TB laríngea. Aqueles com baciloscopia de escarro negativa, mesmo com TRM-TB ou cultura positivos no escarro, têm infectividade menor. Pessoas com cultura de escarro negativa e as com TB extrapulmonar exclusivamente são desprovidas de infectividade. Pacientes com TB pulmonar e infecção pelo HIV, na dependência de maior comprometimento da imunidade, podem ter menos frequentemente acometimento pulmonar e apresentação cavitária da doença e, assim, também menor infectividade. O risco de adoecimento, isto é, a progressão para a TB ativa após infecção, depende de fatores endógenos, em especial da integridade do sistema imune. Em saúde pública, a importância de um fator de risco reside na sua associação com a ocorrência da doença e na prevalência desse fator na população avaliada. O maior risco de adoecimento para a TB descrito é a infecção pelo HIV. Dentre outros fatores conhecidos, destacam-se o tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de TB ativa (maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após exposição), a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos e a presença de determinadas condições clínicas (doenças e/ou tratamentos imunossupressores). No Brasil, assim como em outros países que possuem condições de vida semelhantes, alguns grupos populacionais têm maior vulnerabilidade para a TB tais como pessoas vivendo em situação de rua; vivendo com o HIV; privadas de liberdade e indígenas.

Intervenção

O LPA é um teste baseado em fitas de ácido desoxirribonucleico (DNA) que determinam o perfil de resistência das cepas do MTB aos fármacos de 1ª linha (GenoType MTBDRplus®) e aos fármacos de 2ª linha (GenoType MTBDRsl®), por meio de um padrão de ligação dos produtos de amplificação do DNA dos bacilos com sondas relacionadas às mutações mais comuns que conferem resistência aos fármacos⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Primeiramente é necessário realizar a extração do DNA do bacilo da TB, a partir de amostra clínica ou de isolado de cultura, depois à amplificação dos segmentos de DNA por meio de uma reação em cadeia da polimerase (PCR), com intuito de gerar milhares de cópias dessa sequência, e realizar a hibridização por complementariedade com as sondas do teste, que estão fixadas em uma membrana. A leitura do teste é realizada por meio da detecção colorimétrica dessa hibridização⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Cada banda observada correspondente a uma sonda do tipo selvagem ou do genótipo de resistência, podendo ser usada para determinar o perfil de susceptibilidade da amostra analisada. O ensaio pode ser realizado e finalizado em um único dia⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Para detecção de resistência aos fármacos de 1ª linha, o teste busca mutações específicas nos genes determinantes de resistência à rifampicina (*rpoB*) e isoniazida (*katG* e *inhA*). Para detecção de resistência aos fármacos de 2ª linha, o teste busca mutações específicas nos genes determinantes de resistência às fluoroquinolonas (*gyrA* e *gyrB*) e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (*eis* e *rrs*). Ambos possuem dois controles internos, o do conjugado e o de amplificação e o marcador de cor⁽¹¹⁾.

O controle do conjugado (CC) deve sempre resultar positivo, pois indica a eficiência do teste. Já o controle de amplificação (CA) é a base para interpretação das sondas da cepa selvagem (WT) e da cepa que possui mutação (MUT)⁽¹¹⁾.

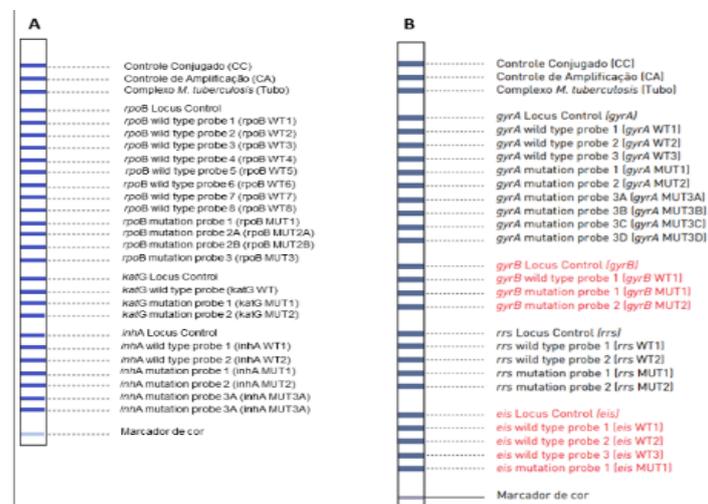


Figura 1. Configuração das fitas GenoType MTBDRplus® (A) e GenoType MTBDRsl® (B).

Comparador

Os métodos diagnósticos de referência disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos são: o método das proporções que utiliza meio sólido e o método automatizado que utiliza o meio líquido, entre eles MGIT®.

Desfechos

O melhor cenário para a avaliação de testes diagnósticos é por meio de estudo controlado, prospectivo, randomizado em que se demonstre benefícios em termos de morbidade e mortalidade pela adoção de um teste índice em relação ao padrão de referência. Entretanto, na maioria dos estudos disponíveis avaliam-se desfechos substitutos como a acurácia diagnóstica e tempo entre o diagnóstico e início do tratamento.

O principal desfecho avaliado nesse parecer foi a acurácia diagnóstica expressa na maioria das vezes pela sensibilidade e especificidade dos testes comparados. Outros desfechos avaliados foram os tempos para a estimativa dos resultados dos testes, tempo entre a coleta de amostras e o início do tratamento e taxa de sucesso do tratamento.

Tipos de estudo

Os estudos incluídos nesse parecer foram do tipo revisão sistemática e metanálise de estudos transversais e observacionais e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) que correspondem à melhor evidência disponível sobre o tema atualmente. Não foram recuperados estudos clínicos controlados randomizados.

BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Termos de busca e bases de dados

De acordo com a pergunta de pesquisa elaborada foram conduzidas buscas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), *Cochrane Library* e LILACS. Para a construção das estratégias de busca foram utilizados termos provenientes dos tesouros Mesh (localização de termos para a busca na base Medline), Emtree® (Embase®) e DeCS (LILACS), além de termos livres provenientes de estudos indexados sobre o tema. Não houve restrição em relação ao período em que se realizaram as buscas em 15/06/2020. Foram incluídos somente documentos em português, inglês ou espanhol. As bases de dados utilizadas, as estratégias de busca detalhadas e o número de documentos recuperados estão apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Estratégias de busca nas bases de dados consultadas

Base de dados	Estratégia de busca	Número de documentos recuperados.
Estratégia de busca Pubmed	((("Tuberculosis"[Mesh]) OR "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh]) OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) OR "Mycobacterium tuberculosis"[Mesh] or "Mycobacterium tuberculosis" or Tuberculo* or "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis" or MDR-TB or XDR-TB or "Multidrug Resistant Tuberculosis" or "Extensively Drug Resistant Tuberculosis" or tuberculous or "MDR tuberculosis" or "multiple drug resistant tuberculosis" or "drug-resistant tuberculosis") and ("line probe assay" or "GenoType MTBDR" or "GenoType MTBDR assay" or "GenoType MTBDRplus" or "GenoType MTBDRs!" or "MTBDRs " or "hain life science" or "second-line line probe assays" or "SL-LPA" or "Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh]) and ("phenotypic drug susceptibility testing" or "DST")	212 resultados em 15/06/2020
Estratégia de busca Embase	('tuberculosis'/exp OR 'extensively drug resistant tuberculosis'/exp OR 'drug resistant tuberculosis'/exp OR 'multidrug resistant tuberculosis'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis'/exp) and ('line probe assay'/exp OR 'genotype mtbdrplus'/exp OR 'genotype mtbdrplus assay'/exp OR 'drug susceptibility testing'/exp OR 'molecular drug susceptibility testing')	194 resultados em 15/06/2020

Cochrane	"tuberculosis" and "diagnostic"	Filtro: título, resumo e palavras-chave. 155 resultados em 15/06/2020.
LILACS	(Tuberculosis or Tuberculose or (Tuberculosis, Multidrug-Resistant) or (Tuberculosis Resistente a Múltiplos Medicamentos) or (Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos) or (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis) or (Tuberculosis Extensivamente Resistente a Drogas) or (Tuberculose Extensivamente Resistente a Medicamentos)) and ((Molecular Diagnostic Techniques) or (Técnicas de Diagnóstico Molecular) or (Técnicas de Diagnóstico Molecular) or (line probe assay) or (ensaio de sonda em linha) or (teste de sonda em linha))	111 resultados em 15/06/2020 – busca em título, resumo, assunto

Seleção de estudos

Critérios de inclusão: Foram considerados elegíveis para inclusão nesse parecer estudos que se enquadrassem nas especificações descritas na estratégia PIRO.

Critérios de exclusão: Foram excluídos estudos de caso controle e relatos de casos e estudos em outra língua que não português, espanhol e inglês.

Foram recuperados 672 documentos nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 42 duplicatas, permaneceram 630 publicações para a seleção por título e resumo. Posteriormente, com a aplicação dos critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 137 publicações para leitura completa. Ao final, foram incluídos 38 estudos completos, abrangendo 3 revisões sistemáticas com metanálise e 35 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 2**).

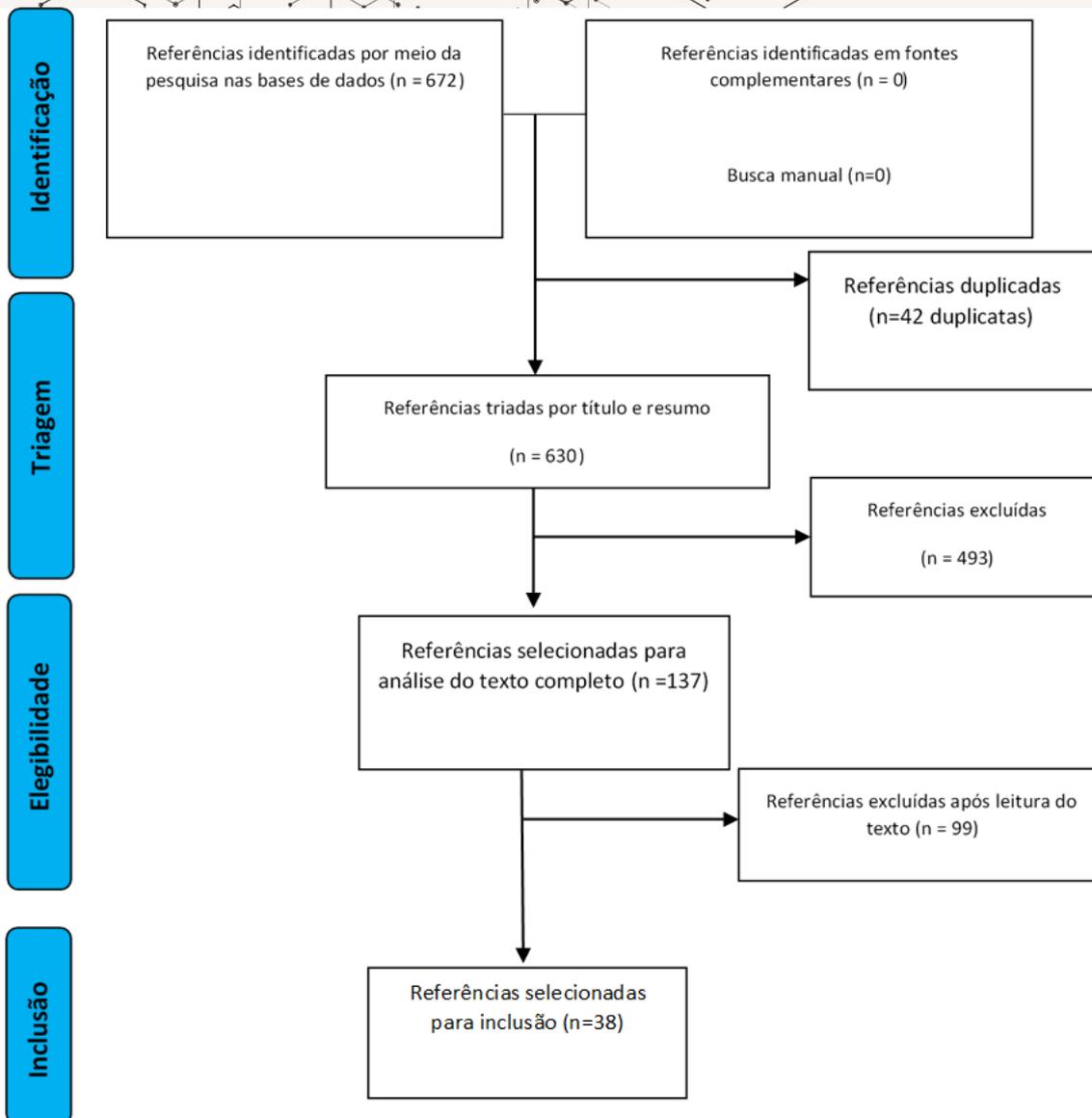


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas de forma detalhada no **Anexo 1**.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A ferramenta QUADAS-2² foi utilizada para avaliar o risco de viés e aplicabilidade de cada um dos estudos em que se avaliou a acurácia diagnóstica ou outros desfechos dos testes em avaliação nesse parecer e os resultados desagregados foram apresentados na Quadro 2 abaixo. Os resultados também foram descritos de forma agregada para os diferentes alvos dos testes em análise (detecção de tuberculose, de resistência a rifampicina, isoniazida,

² Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-536. doi:10.7326/0003-4819-155-8-2011110180-00009

fluoroquinolonas, aminoglicosídeos). A ferramenta AMSTAR-2³ foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas e confiabilidade dos resultados sumários das metanálise (**Quadro 3**).

Quadro 2. Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos no parecer pela ferramenta QUADAS-2

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade (preocupação)		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Naidoo <i>et al.</i> , 2014.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Shi <i>et al.</i> , 2020.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Moore <i>et al.</i> , 2018.	ALTO	ALTO	INCERTO	ALTO	INCERTA	INCERTA	INCERTA
Eliseev <i>et al.</i> , 2016.	ALTO	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTA	INCERTA	INCERTA
Hanrahan <i>et al.</i> , 2012.	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	INCERTA
Liu <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lee <i>et al.</i> , 2015.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Tagliani <i>et al.</i> , 2015.	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Siddiqui <i>et al.</i> , 2019.	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXA	BAIXA
Ahmed <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Maurya <i>et al.</i> , 2013.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lu <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Jian <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Gardee <i>et al.</i> , 2017.	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Omer <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Karimi <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Sharma <i>et al.</i> , 2014.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lee <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Zeng <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Brossier <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Buyankhishig <i>et al.</i> , 2012.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Havumaki <i>et al.</i> , 2017.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Ninan <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO PARA AMBOS	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Aricha <i>et al.</i> , 2019.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Maningi <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Sethi <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Singh <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Kotwal <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	INCERTA	BAIXA	BAIXA
Chandak <i>et al.</i> , 2019.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTA	BAIXA	BAIXA
Tekin <i>et al.</i> , 2017. Turquia.	ALTO	ALTO PARA AMBOS	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Tan <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Brandão <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Vos <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Hillemann <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Haasis <i>et al.</i> , 2018.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA

³ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2

Revisão sistemática	PONTUAÇÃO AMSTAR-2 (1 ponto para sim)	CONFIANÇA NOS RESULTADOS
Nathavitharana <i>et al.</i> , 2016. Estados Unidos, Suíça, Reino Unido e Canadá	13/16	Moderada – mais de uma falha não crítica
Sun <i>et al.</i> , 2019. China.	10/16	Baixa – uma falha crítica
Theron <i>et al.</i> , 2016. África do Sul, Reino Unido.	14/16	Alta

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados foram apresentados na forma de síntese descritiva dos estudos recuperados e desagregados pelo alvo dos testes índices em análise, se detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha). Para cada um dos alvos, os diferentes desfechos investigados, quando houver, foram também avaliados separadamente.

Detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) pelo teste índice

Desfecho: acurácia diagnóstica em relação a teste referência fenotípico ou outro teste molecular

Foram incluídos dois estudos incluindo uma revisão sistemática publicada em 2017 e um estudo observacional, a revisão sistemática, de qualidade moderada, sem falhas metodológicas críticas, foi conduzida por uma parceria entre pesquisadores dos Estados Unidos, Suíça, Canadá e Reino Unido. Foram metanalisados seis estudos, todos transversais, dos quais cinco se referiam à detecção de MTB pelo teste índice Hain Genotype® MTBDRplus V1 em comparação ao teste automatizado em cultura líquida (BACTEC® MGIT 960) e um à detecção de MTB pelo teste índice Hain Genotype® MTBDRplus V2 em comparação ao mesmo teste referência. Os estudos compreenderam um total 3.451 amostras de pacientes não tratados ou em tratamento incluindo 1.277 (37%) colhidas diretamente dos indivíduos e analisadas pelos testes de sonda em linha. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 85% (IC 95% 70–93,3%) e 98% (IC 95% 96,2–99%) independentemente do resultado prévio da baciloscopia. Em análise *post hoc* incluindo também amostras de pacientes em tratamento (21 estudos ao total) se obtiveram resultados sumários maiores para sensibilidade e especificidade, os quais foram, respectivamente, de 94,8% (IC 95% 87,8–97,9%) e 95,7% (IC 95% 85–98,9%). Em relação à estimativa sumária de sensibilidade observou-se moderada heterogeneidade, para a qual as explicações plausíveis parecem associá-la à alta proporção de amostras com baciloscopia negativa avaliadas nos estudos incluídos e com um peso menor a manipulação e processamento de amostras de forma não protocolar em um dos estudos. As estimativas sumárias de especificidade foram consideradas homogêneas. A metanálise de subgrupo de dados provenientes de estudos em que se avaliou apenas amostras com baciloscopia positiva revelou sensibilidade maior de 94,4% (IC 95% 89,4–99,4%). A acurácia diagnóstica dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva

ROC sumária (6 estudos) foi de cerca de 0,85, com amplo intervalo de confiança. Identificou-se baixa preocupação em relação à aplicabilidade dos estudos em todos os domínios da ferramenta QUADAS-2.

Detecção de resistência a rifampicina pelo teste índice

Desfecho: acurácia diagnóstica em relação a teste referência fenotípico ou outro teste molecular

Foram incluídos para análise 24 estudos dos quais duas revisões sistemáticas com metanálise e 22 estudos observacionais em que se avaliou a acurácia dos testes índice Genotype® MTBDRplus V1 e V2 para a detecção de resistência a rifampicina em relação a testes de referência fenotípicos. No que se refere à primeira metanálise foram incluídos 74 estudos que compreendiam 91 conjuntos de dados em um total de 21.225 amostras, dentre as quais 6.789 (32%) apresentaram resistência confirmada a rifampicina. Para todas as amostras o resultado sumário para sensibilidade dos testes índice foi de 96,7% (IC 95% 95,6–97,5%) e para especificidade de 98,8% (IC 95% 98,2–99,2%) em relação aos testes fenotípicos padrão. Os resultados foram considerados como homogêneos para ambos os parâmetros com baixa proporção de estudos destoando das estimativas sumárias, mesmo em análises de subgrupos nos quais se avaliaram somente estudos em que os testes foram realizados diretamente em amostras de pacientes ou em isolados em cultura. A acurácia diagnóstica dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,95, com curto intervalo de confiança. A preocupação com a aplicabilidade dos estudos foi considerada baixa. A maioria dos estudos era transversal e com risco de viés incerto nos domínios seleção de pacientes, teste índice e padrão de referência, mas com baixo risco para o domínio fluxo e tempo da ferramenta QUADAS-2. Em uma segunda metanálise realizada por grupo chinês foram incluídos 24 estudos compreendendo 10.401 participantes em que se avaliou a acurácias de testes índice de sonda em linha com testes fenotípicos de referência. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 91% (IC 95% 88–93) e 98% (IC 95% 96–99). Apesar de não mencionarem aspectos relacionados à variabilidade entre os estudos incluídos ou heterogeneidade dos resultados sumários realizou-se análise de subgrupos explorando fatores que poderiam influenciá-los. Em metanálise de 16 dos 24 estudos em que os testes foram realizados diretamente em amostras de pacientes identificou-se sensibilidade um pouco menor que para aqueles nos quais as análises foram conduzidas em culturas isoladas (96%, IC 95% 93–98, para isolados em cultura versus 89% IC 95% 85–91, para amostras coletadas diretamente de pacientes). Outros fatores explorados em análises de subgrupos não alteraram os resultados iniciais. Entre os estudos incluídos na metanálise a maioria foi associada a risco de viés alto ou incerto em todos os domínios da ferramenta QUADAS-2.

Em relação aos 22 estudos observacionais, em 17 deles avaliou-se a acurácia de testes índice de sonda em linha (Genotype® MTBDRplus V1 e V2) em relação a testes de referência fenotípicos e no restante compararam-se com outros testes moleculares e com teste de referência fenotípico. Os 17 estudos em que se avaliou a acurácia dos testes índice Genotype® MTBDRplus V1 e V2 em relação aos testes fenotípicos padrão compreenderam ao total 7.719 participantes. Em 13 desses estudos foram avaliadas amostras colhidas diretamente dos participantes compreendendo 7.097 indivíduos, enquanto no restante foram avaliados espécimes isolados em cultura. Em 8 desses estudos foram avaliadas somente amostras com baciloscopia positiva e em 2 deles somente negativas, de forma que no restante foram incluídas

amostras positivas e negativas ou não especificadas. Em avaliação descritiva identificou-se que a sensibilidade em relação ao teste padrão fenotípico variou entre 92% e 100%, à exceção de três estudos com resultados para sensibilidade de 80, 89 e 90%. Nesses estudos foram avaliadas amostras colhidas diretamente dos pacientes ou espécimes isolados de cultura de pacientes com baciloscopia positiva ou positiva e negativa. A especificidade variou entre 92 e 100%, à exceção de 4 estudos em que se registraram valores de 50, 66, 87 e 88%. Nesses estudos com valores discordantes a resistência a rifampicina foi avaliada em amostras diretamente colhidas de pacientes ou em espécimes isolados em cultura provenientes de pacientes com baciloscopia positiva ou de resultado incerto. Além dos estudos com resultados discordantes não se observou grande variabilidade nos valores captados de outros estudos.

Em relação ao teste genotípico Xpert MTB/Rif[®] os testes de sonda em linha apresentaram boa concordância para a detecção de resistência a rifampicina em um estudo (n=91) com sensibilidade de 94,3% (IC 95% 80,8–99,3%) e especificidade de 94,1% (IC 95% 71,3–99,9%). Quando o teste foi positivo a utilização dos testes de sonda em linha aumentou as chances pós-teste de doença com razão de verossimilhança positiva de 16 (2,39–108). Quando comparado ao teste REBA MTB MDR LiPA (YD)[®] em um estudo (n=815) as sensibilidade e especificidade do teste Genotype[®] MTBDRplus V1 foram de 90,2% (IC 95% 84,8% - 94,2%) e 98,5% (IC 95% 95,7% - 99,7%), respectivamente. O teste REBA MTB MDR LiPA (YD)[®] não atingiu o limite de não-inferioridade para a detecção de resistência a rifampicina. Em três estudos (n=978) os testes de sonda em linha foram comparados ao teste genotípico FluoroType[®] MTBDR com valores de sensibilidade que variaram entre 96,5 e 98,9% e de especificidade entre 95,6 e 100%, sem diferença estatística entre os testes.

A maioria dos estudos apresenta viés de seleção de pacientes incerto por não terem declarado claramente a forma como as amostras foram selecionadas ou afastado de maneira definitiva o delineamento de caso-controle. Em 10 deles os vieses relacionados aos domínios de teste índice e teste referência foram considerados baixos porque os autores declararam que a avaliação dos resultados dos testes índice foi feita de forma cega em relação aos testes de referência e vice-versa. Para o domínio de tempo e fluxo o viés foi considerado baixo em 15 dos estudos porque o tempo entre a aplicação dos testes não foi considerado suficiente para alterar a gravidade da doença e todos os participantes receberam o mesmo teste padrão de referência. Em relação à preocupação com a aplicabilidade dos resultados, essa foi considerada baixa para a maioria dos estudos.

Desfecho: tempo entre a coleta de material e o início e sucesso do tratamento

O tempo entre a coleta do material e o início ou sucesso do tratamento (conversão de cultura) foi avaliado em cinco estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos conduzidos na África do Sul, China, Peru e Rússia. Todos os estudos foram conduzidos em laboratórios de referência em tuberculose que centralizam a análise de amostras de várias regiões nesses países. Em três dos estudos declarou-se que as regiões que enviaram as amostras aos laboratórios são consideradas de alta incidência para tuberculose, em um dos estudos de baixa incidência e em um não se declarou a incidência de tuberculose na região. Em estudo no qual se compara períodos anterior e posterior à implementação dos

testes de sonda em linha em relação aos testes fenotípicos identificou-se que o tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 16 vs 62 dias, post vs pré; $P = 0,001$), os tempos até o início de tratamentos de primeira e segunda linhas foram menores no grupo pós-implementação (tempo médio: 11 vs 59 dias, post vs pré; $P = 0,001$ -1ª linha); (tempo médio: 19 vs 69 dias, post vs pré; $P = 0,001$ – 2ª linha). A porcentagem de indivíduos que atingiu sucesso (conversão da cultura) de tratamento foi maior no grupo pós-implementação com significância estatística (87 [68%] vs 54 [47%], pós vs. pré; $P = 0,001$). A associação entre o tempo até o diagnóstico e a conversão de cultura foi estatisticamente significativa com mais indivíduos que tiveram o diagnóstico mais rápido (pós-implementação) atingindo sucesso de tratamento em 4 e 24 meses (26%, 32/121 vs 8%, 8/104); (72%, 87/121 vs 52%, 54/104), respectivamente. Em outro estudo com o mesmo delineamento também se identificou uma diminuição do tempo médio entre a primeira visita e início do tratamento, quando se introduziram testes de sonda em linha no algoritmo diagnóstico. Em indivíduos com baciloscopia positiva o tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) foi de 90 dias (63–1.321), para meio de cultura BacTAlert® de 74 dias (31–990) e para GenoType®(LPA) 24 dias (6–511) (menor tempo para Genotype® com diferença estatística LJ vs. LPA: $p < 0,001$ e BacTAlert® vs. LPA: $p < 0,001$). Em indivíduos com baciloscopia negativa o tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) foi de 140 dias (29–858), para o algoritmo cultura líquida (MGIT) + LPA de 62 dias (24–579) e para o algoritmo cultura líquida (LJ) + LPA de 113 (67–253) dias (menor tempo para Genotype® + MGIT versus LJ com diferença estatística LJ vs. MGIT+LPA: $p < 0,001$. Sem diferença para LJ vs. LJ+LPA: $p = 0,037$). Em um terceiro estudo observou-se diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o resultado do teste de sensibilidade após a implementação dos testes de sonda em linha em relação aos fenotípicos. Para o grupo pré-implementação o tempo foi de 52 dias (amplitude interquartil (AIQ): 41–77 dias) e para o grupo pós-implementação de 26 dias (AIQ: 11–52 dias; $p = 0,008$). Observou-se também diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o início do tratamento (pré-implementação: 78 dias (amplitude interquartil: 52– 93 dias); grupo pós-implementação 62 dias (AIQ: 32–86 dias); $p = 0,045$). Em um estudo retrospectivo com dados de 2671 indivíduos identificou-se aumento estatisticamente significativo na taxa de sucesso de tratamento de 10,8% para o braço que foi diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus em relação ao teste fenotípico padrão (teste Z para comparação de proporções 0,64 vs. 0,56, $P < 0,001$) e menor chance de morte para o grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus (OR 0,46, IC 95% 0,33–0,64).

Quando se compararam os testes Xpert MTB/Rif® e Genotype® MTBDRplus V1 para a detecção de tuberculose multirresistente a drogas, utilizando-se a detecção de resistência a rifampicina pelo teste Xpert MTB/Rif® como uma inferência a multirresistência (rifampicina e isoniazida), identificou-se que o tempo entre a coleta da amostra e início do tratamento (em dias) para o algoritmo que incluía o teste Hain-MDRTBPlus line probe assay® foi de 43 dias (IC 95% 40 a 46 dias) e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® de 17 dias (IC 95% 13 a 22 dias), representando uma diferença de 25 dias (IC 95% 17 a 32 dias) ($p < 0,001$). O tempo entre a coleta da amostra até a finalização do resultado para o algoritmo que incluía o teste Hain-MDRTBPlus line probe assay® foi de 24 dias (IC 95% 22 a 25 dias) e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® de 1 dia (IC 95% <1 a 1 dia), com diferença no tempo médio de 20 dias (IC 95% 14 a 27 dias);

($P < 0,001$). O tempo entre a disponibilização dos resultados e o início do tratamento para o algoritmo que incluía o teste Hain-MDR TB Plus line probe assay® foi de 14 dias (IC 95% 13 a 15 dias) e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® de 10 dias (IC 95% 8 a 14 dias), com diferença no tempo médio de 5 dias (IC 95% 1 a 9 dias); ($p = 0,015$).

Detecção de resistência a isoniazida pelo teste índice

Desfecho: acurácia diagnóstica em relação a teste referência fenotípico ou outro teste molecular

Para a avaliação da acurácia diagnóstica para a detecção de resistência a isoniazida foram utilizados os mesmos estudos descritos anteriormente para a detecção de resistência a rifampicina, exceto um estudo observacional em que se comparam os testes Xpert MTB/Rif® e Genotype® MTBDRplus V1, perfazendo, dessa forma 23 estudos. Em relação à primeira metanálise, em que se avaliou a acurácia diagnóstica dos testes índice de sondas em linha (incluindo Genotype® MTBDRplus V1 e V2) em relação a testes fenotípicos para a detecção de resistência a isoniazida, foram incluídos 74 estudos que compreendiam 87 conjuntos de dados em um total de 20.954 amostras, dentre as quais 8.135 (39%) apresentaram resistência confirmada a isoniazida. Vale ressaltar que para essa metanálise foram incluídos para a estimativa do resultado sumários estudos em que o teste Nipro NTM+MDR Detection Kit 2®, que também é um teste de sondas em linha, foram incluídos. Para todas as amostras o resultado sumário para sensibilidade dos testes índice foi de 90,2% (IC 95% 88,2–91,9%) e para especificidade de 99,2% (IC 95% 98,7–99,5%) em relação aos testes fenotípicos padrão. Os resultados sumários foram considerados moderadamente heterogêneos para o parâmetro sensibilidade, mas homogêneos para especificidade. Em avaliação de subgrupos identificou-se que o tipo de teste de sonda em linha utilizado foi um fator que influenciou na heterogeneidade do parâmetro sensibilidade, de forma que valores mais baixos foram identificados para o teste Nipro® (86,9%) em relação aos testes Genotype® (V1=90,2% e V2=93,6%). O valor de sensibilidade sumário foi mais baixo e heterogêneo (89,2% (IC 95% 85,8–91,9%), $n=10.472$) quando se metanalisaram apenas estudos realizados em amostras colhidas diretamente de pacientes e esse efeito foi atribuído a diferenças na distribuição geográfica das mutações que conferem resistência a isoniazida e à heteroresistência⁴. Em outra análise de subgrupos de estudos em que se avaliaram apenas espécimes isolados em cultura a sensibilidade e especificidade se aproximam dos valores sumários para obtidos pela análise de todo o conjunto de dados com alta homogeneidade. A acurácia diagnóstica dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,9, com intervalo de confiança mais amplo, reforçando a existência de heterogeneidade entre os estudos. A preocupação com a aplicabilidade dos estudos foi considerada baixa. A maioria dos estudos era transversal e com risco de viés incerto nos domínios seleção de pacientes, teste índice e padrão de referência, mas com baixo risco para o domínio fluxo e tempo da ferramenta QUADAS-2. Em uma segunda metanálise realizada por grupo chinês foram incluídos 24 estudos compreendendo 10.356 participantes em que se avaliou a acurácias de testes índice de sonda em linha em relação a testes fenotípicos de referência. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 78% (IC 95% 76–80) e 98% (IC 95% 96–99). Os autores atribuíram a baixa sensibilidade

⁴ Heteroresistência é definida como um fenômeno no qual uma população bacteriana aparentemente homogênea apresenta diferentes graus de susceptibilidade a um determinado antibiótico, ou seja, existem bactérias resistentes a altas doses de antibiótico dentro de uma população classificada como sensível.

estimada para a detecção de resistência a isoniazida em relação a outros estudos publicados em função da maioria das publicações incluídas avaliarem pacientes chineses e à variabilidade de mutações que conferem resistência a essa droga. Em análise de subgrupos de estudos considerando como critério de seleção a realização dos testes em amostras colhidas diretamente de pacientes ou em espécimes isolados em cultura não se identificaram diferenças entre os valores de sensibilidade e especificidade. Entre os estudos incluídos na metanálise a maioria foi associada a risco de viés alto ou incerto em todos os domínios da ferramenta QUADAS-2.

Em análise descritiva dos estudos observacionais identificou-se que a sensibilidade em relação ao teste padrão fenotípico variou entre 81% e 100%, à exceção de um estudo com resultado bastante discordante de 69%. Diferentemente da sensibilidade observada para a detecção de rifampicina os intervalos de confiança dos estudos são mais amplos sugerindo uma maior heterogeneidade. A especificidade variou entre 91 e 100%, à exceção de 2 estudos em que se registraram valores de 47 e 69%. Nesses estudos com valores discordantes a resistência a isoniazida foi avaliada em amostras diretamente colhidas de pacientes chineses, com baciloscopia positiva (n=347, 4,7% da amostra total).

Em comparação ao teste REBA MTB MDR LiPA (YD)[®] em um estudo (n=815) as sensibilidade e especificidade do teste Genotype[®] MTBDRplus V1 foram de 89,0% (IC 95% 83,8% - 93%) e 99,4% (IC 95% 96,9% - 100%), respectivamente. O teste REBA MTB MDR LiPA (YD)[®] foi não-inferior ao Genotype[®] MTBDRplus V1 para a detecção de resistência a isoniazida para o parâmetro sensibilidade, mas não para especificidade. Em três estudos (n=978) os testes de sonda em linha foram comparados ao teste genotípico FluoroType[®] MTBDR com valores de sensibilidade que variaram entre 70 e 98,8% e de especificidade entre 97 e 100%, sem diferença estatística entre os testes.

As considerações sobre a qualidade dos estudos são as mesmas já descritas na seção sobre a resistência a rifampicina.

Detecção de resistência a fluoroquinolonas pelo teste índice

Desfecho: acurácia diagnóstica em relação a teste referência fenotípico ou outro teste molecular

A resistência a fluoroquinolonas (ofloxacina, moxifloxacina e levofloxacina) foi avaliada em uma revisão sistemática com metanálise e em 11 estudos observacionais. Em revisão sistemática de boa qualidade metodológica foram incluídos 27 estudos, dos quais 26, incluídos em metanálise, tratavam da comparação da acurácia diagnóstica entre o teste índice Genotype[®] MTBDRsl V1 e diferentes testes de referência padrão fenotípicos e moleculares e 1 da comparação entre o teste índice Genotype[®] MTBDRsl V2 e teste referência padrão. Quando comparado com diferentes testes padrão em espécimes isolados o teste índice Genotype[®] MTBDRsl V1 apresentou resultados sumários para sensibilidade e especificidade de 85,6% (IC 95% 79,2-90,4%) e 98,5% (IC 95% 95,7-99,5%) (19 estudos, n=2.223), respectivamente. Já em amostras colhidas de pacientes os valores sumários estimados foram de 86,2% (IC 95% 74,6-93,0%) e 98,6% (IC 95% 96,9-99,4%), respectivamente (9 estudos, n=1771). Em comparação entre resultados sumários de testes realizados em amostras colhidas ou isolados não se identificaram diferenças estatisticamente significativas (p=0,932 para sensibilidade e p=0,333 para especificidade). Foi realizada investigação da heterogeneidade em relação às

seguintes variáveis: tipo de droga avaliada (ofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina), concentrações inibitórias das drogas utilizadas nos testes fenotípicos de referência e teste padrão de referência utilizado. Identificou-se em relação ao tipo de teste de referência utilizado uma maior sensibilidade para a detecção de fluoroquinolonas em espécimes isolados pelo Genotype[®] MTBDRsl V1 quando se empregou o sequenciamento genético com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Para outros aspectos não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes em relação a outros aspectos. Em relação à comparação entre o teste índice MTBDRsl version 2.0 foram identificadas sensibilidade e especificidade de 84% (IC 95% 73-91%) e 100% (IC 95% 98-100%), respectivamente para a detecção de resistência em espécimes isolados. Em amostras de pacientes identificaram-se sensibilidade e especificidade de 97% (IC 95% 83-100%) e 98% (IC 95% 93-100%), respectivamente para amostras com baciloscopia positiva e de 80% (IC 95% 28-99%) e 100% (IC 95% 40-100%) em amostras com baciloscopia negativa.

Em seis dos estudos observacionais avaliou-se a acurácia do teste índice Genotype[®] MTBDRsl para a detecção de resistência a ofloxacina ($n=963$) em relação a teste fenotípico de referência em amostras com baciloscopia positiva e espécimes isolados. Em análise descritiva identificou-se que a sensibilidade variou entre 91% a 100% e a especificidade entre 91,4% a 100%, não se identificando valores muito discordantes. Em três estudos ($n=700$) a sensibilidade e especificidade do teste índice Genotype[®] MTBDRsl em relação a testes fenotípicos de referência para a detecção de resistência a levofloxacina variaram entre 82,5% e 97,2% e 91,5% e 99,1%, respectivamente, quando avaliadas em amostras de pacientes com baciloscopia positiva, em espécimes isolados ou ambos. Para moxifloxacina a sensibilidade e especificidade foram de 85,7% e 100%, respectivamente, quando avaliadas em 46 espécimes isolados em cultura em relação a teste fenotípico padrão (1 estudo). Em dois estudos ($n=234$) publicaram-se os resultados agregados para a detecção de resistência a fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) apresentando-se sensibilidade e especificidade que variaram entre 87,5% e 94,8% e 94,7% e 98%, respectivamente. Em nenhum dos estudos observou-se grandes variações nos intervalos de confiança apresentados.

Em relação ao risco de viés identificou-se que para o domínio seleção de pacientes é incerto para a maioria dos estudos uma vez que não se conseguiu identificar de forma clara o método de seleção utilizado ou se os autores evitaram o delineamento tipo caso controle. Para o domínio teste índice identificou-se risco alto de viés para 6 estudos, baixo para 4 e incerto para um deles, utilizando-se como parâmetro a falta de cegamento em relação ao resultado do teste de referência na análise dos dados resultantes do teste índice. Pelo mesmo motivo considerou-se que para o domínio teste referência havia 5 estudos com risco alto de viés. Em relação a preocupações com a aplicabilidade dos resultados essas foram consideradas baixas para a grande maioria dos estudos.

Detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice

Desfecho: acurácia diagnóstica em relação a teste referência fenotípico ou outro teste molecular

Para a avaliação da acurácia diagnóstica para a detecção de resistência a aminoglicosídeos (amicacina, canamicina, capreomicina e estreptomicina) foram utilizados os mesmos estudos descritos anteriormente para a detecção de resistência a fluoroquinolonas. Em revisão sistemática de boa qualidade metodológica apresentaram-se,

para a comparação entre o teste índice Genotype® MTBDRsl V1 e diferentes testes de referência padrão fenotípicos e moleculares quando realizados de forma indireta em espécimes isolados em cultura, os resultados sumários de sensibilidade de 76,5% (IC 95% 63,3-86,0%) e especificidade de 99,1% (IC 95% 97,3-99,7%) (16 estudos; 1.921 participantes, 575 (29,9%) casos confirmados de resistência a aminoglicosídeos). Os resultados para estudos em que se avaliaram diretamente amostras colhidas de pacientes foram de 87,0% (IC 95% 38,1-98,6%) para sensibilidade e 99,5% (IC 95% 93,6-100%) para especificidade (8 estudos, 1.639 participantes). Em avaliação estatística não se identificaram diferenças entre os resultados sumários para sensibilidade e especificidade provenientes de estudos em que se avaliaram amostras colhidas de pacientes ou em cultura (valores de P para sensibilidade e especificidade foram de 0,547 e 0,664, respectivamente). Em investigação de heterogeneidade foram considerados os seguintes aspectos que poderiam influenciar nos resultados sumários: tipo de droga investigada, concentração das drogas nos testes fenotípicos, tipos de testes de referência utilizados e resultados da baciloscopia nas amostras colhidas diretamente de pacientes. Para nenhum dos aspectos avaliados se identificaram diferenças estatisticamente significativas em relação aos resultados sumários obtidos pela metanálise de todos os estudos. Em um estudo avaliou-se a acurácia diagnóstica do teste índice Genotype® MTBDRsl V2 em relação a teste fenotípico padrão (n=459) em amostras colhidas diretamente de pacientes e isolados em cultura. Para os isolados em cultura a sensibilidade e especificidade foram de 86% (IC 95% 80-91%) e 90% (IC 95% 81-96%), respectivamente e para as amostras de pacientes de 89% (IC 95% 72-98%) e 90% (IC 95% 84-95%) em amostras com baciloscopia positiva e 80% (IC 95% 28-99%) e 100% (IC 95% 40-100%) em amostras com baciloscopia negativa, respectivamente. Entre os 11 estudos observacionais (n=1897) incluídos, avaliou-se a acurácia diagnóstica de Genotype® MTBDRsl em relação a testes fenotípicos de referência para a detecção de resistência a amicacina, canamicina, capreomicina e de forma agregada aminoglicosídeos. Em quatro estudos (n=567) avaliou-se a acurácia diagnóstica para a detecção de amicacina em amostras de pacientes, espécimes isolados ou em ambos, apresentando-se valores de sensibilidade que variaram entre 52,6% e 100% e de especificidade entre 99,2% e 100%. De forma similar à metanálise identificou-se que análises conduzidas com a versão V1 do teste índice Genotype® MTBDRsl geram valores de sensibilidade mais baixos para a detecção de aminoglicosídeos, provavelmente porque na versão 2 foram incluídas sondas para outras mutações, marcadamente as que atingem o gene *eis* que conhecidamente confere resistência a aminoglicosídeos. O valor de 52,6% foi extraído de estudo em que se utilizou a versão V1 do teste, o que pode ser um fator determinante para a baixa sensibilidade em determinadas regiões, mas deve ser investigado em análise quantitativa. Em sete estudos (n=1237) avaliou-se a acurácia diagnóstica para a detecção de resistência a canamicina obtendo-se valores de sensibilidade que variaram entre 90,5% e 100%, mas com grande variabilidade havendo estudos em que se reportam valores entre 62 e 77%. Para especificidade os valores são mais altos e há pouca variação entre os estudos (94% a 100%). Os valores mais baixos de sensibilidade também foram atribuídos à versão do teste utilizada e à detecção de mutações no gene *eis*. Para a detecção de capreomicina ou capreomicina e canamicina foram observados valores de sensibilidade que variaram entre 58% e 100% e de especificidade entre 97% e 100% (5 estudos, n=663). Para a detecção de aminoglicosídeos de forma agregada tanto em espécimes isolado quanto em

amostras de pacientes foram repostadas sensibilidade de 89% e especificidade de 98% (2 estudos, n=375). As considerações sobre o risco de viés e aplicabilidade dos estudos é a mesma que a descrita na seção anterior.

8.1 Limitações gerais das evidências

A principal limitação das evidências diz respeito à heterogeneidade detectada nas revisões sistemáticas em relação aos resultados sumários de acurácia para a detecção de resistência a isoniazida e aminoglicosídeos, principalmente no que se refere à sensibilidade dos testes de sonda em linha em comparação aos testes fenotípicos. É possível que a heterogeneidade derive de aspectos como o tipo de teste de referência fenotípico utilizado, das concentrações das drogas utilizadas e limites pré-definidos de resistência, da versão do teste de sonda em linha utilizada e do espectro de mutações sondadas, da variação regional das mutações que conferem resistência às drogas avaliadas e da existência de outros mecanismos que conferem resistência a drogas e que não estariam ligados a mutações genéticas. A heteroresistência que confere a bactérias da mesma cepa diferentes graus de sensibilidade aos antibióticos é também um fator que possivelmente poderia contribuir para a heterogeneidade dos resultados sumários apresentados nas metanálise para isoniazida e aminoglicosídeos. Nesse parecer foram incluídos estudos observacionais mais recentes publicados após as revisões sistemáticas, e, apesar de aparentemente não haver discordâncias entre os resultados desses estudos e os publicados nas metanálise seria desejável realizar uma análise quantitativa para explorar a heterogeneidade, quando se observou maior variação nos resultados entre os estudos. Em relação aos estudos observacionais incluídos realizou-se apenas análise descritiva, mas observou-se que para a isoniazida e aminoglicosídeos os resultados ainda são heterogêneos entre os estudos. Em relação à confiança nos resultados reportados nos estudos primários observou-se que para a maioria deles não foi possível identificar claramente se o delineamento experimental influenciou nos resultados, entretanto, nos estudos em que as amostras foram selecionadas de forma randômica, houve claramente a intenção de evitar o delineamento de caso controle e os avaliadores eram cegados para a análise das amostras não se observaram resultados discrepantes dos outros estudos.

9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizado uma análise de custo-utilidade dos testes comerciais de sondas em linha para detecção de mutações nas regiões determinantes de resistência aos fármacos de primeira linha (rifampicina e isoniazida) e aos fármacos de 2ª linha (fluoroquinolonas e aminoglicosídeos ou injetáveis de segunda linha), de acordo com a demanda do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde. Esta avaliação foi elaborada em conjunto com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de analisar o custo e a efetividade dos testes comerciais de sondas em linha, considerando a diminuição dos tratamentos empíricos, a incorporação do tratamento encurtado para tuberculose resistente a rifampicina e multirresistente (TB

RR/MDR) e a diminuição da necessidade do teste fenotípico em meio líquido, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

MÉTODOS

A análise econômica seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde ⁽⁵⁰⁾.

População

Para utilização do LPAFL, foram considerados indivíduos com MTB detectado pelo TRM-TB por: 1. teste rápido molecular, independente do resultado da resistência à rifampicina; 2. pesquisa de BAAR positiva ou 3. isolado de cultura. Para o LPASL, consideramos os pacientes com TB RR/MDR diagnosticados pelo LPAFL.

Contexto e local

O LPAFL e LPASL serão incorporados nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e na Rede Nacional de Laboratórios de Micobactérias, onde dispõe-se de estrutura para realização dos testes na rotina atual e onde 70% dos testes de sensibilidade são realizados pelo sistema automatizado.

Perspectiva da análise

A análise foi realizada na perspectiva do Ministério da Saúde, por meio do Sistema Único de Saúde, considerando os custos diretos com a tecnologia e com o tratamento da tuberculose, de acordo com o perfil de resistência detectado.

Alternativas comparadas

Intervenção

O LPA é um teste que determina o perfil de resistência do MTB aos fármacos de 1ª linha (LPAFL) e de 2ª linha (LPASL), comercializados no Brasil com a denominação GenoType MTBDRplus® e GenoType MTBDRsl® VER 2.0, respectivamente. A tecnologia consiste na identificação das mutações mais frequentes nos genes determinantes da resistência à rifampicina (*rpoB*) e à isoniazida (*katG* e *inhA*) e às fluoroquinolonas (*gyrA* e *gyrB*) e aos aminoglicosídeos ou drogas injetáveis de segunda linha (*eis*) ⁽⁵¹⁾. As etapas compreendem: a extração do DNA do MTB seguida da amplificação por PCR, denaturação química dos *amplicons* e hibridização. A fita propriamente dita é revestida por sondas altamente específicas que são complementares às sequências de ácidos nucleicos amplificados seletivamente. Estes se ligarão à fita e os demais serão eliminados através da lavagem. Os *amplicons* ligados são marcados com a enzima fosfatase alcalina e tornam-se visíveis em uma reação de detecção colorimétrica. Desta forma, o padrão específico de bandas revela-se na fita. Este padrão gerado é comparado ao modelo de avaliação disponibilizado pelo fabricante.

Comparador

Para efeitos de comparação, utilizamos o método automatizado para testar sensibilidade do MTB a antibióticos, comercializado como BD BACTEC MGIT® (teste fenotípico). O teste determina a sensibilidade por meio da análise da fluorescência no tubo contendo o fármaco comparada a fluorescência no tubo controle de crescimento, e é realizada de forma automática pelo equipamento. Os kits podem incluir testes dos fármacos de 1ª linha e de 2ª linha, separadamente (4). No modelo, os testes fenotípicos foram denominados TFFL (1ª linha) e TFSL (2ª linha).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de 18 meses, considerando os desfechos de custos e efetividade e de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para avaliações econômicas ⁽⁵⁰⁾.

Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto, por tratarmos de curto horizonte temporal.

Desfechos de saúde

A sensibilidade e especificidade do LPAFL e LPASL foi estimada de acordo com os resultados de duas revisões sistemáticas com meta-análise ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, comparadas ao teste fenotípico padrão (teste fenotípico em meio líquido). Para estimar a incidência de resistência, foram considerados estudos com a população brasileira ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ e os resultados do II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos (dados não publicados) ⁽⁵⁵⁾. As estimativas de desfecho favorável foram obtidas dos resultados do *Global Tuberculosis Report 2020*, da OMS ⁽⁵⁶⁾, do estudo brasileiro ⁽⁵²⁾ e de revisões sistemáticas com meta-análise ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾, considerando como desfecho favorável o sucesso no tratamento (cura e/ou tratamento completo).

As informações de utilidade foram obtidas em estudo de outro país (Canadá), e transformadas em anos de vida ajustados pela qualidade, QALY - quality-adjusted life years ⁽⁵⁹⁾, considerando cinco anos de sobrevivência. Para cada desfecho, foi multiplicado o valor do QALY pela probabilidade de cada um dos braços de desfecho favorável, obtendo o QALY acumulado. Para o desfecho desfavorável, foi considerado o QALY como "zero" por incluir os pacientes que evoluiriam para óbito.

Custos

Os custos referentes ao diagnóstico da resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha foram obtidos de acordo com os valores médios apresentados pela Nota Técnica nº10/2020 – CGDR/DCCI/SVS/MS, considerando os custos diretos com radiografia de tórax, baciloscopia, teste rápido molecular, cultura em meio sólido e em meio líquido, teste fenotípico em meio líquido, em meio sólido e perfil de resistência por LPA, para fármacos de 1ª e 2ª linha.

Para os desfechos favoráveis e desfavoráveis, consideramos os custos com o tratamento medicamentoso, de acordo com os esquemas de tratamentos propostos pelo Ministério da Saúde ⁽²⁾ e de acordo com os valores das últimas compras na CGDR/DCCI/SVS/MS.

Pressupostos do modelo

Os valores considerados para o modelo estão detalhados nas Tabela 2 a 4, e Anexo 5.

Método analítico

O método analítico utilizado foi árvore de decisão. Para elaboração do modelo, utilizamos o algoritmo do MS, em que pacientes com monorresistência a rifampicina, devem ser considerados, para efeitos do tratamento, como pacientes MDR e, desta forma, devem ser submetidos ao LPA ou TF para os fármacos de 2ª linha. De acordo com o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, mais de 80% dos pacientes identificados com MTB resistente a rifampicina, também são resistentes a isoniazida e, desta forma, recomenda-se iniciar o tratamento para TB MDR ⁽²⁾. Para análise de sensibilidade determinística utilizamos as probabilidades de pacientes com TB MDR e TB XDR nas populações e os custos com LPAFL, LPASL, tratamento para pacientes com TB MDR e TB XDR. Os resultados foram apresentados por meio do diagrama de tornado. Para todas as análises, utilizamos o *TreeAge Software* (Williamstown, MA).

Os modelos estão apresentados nos Anexos 2 a 4.

Tabela 2. Parâmetros considerados como pressupostos do modelo. Campinas, SP, 2021.

Probabilidades	Caso-base	Mínimo	Máximo	Fonte (Referência)
Incidência de sensíveis a drogas 1ª linha	0,926	0,938	0,914	Kritski 2010 (10)
Incidência de resistência a isonizida	0,060	0,052	0,068	Kritski 2010 (10)
Incidência de resistência a rifampicina / rifampicina e isoniazida (RR/MDR)	0,014	0,010	0,018	Kritski 2010 (10)
Incidência de resistência a fluoroquinolonas	0,321	0,257	0,385	Dalcolmo et al. 2017 (8)
Incidência de resistência a drogas injetáveis de 2ª linha	0,128	0,102	0,154	Dalcolmo et al. 2017 (8)
Incidência de resistência a fluoroquinolonas e drogas injetáveis de 2ª linha (XDR)	0,012	0,010	0,014	Gallo et al. 2018 (9)
Efetividade				
Desfecho favorável nos pacientes sensíveis drogas 1ª linha	0,710	0,568	0,852	OMS 2020 (11)
Desfecho favorável nos pacientes resistentes a isoniazida	0,670	0,536	0,804	Fregonese et al. 2018 (7)
Desfecho favorável nos pacientes resistentes a rifampicina / rifampicina e isoniazida (RR/MDR)	0,600	0,580	0,610	Bastos et al. 2017 (13)
Desfecho favorável nos pacientes resistentes a fluoroquinolonas	0,480	0,360	0,600	Falzon et al. 2013 (12)
Desfecho favorável nos pacientes resistentes a drogas injetáveis de 2ª linha	0,560	0,450	0,669	Falzon et al. 2013 (12)
Desfecho favorável nos pacientes resistentes a a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha (XDR)	0,260	0,230	0,300	Bastos et al. 2017 (13)
QALY no desfecho favorável (utilidade x sobrevida de 5 anos)	3,400	3,250	3,600	Guo et al 2008 (14)
Sensibilidade LPAFL e LPASL				
Probabilidade de verdadeiro negativo a resistência a medicamentos de 1ª linha	0,894	0,715	1,000	Nathavitharana et al. 2017 (5)
Sensibilidade - Resistência INH (todas as amostras) - VERSÃO 2.0	0,902	0,882	0,919	Nathavitharana et al. 2017 (5)
Sensibilidade - Resistência RIF e INH (todas as amostras)(RR/MDR) - VERSÃO 2.0	0,929	0,902	0,947	Nathavitharana et al. 2017 (5)
Sensibilidade - Resistência FQ (BAAR +)	0,970	0,830	1,000	Theron et al. 2016 (6)
Sensibilidade - Resistência SLID (BAAR +)	0,890	0,720	0,980	Theron et al. 2016 (6)
Sensibilidade - Resistência FQ e SLID (BAAR +) (XDR)	0,790	0,490	0,950	Theron et al. 2016 (6)

Tabela 3. Custos estimados para os exames diagnósticos. Brasília, DF, 2021.

Exames diagnósticos	Caso-base	Mínimo	Máximo	Fonte (Referência)
Custos diagnóstico 1ª linha com LPA	141,37	113,10	169,64	Nota técnica nº10/2020 (1)
Custos diagnóstico 2ª linha com LPA	164,41	131,53	197,29	Nota técnica nº10/2020 (1)
Custos diagnóstico 1ª linha com TF	254,08	203,26	304,90	Nota técnica nº10/2020 (1)
Custos diagnóstico 2ª linha com TF	316,05	252,84	379,26	Nota técnica nº10/2020 (1)

Tabela 4. Custos estimados com o tratamento da tuberculose. Campinas, SP, 2021.

Custos do Tratamento	Caso-base	Mínimo	Máximo	Fonte	Tempo das fases e escalonamento
-----------------------------	------------------	---------------	---------------	--------------	--

Tratamento no desfecho favorável dos pacientes sensíveis drogas 1ª linha	R\$ 175,20	R\$ 140,16	R\$ 210,24	CGDR/DCCI/SVS/MS	2 meses intensivos, 4 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes sensíveis drogas 1ª linha	R\$ 4,988.33	R\$ 3,990.66	R\$ 5,986.00	CGDR/DCCI/SVS/MS	2 meses intensivos, 2 meses manutenção, 50% tratamento MDR
Tratamento no desfecho favorável dos pacientes resistentes a isoniazida	R\$ 483.00	R\$ 386.40	R\$ 579.60	CGDR/DCCI/SVS/MS	2meses intensivos, 7 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes resistentes a isoniazida	R\$ 5,324.93	R\$ 4,259.94	R\$ 6,389.92	CGDR/DCCI/SVS/MS	2meses intensivos, 7meses manutenção, 50% tratamento MDR
Tratamento no desfecho favorável dos pacientes resistentes a rifampicina / rifampicina e isoniazida - MDR	R\$ 9,683.86	R\$ 7,747.09	R\$ 11,620.63	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 10 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes resistentes a rifampicina / rifampicina e isoniazida - MDR	R\$ 41,639.78	R\$ 33,311.82	R\$ 49,967.74	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 50% tratamento XDR
Tratamento no desfecho favorável dos pacientes resistentes a fluoroquinolonas	R\$ 61,070.50	R\$ 48,856.40	R\$ 73,284.60	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 10 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes resistentes a fluoroquinolonas	R\$ 66,140.42	R\$ 52,912.34	R\$ 79,368.50	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 50% tratamento XDR
Tratamento no desfecho favorável dos pacientes resistentes a drogas injetáveis de 2ª linha - XDR	R\$ 73,733.86	R\$ 58,987.09	R\$ 88,480.63	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 10 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes resistentes a drogas injetáveis de 2ª linha - XDR	R\$ 71,670.86	R\$ 57,336.69	R\$ 86,005.03	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos + 50% tratamento XDR
Tratamento no desfecho favorável dos pacientes resistentes a a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha - XDR	R\$ 73,733.86	R\$ 58,987.09	R\$ 88,480.63	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos, 10 meses manutenção
Tratamento no desfecho desfavorável dos pacientes resistentes a a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha - XDR	R\$ 71,670.86	R\$ 57,336.69	R\$ 86,005.03	CGDR/DCCI/SVS/MS	8 meses intensivos + 50% tratamento XDR

RESULTADOS

Estimativa de custo e efetividade incrementais

Os testes LPAFL e LPASL se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos TFFL e TFSL. O modelo completo pode ser consultado no Anexo 2. A razão custo-efetividade incremental (RCEI), neste modelo, foi de - R\$ 1.750,37/QALY (Tabela 5).

Tabela 5. Custo, custo incremental, efetividade e efetividade incremental das estratégias de diagnóstico. Campinas, SP, 2021.

Estratégias	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade incremental
LPAFL + LPASL	R\$ 2.123,31	-	1,87	-
TFFL + TFSL	R\$ 2.436,57	R\$ 313,26	1,69	- 0,18

Adicionalmente, avaliamos o custo-utilidade com a inclusão do fármaco bedaquilina nos esquemas terapêuticos encurtados para pacientes com TB MDR (Anexo 3), que devem ser considerados como cenário alternativo aos esquemas longos utilizados atualmente no Brasil.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de pacientes com TB MDR e o custo com o LPAFL são os parâmetros que mais influenciam o modelo (Figura 3).

Tornado Analysis (Net Benefits)

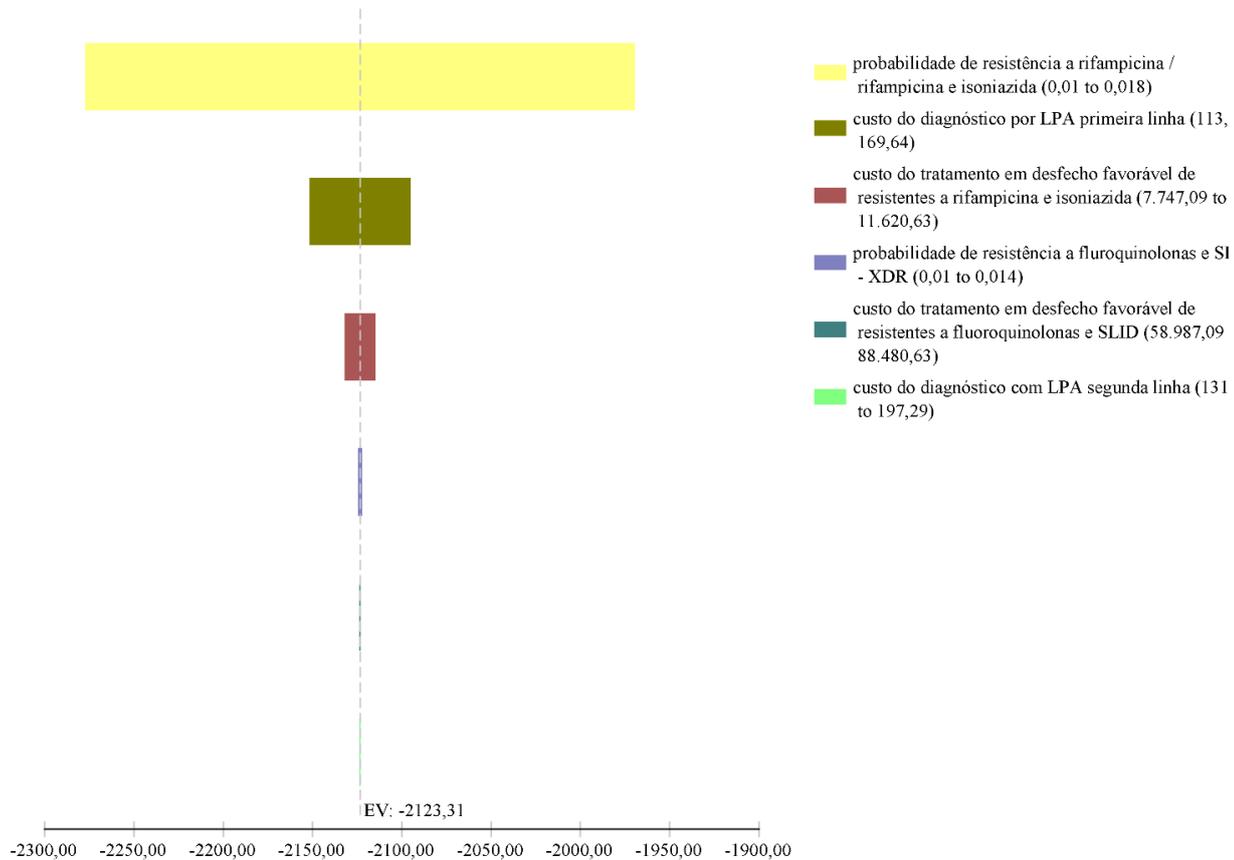


Figura 3. Diagrama de Tornado - análise de sensibilidade determinística. Campinas, SP, 2021.

LIMITAÇÕES

A análise de custo-utilidade foi realizada considerando-se os valores de utilidade desenvolvidos em outro país, o que pode não representar a realidade da população brasileira que vive com tuberculose. Para todos os desfechos foram utilizados os mesmos valores de utilidade, ponderados pela probabilidade do desfecho favorável e, para os desfechos desfavoráveis a utilidade foi considerada zero, uma vez que este desfecho inclui o óbito de pacientes com TB.

Os custos estimados para LPA e TF não incluíram recursos humanos, equipamentos e insumos necessários para a condução do teste diagnóstico, considerando apenas o valor do kit. Por fim, os custos com o tratamento incluíram apenas os valores dos fármacos e não considerou possíveis complicações da doença e eventos adversos com o uso destes medicamentos.

10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da utilização dos testes comerciais de sondas em linha com o objetivo de identificar o benefício da rapidez

do diagnóstico de resistência, garantindo um melhor tratamento em tempo oportuno e consequentemente reduzindo os custos com demais testes de sensibilidade fenotípicos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Métodos

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde ⁽⁶⁰⁾.

Perspectiva

A presente Análise de Impacto Orçamentário (AIO) abordou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ⁽⁶⁰⁾.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde ⁽⁶⁰⁾.

Apresentação e Concentração

O teste diagnóstico é fornecido pelo fabricante, a saber, Mobius Life Science Indústria e Comércio de Produtos Para Laboratórios LTDA, em duas apresentações; a primeira é composta por uma caixa com 12 tiras o que resulta em 12 testes, e a segunda apresentação inclui duas caixas com 48 tiras em cada, atingindo um total de 96 testes.

Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação do procedimento foi extraído de dados apresentados em NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS, a qual identificou o valor de R\$ 64,39, para o teste LPA com finalidade de diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 1ª linha; e R\$ 65,87 quando o teste tiver o objetivo de diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 2ª linha.

A tabela 6 abaixo apresenta o custo unitário dos testes atualmente disponíveis para o diagnóstico pretendido, bem como da nova tecnologia em processo de análise para incorporação.

Tabela 6⁵. Custo unitário dos testes atualmente utilizados para a realização do teste de sensibilidade fenotípico, no Brasil

Descrição item	Custo unitário por teste
Raio-X ¹	R\$ 9,50
Baciloscopia ¹	R\$ 4,20
TRM-TB ²	R\$ 39,15
TS 1ª linha meio sólido ¹	R\$ 13,33
TS 1ª linha meio líquido ³	R\$ 303,00

⁵ Tabela extraída da NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR/.DCCI/SVS/MS.

TS 2ª linha meio líquido ³	R\$ 202,00
LPA1ª linha ⁴	R\$ 64,39
LPA 2ª linha ⁴	R\$ 65,87

Fontes: 1 SIGTAP; 2 Última aquisição do MS; 3 Última aquisição do LACEN-SP; 4 Painel de Preços do Ministério da Economia

Custos de tratamento

Para a estimação dos custos dos tratamentos a serem comparados, procedimentos já em uso *versus* procedimentos com a nova tecnologia em análise – LPA foram estimados os custos médios do fluxo de exames para diagnosticar casos sensíveis aos medicamentos e resistentes as 1ª e 2ª linhas de tratamento, ponderados pela média dos casos pulmonares (novos e retratamentos) que realizaram cada tipo de teste no ano de 2017, com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Isto posto, os custos dos exames, por indivíduo, com a incorporação da nova tecnologia, para identificar sensibilidade a 1ª linha e 2ª linha de tratamento, respectivamente, são apresentados nas tabelas 7 e 8, abaixo.

Tabela 7. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 1ª linha, por paciente, utilizando o LPA.

Tipo de teste	Proporção de casos testados	Nº repetições do teste	Valor unitário	Valor total
Raio-X	0,9904	1	R\$ 9,50	R\$ 9,41
Baciloscopia	0,6486	2	R\$ 4,20	R\$ 5,45
TRM-TB	0,742	2	R\$ 39,15	R\$ 58,10
Cultura sólida	0,3501	1	R\$ 5,63	R\$ 1,97
Cultura líquida	0,29	1	R\$ 42,00	R\$ 12,18
LPA 1ª linha	0,7675	1	R\$ 64,39	R\$ 49,42
TS 1ª linha meio líquido	0,016	1	R\$ 303,00	R\$ 4,85
TOTAL				R\$ 141,37

Fonte: NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS

Tabela 8. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 2ª linha, por paciente, utilizando o LPA.

Tipo de teste	Proporção de casos testados	Nº repetições do teste	Valor unitário	Valor total
Raio-X	0,9904	1	R\$ 9,50	R\$ 9,41
Baciloscopia	0,6486	2	R\$ 4,20	R\$ 5,45
TRM-TB	0,742	2	R\$ 39,15	R\$ 58,10
Cultura sólida	0,3501	1	R\$ 5,63	R\$ 1,97
Cultura líquida	0,29	1	R\$ 42,00	R\$ 12,18
LPA 1ª linha	0,7675	1	R\$ 64,39	R\$ 49,42
TS 1ª linha meio líquido	0,016	1	R\$ 303,00	R\$ 4,85

LPA 2ª linha	0,3068	1	R\$ 65,87	R\$ 20,21
TS 2ª linha meio líquido	0,014	1	R\$ 202,00	R\$ 2,83
TOTAL				R\$ 164,41

Fonte: NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR//DCCI/SVS/MS

Por oportuno, cabe de igual maneira, apresentar os custos incorridos no cenário base, sem a incorporação da nova tecnologia, para uma possível verificação dos cálculos desenvolvidos (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 1ª linha, por paciente.

Tipo de teste	Proporção de casos testados	Nº repetições do teste	Valor unitário	Valor total
Raio-X	0,9904	1	R\$ 9,50	R\$ 9,409
Baciloscopia	0,6486	2	R\$ 4,20	R\$ 5,448
TRM-TB	0,742	2	R\$ 39,15	R\$ 58,099
Cultura sólida	0,3501	1	R\$ 5,63	R\$ 1,971
Cultura líquida	0,29	1	R\$ 42,00	R\$ 12,180
TS 1ª linha meio sólido	0,2264	1	R\$ 13,33	R\$ 3,018
TS 1ª linha meio líquido	0,5411	1	R\$ 303,00	R\$ 163,953
TOTAL				R\$ 254,078

Fonte: NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS

Tabela 10. Custo total para diagnosticar casos de tuberculose pulmonar resistente aos fármacos de 2ª linha, por paciente.

Tipo de teste	Proporção de casos testados	Nº repetições do teste	Valor unitário	Valor total
Raio-X	0,9904	1	R\$ 9,50	R\$ 9,409
Baciloscopia	0,6486	2	R\$ 4,20	R\$ 5,448
TRM-TB	0,742	2	R\$ 39,15	R\$ 58,099
Cultura sólida	0,3501	1	R\$ 5,63	R\$ 1,971
Cultura líquida	0,29	1	R\$ 42,00	R\$ 12,180
TS 1ª linha meio sólido	0,2264	1	R\$ 13,33	R\$ 3,018
TS 1ª linha meio líquido	0,5411	1	R\$ 303,00	R\$ 163,953
TS 2ª linha meio líquido	0,3068	1	R\$ 202,00	R\$ 61,974
TOTAL				R\$ 316,052

Fonte: NOTA TÉCNICA Nº 10/2020-CGDR/DCCI/SVS/MS

População

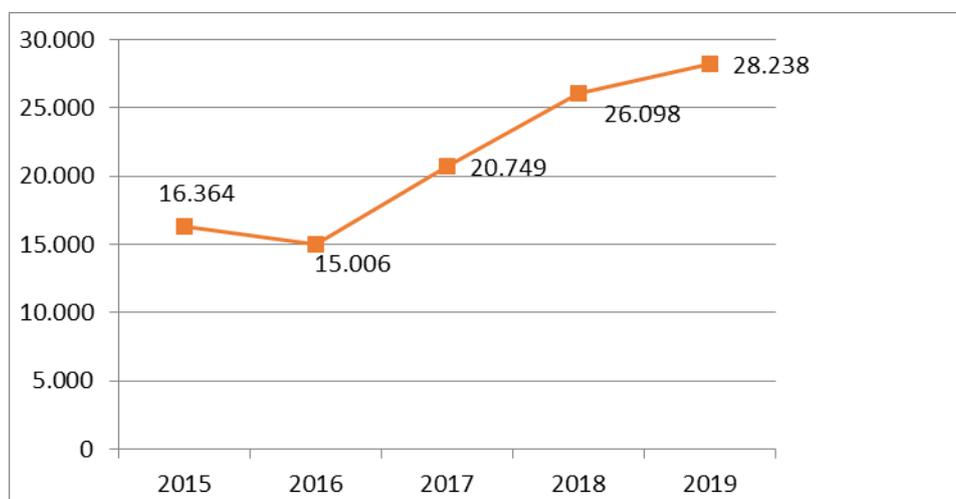
Conforme evidências, a população-alvo do estudo de incorporação da tecnologia de teste de sonda em linha (LPA) engloba indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar ou

extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose, independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença.

Dito isso, podemos estabelecer a população-alvo como sendo todos indivíduos que realizarão teste de sensibilidade (TS) aos fármacos para tuberculose nos próximos cinco anos.

De acordo com dados do SINAN, do Ministério da Saúde, no ano de 2019, cerca de 28.238 indivíduos realizaram teste de sensibilidade, sendo esse volume independente do resultado do exame. Em uma análise histórica dos dados verificou-se um aumento significativo no número de testes realizados ao longo dos últimos 5 anos, conforme apresentado no gráfico abaixo, para os anos de 2015 a 2019.

Gráfico 1. Total de testes de sensibilidade realizados por ano, para Tuberculose.



Isto posto, a população elegível estimada para os cinco anos, futuros, de análise, 2021 - 2025, foi determinada com base na taxa de crescimento apresentada pela série histórica retratada no gráfico 1, acima. Desse modo, a taxa aplicada foi variou de 16% a 7%, dado as características de crescimento da amostra. A tabela 11, abaixo, apresenta em números a população considerada no cálculo do impacto orçamentário.

Tabela 11. População Elegível a utilização de testes de sensibilidade.

2021	2022	2023	2024	2025
37.202	41.496	45.565	49.361	52.855

RESULTADOS

Com base nas informações de preço e população elegível, já identificadas no corpo desse documento, foi possível verificar o impacto orçamentário previsto, dado a incorporação do teste diagnóstico LPA ao SUS.

Cabe ressaltar que uma vez incorporado não existe justificativa técnica para a não utilização do teste em todo o conjunto de indivíduos, considerando que o LPA possibilita o diagnóstico de sensibilidade em até 3 dias, resultado que

pelo método fenotípico tradicional poderia levar meses. Logo, o *market share* adotado para a estimação do impacto financeiro incremental será de 100% dos pacientes encaminhados para a realização do teste.

Destarte, o impacto orçamentário previsto decorrente da incorporação do teste comercial de sondas em linha para detecção do Complexo Mycobacterium tuberculosis (MTB) é apresentado nas tabelas 12 e 13, respectivamente para sensibilidade aos fármacos de 1ª linha e 2ª linha de tratamento.

Tabela 12 - Impacto Orçamentário da incorporação do LPA ao diagnóstico da 1ª linha de tratamento.

	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Cenário Atual	9.452.170	10.543.104	11.576.988	12.541.561	13.429.387	57.543.210
Cenário Proposto	5.259.376	5.866.394	6.441.668	6.978.375	7.472.379	32.018.192
Incremento	-4.192.794	-4.676.710	-5.135.321	-5.563.186	-5.957.008	-25.525.018

Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 13 - Impacto Orçamentário da incorporação do LPA ao diagnóstico da 2ª linha de tratamento.

	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Cenário Atual	11.757.703	13.114.733	14.400.798	15.600.646	16.705.025	71.578.904
Cenário Proposto	6.116.392	6.822.323	7.491.338	8.115.502	8.690.004	37.235.560
Incremento	-5.641.311	-6.292.410	-6.909.460	-7.485.143	-8.015.021	-34.343.344

Fonte: Elaboração Própria.

Como é possível inferir das tabelas acima, a incorporação da tecnologia aqui em análise conduz a uma redução nos gastos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose. Sendo que para a 1ª linha de tratamento, no acumulado dos cinco anos estimados, a redução nos gastos chega a mais de 25 milhões de reais; e para os testes associados à 2ª linha de tratamento, essa economia alcança cerca de 34 milhões de reais. Demonstrando um benefício financeiro proeminente uma vez incorporada a tecnologia.

LIMITAÇÕES

Como em todo estudo *ex-ante*, a análise foi desenvolvida com base em pressupostos e conjecturas acerca do cenário que se apresentará nos cinco anos do horizonte temporal. Dito isso, podemos identificar possíveis limitações quanto aos preços futuros dos testes laboratoriais, variável essa que pode sofrer alterações a depender do ambiente econômico que se apresenta. Bem como a variável população, que foi estimada com base em dados de demanda aferida da população que realizou exames para tuberculose, garantindo certo nível de robustez aos valores encontrados, mas pode ser impactada negativamente por surtos e pandemias de difícil previsibilidade.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração da respectiva seção, foi consultado o banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de modo a verificar as tecnologias existentes para os testes de sonda em linha (LPA). Na **Tabela 14** são apresentados os registros ANVISA encontrados durante a pesquisa.

Tabela 14 - Dispositivos LPA com registro ANVISA vigente.

Fabricante	Modelo	Registro ANVISA	Vencimento do Registro	Características
Hain Lifescience Gmbh	Genotype MTBDRplus	80502070057	17/05/2025	Dispositivo para a determinação de resistências a fármacos de primeira linha.
Hain Lifescience Gmbh	Genotype MTBDRsl	80502070059	17/05/2025	Primeiro teste comercial para detecção da resistência de segunda linha, podendo ser processado a partir de amostras pulmonares ou cultivadas com esfregaço positivo.
Hain Lifescience Gmbh	GenoType MTBDRsl VER 2.0	80502070068	22/10/2028	Segunda versão do dispositivo que permite a detecção de resistência às fluoroquinolonas, entre outros, além de apresentar novos maior sensibilidade.

Fonte: ANVISA, 2021.

Cabe informar que durante as pesquisas realizadas no banco de Dados da ANVISA e do *Food and Drug Administration* (FDA) foram evidenciadas tecnologias que realizam teste para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e de resistência a fármacos de 1ª e 2ª linha, em conjunto com sistemas direcionados a operação. A seguir, na **Tabela 15**, são apresentados os sistemas encontrados.

Tabela 15 - Dispositivos para detecção do complexo MTB e de resistência.

Fabricante	Modelo	Características
Cepheid AB	Xpert MTB/RIF	Teste realizado com o sistema GeneXpert, PCR em cartucho, que possui sensibilidade de 92% e que detecta simultaneamente o <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e a resistência à rifampicina (RIF), diretamente do escarro.
Cepheid AB	Xpert MTB/RIF Ultra	Teste realizado com o sistema GeneXpert, PCR em cartucho, e que proporciona melhor desempenho e tempo mais rápido para o resultado, bem como maior sensibilidade, especialmente em casos de tuberculose difamatória negativa.

Abbott Gmbh & Co. Kg	Família Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance	Testes realizados em conjunto com o equipamento <i>System m2000 RealTime</i>
Seegene Inc.	Anyplex™ II MTB/ MDR / XDR Detection	Teste para detecção simultânea de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e sua resistência aos fármacos de primeira e de segunda linha, por meio das tecnologias de oligonucleotídeo de iniciação dupla - DPO (ferramenta fundamental para bloquear a extensão de moldes em ligações não específicas com <i>primers</i> , permitindo a concepção e o desenvolvimento de ensaios com especificidade excepcionalmente elevada) e TOCE (tecnologia que proporciona capacidades de multiplexação aprimoradas, aumentando a flexibilidade de desenho da sonda e proporcionando uma leitura independente da variação da sequência-alvo e da compatibilidade entre plataformas). A combinação das tecnologias DPOe TOCE possibilita a detecção simultânea em tempo real de múltiplas mutações pontuais com alta especificidade.
Becton, Dickinson And Company	BD MAX MDR-TB	Técnica automatizada, realizada no sistema BD MAX, a qual também detecta mutações do gene <i>rpoB</i> associado à resistência à rifampicina, assim como mutações do gene <i>katG</i> e da região promotora <i>inhA</i> , ambas as quais estão associadas à resistência à isoniazida.
Elitech Group S.P. A.	Família MDR/MTB Elite MGB KIT	Ensaio realizado em conjunto para a detecção simultânea do DNA do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e resistência à rifampicina e isoniazida
Hein Lifescience Gmbh	FluoroType MTBDR VER 2.0	Teste baseada na tecnologia <i>Liquid Array</i> , para a detecção baseada em fluorescência de resistências aos medicamentos de primeira linha, rifampicina e isoniazida, é identificado de forma confiável, bem como as mono-resistências.
Roche Molecular Systems, Inc.	Família cobas MTB-RIF_INH	Menu de teste inserido no sistema Cobas 6800/8800 para a realização dos testes de identificação de resistência

Fonte: ANVISA, 2021; FDA, 2021.

Ademais, de modo a realizar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico dos dispositivos que realizam a detecção do complexo MTB, de mutações nas regiões determinantes de resistência à rifampicina e isoniazida (1ª linha) e à fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha), foram efetuadas buscas nos bancos de dados *Clinical Trials*, *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*.

Para as pesquisas realizadas no banco de dados do *Clinical Trials* foram utilizados os descritores “*line probe assays e tuberculosis*”, “*multidrug-resistant e Tuberculosis*” e “*Tuberculosis e drug-resistant*”. Na **Tabela 16** são apresentadas as tecnologias encontradas.

Tabela 16 - Dispositivos para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e de resistência.

Fabricante	Modelo	Característica	Sensibilidade	Especificidade
1-) YD Diagnostics	REBA MTB-MDR	Ensaio de hibridização reversa	Até 20 bacilos	Susceptibilidade a drogas para rifampicina e isoniazida de MTB
2-) YD Diagnostics	REBA MTB-XDR	Ensaio de hibridização reversa	Até 20 bacilos	Detectar susceptibilidade a drogas para canamicina, fluoroquinolona e estreptomicina de MTB.
3-) Universidade da Califórnia e Translational Genomics Research Institute (TGen)	NextGen-RDST	-	97,6%	Isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas e medicamentos anti-TB injetáveis
4-) GenoScreen	Deeplex Myc- TB	Sequenciamento profundo direcionado e análise automatizada de dados	95,3%	Predição simultânea de resistência antimicrobiana a 15 medicamentos antituberculosa

Fonte: Clinical Trials, 2021; YD Diagnostic, 2021.

1-) A tecnologia REBA MTB-MDR é um sistema de hibridização reversa para a determinação da suscetibilidade à rifampicina e isoniazida, que pode utilizar como amostra clínica, escarro, solução de lavagem brônquica, fluido corporal, tecido e amostra cultivada.

2-) O sistema REBA MTB-XDR é um dispositivo de hibridização reversa para a determinação da resistência à canamicina, fluoroquinolona e estreptomicina, por meio da utilização de escarro, solução de lavagem brônquica, fluido corporal, tecido ou amostra cultivada.

3-) A tecnologia NextGen-RDST utiliza amostra de escarro para a detecção de complexo MTB e de mutações nas regiões determinantes de resistência fenotípica clinicamente relevante para isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas e medicamentos anti-TB injetáveis.

4-) O Deeplex Myc- TB é utilizado para a identificação em nível de espécie, genotipagem e previsão de resistência a antibióticos em cepas do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e possui multiplexação de até 384 amostras e aplicável diretamente em amostras clínicas.

Em complemento à pesquisa efetuada no banco de dados do Clinical Trials, foram realizadas novas buscas nos sistemas Cortellis, Espacenet e Patentscope.

A partir dos resultados encontrados no banco de dados do Cortellis, foram realizadas novas pesquisas nos bancos de dados de patentes gerenciados pelo escritório de patentes europeu - EPO (*Espacenet*) e pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI (*Patentscope*).

Na **Tabela 17** são apresentados detalhes dos depósitos de patentes nos âmbitos internacional e nacional, considerados neste documento.

Tabela 17- Patentes dos dispositivos identificados no horizonte tecnológico.

Correspondente Internacional				Pedido brasileiro
Documentos de Patente	Título	Titular	Data do Depósito	Observações
1-) WO2017095271	Método para a detecção genética molecular da resistência da tuberculose de <i>mycobacterium</i> a medicamentos anti-tuberculose de segunda linha (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e capreomicina)	Ltd Liability Company	17/10/2016	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação.
2-) WO2011140237	Processo para detecção de tuberculose resistente a múltiplos fármacos usando PCR em tempo real e análise de melt de alta resolução	Government Of the USA Of America	04/05/2011	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação.
3-) WO2016097291	Composições e métodos para detecção de tuberculose de <i>mycobacterium</i> resistente a medicamentos	Roche Diagnostics Hoffmann La Roche Roche Molecular Systems Inc	18/12/2015	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação.
4-) WO2018065830	Kit de PCR multiplex em tempo real para diagnóstico de tuberculose de resistência a múltiplos fármacos (MDR) e de resistência extensiva a medicamentos (XDR)	Rajagopal Anitha Sadhu Guru Arivan (Rajagopal, Anitha; Sadhu Guru, Arivan)	09/02/2017	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação.
5-) WO2013155189	Detecção de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a medicamentos	Univ New Jersey Med	10/04/2013	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação.

6-) CN101545011	Tira de membrana e kit para detecção de genes mutantes resistentes a drogas de Mycobacterium tuberculosis	Decipher Bioscience Shenzhen C	22/04/2009	-
7-) CN105368939	Primer para detecção rápida do bacilo da tuberculose rifampicina resistente aos medicamentos e kit para detecção rápida do bacilo da tuberculose rifampicina resistente aos medicamentos	Shihezi University	06/11/2015	-

Fonte: Cortellis, Espacenet e Patentscope, 2021

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos pilares do plano de eliminação da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil e em outras regiões endêmicas no mundo é o diagnóstico precoce, incluindo o acesso universal ao teste de suscetibilidade a drogas utilizadas no tratamento dessa doença. Nesse contexto a adoção dos testes de sonda em linha carrega o potencial de trazer maior eficiência à detecção de resistência aos principais antibióticos utilizados no tratamento da doença, agilizando assim o tratamento e favorecendo a instituição de regimes mais curtos de tratamento, recomendados somente quando se conhece o resultado do teste de sensibilidade de segunda linha às quinolonas em menos de 30 dias. Além disso, ressalta-se que não se detecta resistência a isoniazida pelo teste Xpert MTB/RIF®, já incorporado ao SUS, e que esse fármaco compõe os regimes de tratamento mais curtos preconizados para o tratamento das formas resistentes da doença. Dessa forma a utilização dos testes de sonda em linha poderia agilizar o início do tratamento em casos de multirresistência a drogas. Os testes de sonda em linha aqui avaliados apresentaram boa acurácia para o diagnóstico do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em amostras de pacientes com baciloscopia positiva, com alta concordância em relação aos testes fenotípicos. Para a detecção de resistência a rifampicina e fluoroquinolonas observou-se alta acurácia diagnóstica e homogeneidade entre os resultados dos estudos avaliados. Para a detecção de resistência a isoniazida e aminoglicosídeos observou-se alta especificidade, com resultados homogêneos entre os estudos e sensibilidade aceitável com maior heterogeneidade, o que provavelmente se deve ao painel de sondas utilizadas nos testes e a ampla variação regional das mutações que conferem resistência a esses medicamentos. Os tempos para a detecção da resistência e início do tratamento são menores com diferença estatística quando se compara os testes de sonda em linha com os testes fenotípicos em diferentes países, inclusive com alta incidência da doença, o que se alinha com a política pública de eliminação da doença no país.

A análise de custo-utilidade foi conduzida por meio do método analítico da árvore de decisão, por meio da análise de custos com as estratégias de diagnóstico da TB MDR, evidenciando que a utilização da LPAFL e LPASL, possui menor custo com maior efetividade. Estes dados são reforçados pela possibilidade de diminuir o tempo entre a coleta do exame e o diagnóstico e implementação do tratamento, possibilitando o ajuste adequado da terapia medicamentosa. Permite ainda discutir possíveis esquemas encurtados de tratamento, reduzindo, desta forma, os custos e a ocorrência de complicações relacionadas ao tratamento.

No cenário desenvolvido, e dado que o cálculo do custo do teste LPA proporciona uma redução nos gastos públicos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose, a análise do impacto orçamentário demonstra a viabilidade financeira decorrente da incorporação da nova tecnologia.

No primeiro ano de análise, para teste de sensibilidade aos fármacos da 1ª linha de tratamento a redução no valor dispendido atinge R\$ 4.192.794; já para a 2ª linha de tratamento esse valor, no primeiro ano de incorporação, chega a R\$ 5.641.311.

Por fim, que a redução nos gastos proveniente da incorporação procedimento ao SUS, é apenas uma parte de um processo de tomada de decisão robusto, devendo o resultado alcançado ser ponderado conjuntamente com demais avaliações executadas em áreas pertinentes.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 96ª Reunião Ordinária, no dia 07 de abril de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do Complexo Mycobacterium tuberculosis (MTB), bem como mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (2ª linha). Os membros da Conitec consideraram que os testes estão relacionados a uma boa acurácia terapêutica em relação ao teste fenotípico já utilizado no Sistema Único de Saúde, são mais custo-efetivos e relacionados a uma economia orçamentária.

14. REFERÊNCIAS

1. WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2017. [s.l.] Geneva: WHO, 2017.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. World Health Organization; 2019.
4. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva, World Health Organization, 2016a.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). Brasília: MS, 2018.
6. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva, Suíça: World Health Organization 2016.
7. Yuanyuan Bai, Yueling Wang, Chunhong Shao, Yingying Hao, Yan Jin. GenoType MTBDRplus Assay for Rapid Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Meta-Analysis. Plos One. March 2, 2016.
8. Kipiani M, Mirskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 59(11):1559-66. 2014.
9. SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose 2020

10. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. 2018.
11. HAIN LIFESCIENCE. Guia de Utilização. Disponível em https://mobiuslife.com.br/wp-content/uploads/2018/06/hain_01guia-utilizacao.pdf; 2020.
12. Naidoo P, du Toit E, Dunbar R, et al. A comparison of multidrug-resistant tuberculosis treatment commencement times in MDRTBPlus line probe assay and Xpert® MTB/RIF-based algorithms in a routine operational setting in Cape Town. *PLoS One*. 2014;9(7):e103328. Published 2014 Jul 31. doi:10.1371/journal.pone.0103328
13. Shi W, Davies Forsman L, Hu Y, et al. Improved treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis with the use of a rapid molecular test to detect drug resistance in China. *Int J Infect Dis*. 2020;96:390-397. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.049
14. Obregón G, Zevallos K, Alarcón V, et al. Rapid drug susceptibility testing and treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(11):1350-1357. doi:10.5588/ijtld.17.0894
15. Eliseev P, Balantcev G, Nikishova E, et al. The Impact of a Line Probe Assay Based Diagnostic Algorithm on Time to Treatment Initiation and Treatment Outcomes for Multidrug Resistant TB Patients in Arkhangelsk Region, Russia. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152761. Published 2016 Apr 7. doi:10.1371/journal.pone.0152761
16. anrahan CF, Dorman SE, Erasmus L, Koornhof H, Coetzee G, Golub JE. The impact of expanded testing for multidrug resistant tuberculosis using genotype [correction of geontype] MTBDRplus in South Africa: an observational cohort study [published correction appears in *PLoS One*. 2013;8(6). doi: 10.1371/annotation/47420ec0-db00-4994-a0de-86b5e5d713f4]. *PLoS One*. 2012;7(11):e49898. doi:10.1371/journal.pone.0049898
17. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601075. Published 2017 Jan 18. doi:10.1183/13993003.01075-2016
18. Sun Y, Gao L, Xia H, et al. Accuracy of molecular diagnostic tests for drug-resistant tuberculosis detection in China: a systematic review [published correction appears in *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Oct 1;23(10):1127]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(8):931-942. doi:10.5588/ijtld.18.0550
19. Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. GenoType® MTBDRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD010705. Published 2016 Sep 8. doi:10.1002/14651858.CD010705.pub3
20. Liu Q, Li GL, Chen C, et al. Diagnostic Performance of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl Assays to Identify Tuberculosis Drug Resistance in Eastern China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(13):1521-1528. doi:10.4103/0366-6999.208248
21. Lee YS, Kang HR, Lee SH, et al. Diagnostic usefulness of the GenoType MTBDRplus assay for detecting drug-resistant tuberculosis using AFB smear-negative specimens with positive TB-PCR result. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(5):350-355. doi:10.3109/23744235.2015.1122831
22. Tagliani E, Cabibbe AM, Miotto P, et al. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoType MTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. 2015;53(9):2961-2969. doi:10.1128/JCM.01257-15
23. Siddiqui S, Brooks MB, Malik AA, et al. Evaluation of GenoType MTBDRplus for the detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis on isolates from Karachi, Pakistan. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221485. Published 2019 Aug 19. doi:10.1371/journal.pone.0221485

24. Ahmed S, Shukla I, Fatima N, Varshney SK, Shameem M. Evaluation of genotype MTBDRplus line probe assay in detection of rifampicin and isoniazid resistance in comparison to solid culture drug susceptibility testing in a tertiary care centre of western Uttar Pradesh. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:568-74
25. Maurya AK, Umrao J, Singh AK, Kant S, Kushwaha RA, Dhole TN. Evaluation of GenoType® MTBDRplus assay for rapid detection of drug susceptibility testing of multi-drug resistance tuberculosis in Northern India. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56:139-43
26. Lu Wei, Yan Feng, Jianming Wang, Limei Zhu. Evaluation of MTBDRplus and MTBDRsl in Detecting Drug-Resistant Tuberculosis in a Chinese Population. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2016, Article ID 2064765, 9 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2064765>
27. Jian J, Yang X, Yang J, Chen L. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis on isolates from Beijing, China. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1627-1634. Published 2018 Oct 1. doi:10.2147/IDR.S176609
28. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl Version 2.0 Assay for Second-Line Drug Resistance Detection of Mycobacterium tuberculosis Isolates in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2017;55(3):791-800. doi:10.1128/JCM.01865-16
29. Bedewi Omer Z, Mekonnen Y, Worku A, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for detection of rifampicin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in central Ethiopia. *Int J Mycobacteriol.* 2016;5(4):475-481. doi:10.1016/j.ijmyco.2016.06.005
30. Karimi, Hind & En-Nanai, Latifa & Oudghiri, Amal & Chaoui, Imane & Laglaoui, Amin & Bourkadi, Jamal & El Mzibri, Mohammed & Abid, Mohammed. (2017). Performance of GenoType(®) MTBDRplus assay in the diagnosis of drug-resistant tuberculosis in Tangier, Morocco. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 12. 10.1016/j.jgar.2017.09.002.
31. Sharma BK, Bhandari S, Maharjan B, Shrestha B, Banjara MR. Rapid Detection of Rifampicin and Isoniazid Resistant Mycobacterium tuberculosis Using GenoType MTBDRplus Assay in Nepal. *International Scholarly Research Notices.* 2014;2014:648294. DOI: 10.1155/2014/648294.
32. Lee YS, Kang HR, Lee SH, et al. Diagnostic usefulness of the GenoType MTBDRplus assay for detecting drug-resistant tuberculosis using AFB smear-negative specimens with positive TB-PCR result. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(5):350-355. doi:10.3109/23744235.2015.1122831
33. Zeng X, Jing W, Zhang Y, Duan H, Huang H, Chu N. Performance of the MTBDRsl Line probe assay for rapid detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs and ethambutol in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89(2):112-117. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.011
34. Brossier F, Guindo D, Pham A, et al. Performance of the New Version (v2.0) of the GenoType MTBDRsl Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1573-1580. doi:10.1128/JCM.00051-16
35. Buyankhishig & Tumenbayar, Oyuntuya & Tserelmaa, B. & Sarantuya, J. & Lucero, Marilla & Mitarai, Satoshi. (2012). Rapid molecular testing for multi-resistant tuberculosis in Mongolia: A diagnostic accuracy study. *International Journal of Mycobacteriology.* 1. 40–44. 10.1016/j.ijmyco.2012.01.007.
36. Havumaki J, Hillemann D, Ismail N, et al. Comparative accuracy of the REBA MTB MDR and Hain MTBDRplus line probe assays for the detection of multidrug-resistant tuberculosis: A multicenter, non-inferiority study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173804. Published 2017 Mar 24. doi:10.1371/journal.pone.0173804

37. Ninan, Marilyn & Gowri, Mahasampath & Christopher, Devasahayam & Rupali, Priscilla & Michael, Joy. (2016). The diagnostic utility of line probe assays for multidrug-resistant tuberculosis. *Pathogens and Global Health*. 110. 10.1080/20477724.2016.1214350.
38. Aricha, S.A., Kingwara, L., Mwirigi, N.W. et al. Comparison of GeneXpert and line probe assay for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin-mono resistance at the National Tuberculosis Reference Laboratory, Kenya. *BMC Infect Dis* 19, 852 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4470-9>
39. Maningi NE, Malinga LA, Antiabong JF, Lekalakala RM, Mbelle NM. Comparison of line probe assay to BACTEC MGIT 960 system for susceptibility testing of first and second-line anti-tuberculosis drugs in a referral laboratory in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):795. Published 2017 Dec 28. doi:10.1186/s12879-017-2898-3
40. Sethi S, Yadav R, Saini A, Kaur P, Behera D. Diagnostic accuracy of GenoType® MTBDRsl VER 2.0 in detecting second-line drug resistance to M. tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(4):419-424. doi:10.5588/ijtld.17.0663
41. Singh BK, Sharma SK, Sharma R, et al. Diagnostic utility of a line probe assay for multidrug resistant-TB in smear-negative pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182988. Published 2017 Aug 22. doi:10.1371/journal.pone.0182988
42. Kotwal A, Biswas D, Raghuvanshi S, Sindhwani G, Kakati B, Sharma S. Diagnostic performance of automated liquid culture and molecular line probe assay in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Trop Doct*. 2017;47(2):118-123. doi:10.1177/0049475516675236
43. Chandak RJ, Malhotra B, Bhargava S, Goel SK, Verma D, Tiwari J. Evaluation of MTBDRsl for detecting resistance in Mycobacterium tuberculosis to second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(12):1257-1262. doi:10.5588/ijtld.18.0562
44. Tekin K, Albay A, Simsek H, Sig AK, Guney M. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 SL DST Kit and the GenoType MTBDRsl Test for Detecting Extensively Drug-resistant Tuberculosis Cases. *Eurasian J Med*. 2017;49(3):183-187. doi:10.5152/eurasianjmed.2017.17040
45. Tan Y, Li Q, Wang Q, et al. Evaluation of the MTBDRplus 2.0 assay for the detection of multidrug resistance among persons with presumptive pulmonary TB in China. *Sci Rep*. 2017;7(1):3364. Published 2017 Jun 13. doi:10.1038/s41598-017-03473-7
46. BRANDAO, Angela Pires et al. Speeding up the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden region with the use of a commercial line probe assay. *J. bras. pneumol.* [online]. 2019, vol.45, n.2 [cited 2020-07-26], e20180128. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132019000200201&lng=en&nrm=iso>. Epub Apr 18, 2019. ISSN 1806-3756. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180128>.
47. de Vos, Margaretha & Derendinger, Brigitta & Dolby, Tania & Simpson, John & Helden, Paul & Rice, John & Wangh, Lawrence & Theron, Grant & Warren, Robin. (2018). Diagnostic accuracy and utility of a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis: FluoroType MTBDR. *Journal of Clinical Microbiology*. 56. JCM.00531-18. 10.1128/JCM.00531-18.
48. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR Assay for Detection of Rifampin and Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(6):e00072-18. Published 2018 May 25. doi:10.1128/JCM.00072-18
49. Haasis, Carsten; Rupp, Jan; Andres, Sönke; Schlüter, Birte; Kernbach, Margrit; Hillemann, Doris; Kranzer, Katharina. Validation of the FluoroType® MTBDR assay using respiratory and lymph node samples. *Tuberculosis*, Volume 113, December 2018, Pages 76-80.

50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.
51. Hain Lifescience. Catálogo – GenoType MTBDRplus® e GenoType MTBDRsl®, 2021. Disponível em: <https://mobiuslife.com.br/wp-content/uploads/2018/04/hain.pdf#page=10>.
52. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet respiratory medicine* 2018; 6(4):265-275.
53. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* 2017; 49:1602445. DOI:10.1183/13993003.02445-2016.
54. Gallo JF, Pinhata JMW, Galesi VMN, et al. Prevalence, associated factors, outcomes and transmission of extensively drug-resistant tuberculosis among multidrug-resistant tuberculosis patients in São Paulo, Brazil: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24(8): 889-895.
55. Kritski AL. Multidrug-resistant tuberculosis emergence: a renewed challenge. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2010; 36(2):157-158.
56. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
57. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *European Respiratory Journal* 2013; 42(1):156-168.
58. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49:1600803. DOI: 10.1183/13993003.00803-2016.
59. Guo N, Marra CA, Marra F, et al. Health state utilities in latent and active tuberculosis. *Value in Health* 2008; 11(7):1154-1161.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. 2014.

Referências Bibliográficas da seção de monitoramento tecnológico

- ANVISA. **Consulta – produtos para a saúde**, 2021. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acesso em 04 de abr. de 2021.
- CLINICAL Trials. **Database**, 2021. Disponível em: < <https://www.clinicaltrials.gov/>>. Acessado em 05 de abr. de 2021.
- CLARIVATE analytics **CORTELLIS**, 2021. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acessado em 04 de abr. de 2021.
- ESPAENET. **Patent Search**, 2021. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com>>. Acessado em 05 de abr. de 2021.

FOOD & Drug Administration. **Medical Devices**, 2021. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 05 de abr de 2021.

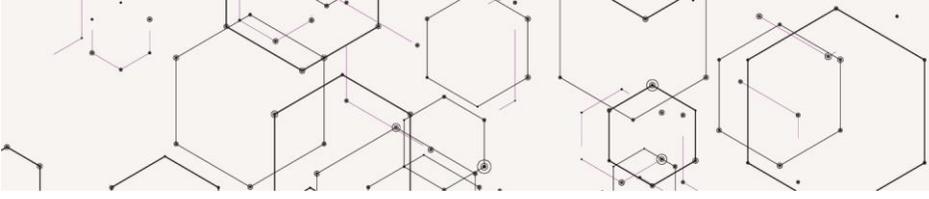
PATENTSCOPE. **Wipo IP Portal**, 2021. Disponível em: < <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>>. Acessado em: 05 de abr. de 2021.

ANEXO 1

Principais características dos estudos incluídos no parecer técnico-científico

Desfecho 1: Tempo até o início do tratamento e desfechos clínicos					
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®					
Autores, ano, país	Delineamento	População, número	Comparadores	Desfechos	Resultados
Naidoo <i>et al.</i> , 2014, África do Sul ⁽¹²⁾	Estudo observacional retrospectivo (2011 a 2012)	Indivíduos diagnosticados com tuberculose multirresistente (resistência a rifampicina) (n=541)	<p>Comparação de dois algoritmos diagnósticos:</p> <p>1. Algoritmo com o teste para detecção de resistência Hain-MDRTBPlus line probe assay® (n=414). Implementação desde 2008.</p> <p>2. Algoritmo com o teste para detecção de resistência Xpert MTB/RIF (Xpert)® (n=127). Introdução em 2011.</p>	<p>Primário: tempo entre a coleta da amostra e o início do tratamento que é dividido em duas etapas: 1. tempo entre a coleta da amostra até a finalização do resultado e 2. tempo entre a disponibilização dos resultados e o início do tratamento</p>	<p>1. Tempo entre a coleta da amostra e início do tratamento (em dias): para o algoritmo Hain-MDRTBPlus line probe assay® 43 dias IC 95% 40 a 46 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® 17 dias IC 95% 13 a 22 dias. Diferença de 25 dias (IC 95% 17 a 32 dias); (p<0,001).</p> <p>2. Tempo entre a coleta da amostra até a finalização do resultado: para o algoritmo Hain-MDRTBPlus line probe assay® 24 dias IC 95% 22 a 25 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® 1 dia IC 95% <1 a 1 dia. Diferença no tempo médio de 20 dias (IC 95% 14 a 27 dias); (P<0,001).</p> <p>3. Tempo entre a disponibilização dos resultados e o início do tratamento: para o algoritmo Hain-MDRTBPlus line probe assay® 14 dias IC 95% 13 a 15 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)® 10 dias IC 95% 8 a 14 dias. Diferença no tempo médio de 5 dias (IC 95% 1 a 9 dias); (p = 0,015).</p>
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl versus teste de referência fenotípico					
Shi <i>et al.</i> , 2020. China, Suécia ⁽¹³⁾ .	Estudo observacional.	Amostras de pacientes diagnosticados com tuberculose em sua maioria homens com idade média de 47 anos em ambos os grupos.	<p>1. Grupo pré-implementação dos testes em linha (teste fenotípico de referência) n=114. 2. Grupo pós implementação dos testes em linha, n=128</p>	<p>1. Tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente.</p> <p>2. Tempo até o início do tratamento de primeira linha.</p> <p>3. Tempo até o início do tratamento de segunda linha.</p> <p>4. Sucesso do tratamento.</p> <p>5. Associação entre o tempo até o diagnóstico e sucesso do tratamento.</p>	<p>1. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 16 vs 62 dias, post vs pré; P = 0,001).</p> <p>2. O tempo até o início de tratamento de primeira linha foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 11 vs 59 dias, post vs pré; P = 0,001).</p> <p>3. O tempo até o início de tratamento de segunda linha foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 19 vs 69 dias, post vs pré; P = 0,001).</p> <p>4. A porcentagem de indivíduos que atingiu sucesso (conversão da cultura) de tratamento foi maior no grupo pós-implementação com significância estatística (87 [68%] vs 54 [47%], pós vs. pré; P = 0,001).</p> <p>5. A associação entre o tempo até o diagnóstico e a conversão de cultura foi estatisticamente significativa com mais indivíduos que</p>

					tiveram o diagnóstico mais rápido (pós-implementação) atingindo sucesso de tratamento em 4 e 24 meses (26%, 32/121 vs 8%, 8/104); (72%, 87/121 vs 52%, 54/104), respectivamente.
Moore <i>et al.</i> , 2018. Peru, Estados Unidos, Reino Unido ⁽¹⁴⁾ .	Estudo observacional retrospectivo.	Dados de 2671 pacientes diagnosticados com tuberculose multirresistente a drogas, idade média de 32 anos e em sua maioria do sexo masculino (63-65%).	1. Grupo diagnosticado por teste fenotípico de referência n=1241. 2. Grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus, n=1430	1. Taxa de sucesso de tratamento (proporção de curados e que completaram o tratamento). 2. Chance de morte.	1. Aumento estatisticamente significativo na taxa de sucesso de 10,8% para o braço que foi diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus (teste Z para comparação de proporções 0,64 vs. 0,56, P<0,001). 2. Menor chance de morte para o grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus (OR 0,46, IC 95% 0,33–0,64).
Eliseev <i>et al.</i> , 2016. Rússia, Reino Unido, França ⁽¹⁵⁾ .	Estudo observacional retrospectivo.	Dados de 295 pacientes com suspeita de tuberculose multirresistente com baciloscopia positiva e negativa.	1. Grupo diagnosticado por teste fenotípico de referência n=163. 2. Grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus ou GenoType® MTBDRsl n=132.	1. Tempo médio entre a primeira visita e início do tratamento para indivíduos com baciloscopia positiva. 2. Tempo médio entre a primeira visita e início do tratamento para indivíduos com baciloscopia negativa.	1. Indivíduos com baciloscopia positiva: tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) 90 dias (63–1.321). Tempo médio para meio de cultura BacTAlert® 74 dias (31–990). Tempo médio para GenoType®(LPA) 24 dias (6–511). Menor tempo para GenoType® com diferença estatística LJ vs. LPA: p<0.001 e BacTAlert® vs. LPA: p<0.001. 2. Indivíduos com baciloscopia negativa: tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) 140 (29–858). Tempo médio para algoritmo cultura líquida (MGIT) + LPA 62 (24–579). Tempo médio para algoritmo cultura líquida (LJ) + LPA 113 (67–253). Menor tempo para GenoType® + MGIT versus LJ com diferença estatística LJ vs. MGIT+LPA: p<0,001. Sem diferença para LJ vs. LJ+LPA: p = 0,037.
Hanrahan <i>et al.</i> , 2012. Estados Unidos, África do Sul ⁽¹⁶⁾ .	Estudo observacional retrospectivo	Dados de 2.253 pacientes adultos com diagnóstico de tuberculose.	1. Grupo pré-implementação dos testes em linha (teste fenotípico de referência) n=1176. 2. Grupo pós implementação dos testes em linha n=1177.	1. Tempo médio entre a coleta da amostra e o resultado do teste de sensibilidade. 2. Tempo médio entre a coleta da amostra e o início do tratamento.	1. Houve diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o resultado do teste de sensibilidade. Para o grupo pré-implementação 52 dias (amplitude interquartil: 41–77 dias). Para o grupo pós-implementação 26 dias (AIQ: 11–52 dias); p=0,008). 2. Houve diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o início do tratamento. Para o grupo pré-implementação 78 dias (amplitude interquartil: 52– 93 dias). Para o grupo pós-implementação 62 dias (AIQ: 32–86 dias); p=0,045).
Desfecho 2: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia diagnóstica					
Avaliação dos testes GenoType MTBDRplus 1.0; 2.0 e Nipro NTM + MDRTB detection kit 2 versus teste de referência fenotípico					
Nathavitharan <i>et al.</i> , 2016. Estados Unidos, Suíça, Reino Unido e Canadá ⁽¹⁷⁾ .	Revisão sistemática e metanálise (2004 a 2015).	Foram incluídos 74 estudos com delineamento transversal, caso-controle, observacional ou estudos controlados randomizados. A maioria foi de estudos	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus V1; V2 ou Nipro NTM + MDRTB detection kit 2 e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=21.225 amostras). 2. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (somente testes diretos, de amostras de pacientes) (n=10.560 amostras).	1. Sensibilidade 96,7% (IC 95% 95,6–97,5). Especificidade 98,8% (IC 95% 98,2–99,2). 2. Sensibilidade 96,3% (IC 95% 94,6–97,5). Especificidade 98,2% (IC 95% 97,2–98,8). 3. Sensibilidade 96,9% (IC 95% 95,4–98,0). Especificidade 99,3% (98,6–99,6). 4. Sensibilidade 95,3% (IC 95% 93,4–96,6). Especificidade 99,5% (IC 95% 98,6–99,8).



transversais. Os testes foram realizados diretamente em amostras dos pacientes ou indiretamente em espécimes isolados em cultura.

3. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (somente testes indiretos, de isolados em cultura) (n=10.696 amostras).
4. Comparação com teste de suscetibilidade composto a rifampicina (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=5.483 amostras).
5. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=5.484 amostras).
6. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=20.954 amostras).
7. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (somente testes diretos, de amostras de pacientes) (n=10 472 amostras).
8. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (somente testes indiretos, de isolados em cultura) (n=10.462 amostras).
9. Comparação com teste de suscetibilidade composto a isoniazida (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=4.516 amostras).
10. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=4.520 amostras).
11. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade à tuberculose multirresistente (isoniazida e rifampicina) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=13.033 amostras).
12. Comparação com teste de suscetibilidade composto à tuberculose multirresistente (isoniazida e rifampicina) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=2.745 amostras).
13. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade à tuberculose multirresistente (isoniazida e rifampicina) (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes

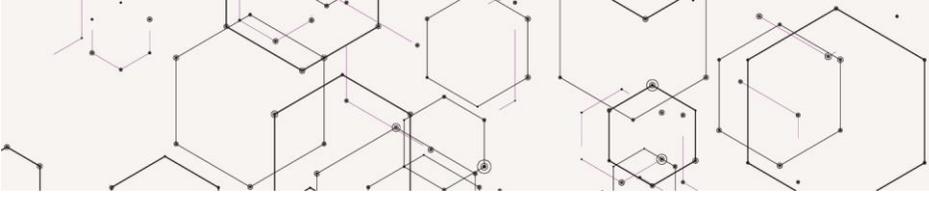
5. Sensibilidade 95,2% (IC 95% 93,2–96,7). Especificidade 98,9% (IC 95% 98,0–99,4).
6. Sensibilidade 90,2% (IC 95% 88,2–91,9). Especificidade 99,2% (IC 95% 98,7–99,5).
7. Sensibilidade 89,2% (IC 95% 85,8–91,9). Especificidade 98,4% (IC 95% 97,5–98,9).
8. Sensibilidade 91,0% (IC 95% 88,6–93,0). Especificidade 99,7% (99,3–100).
9. Sensibilidade 85,1% (IC 95% 80,8–88,6). Especificidade 99,9% (IC 95% 99,6–99,9).
10. Sensibilidade 85,0% (IC 95% 80,5–88,6). Especificidade 99,5% (99,1–99,8).
11. Sensibilidade 92,9% (IC 95% 90,2–94,7). Especificidade 99,3% (IC 95% 98,7–99,6).
12. Sensibilidade 86,6% (IC 95% 81,9–90,3). Especificidade 99,6% (IC 95% 98,9–99,9).
13. Sensibilidade 86,9% (IC 95% 82,1–90,7). Especificidade 99,5% (IC 95% 97,9–99,9).

				diretos ou indiretos) (n=2.745 amostras).	
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl versus teste de referência fenotípico					
Sun <i>et al.</i> , 2019. China ⁽¹⁸⁾ .	Revisão sistemática e metanálise. (2000 a 2017).	Foram incluídos 71 estudos transversais, observacional ou controlados randomizados em que se avaliou a acurácia de testes moleculares para detecção de resistência em tuberculose em pacientes chineses em amostras diretas ou espécimes isolados em cultura. Foram incluídos estudos em que os testes de referência eram fenotípicos de suscetibilidade baseados em cultura ou compostos incluindo fenotípico e um de sequenciamento genético. Foram avaliadas as suscetibilidades às seguintes drogas: rifampicina, isoniazida, fluorquinolonas (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina ou gatifloxacina), canamicina, capreomicina e amicanina.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus ou Geno Type MTBDRsl e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detecção de resistência a rifampicina (n=10.401 - 24 estudos). 2. Detecção de resistência a rifampicina em amostras colhidas diretamente de pacientes (16 estudos) e em isolados em cultura (7 estudos). 3. Detecção de resistência a isoniazida (n=10.356 - 24 estudos). 4. Detecção de tuberculose multirresistente (n=6.605 - 15 estudos). 5. Detecção de resistência à fluoroquinolonas (ofloxacina e moxifloxacina) (n=522 - 4 estudos). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efeito sumário - sensibilidade 91% (IC 95% 88-93) e especificidade 98% (IC 95% 96-99). 2. Amostras de pacientes (direto) - efeito sumário - sensibilidade 89% (IC 95% 85-91) e especificidade 98%. Isolados em cultura (indireto) - efeito sumário - sensibilidade 96% (IC 95% 93-98) e especificidade 98%. 3. Efeito sumário - sensibilidade 78% (IC 95% 76-80) e especificidade 98% (IC 95% 96-99). 4. Efeito sumário - sensibilidade 78% (IC 95% 73-82) e especificidade 99% (IC 95% 98-100). 5. Ofloxacina - sensibilidade 90 a 94% e especificidade 91 a 95%. Moxifloxacina - sensibilidade 94% e especificidade 93%.
Theron <i>et al.</i> , 2016. África do Sul, Reino Unido ⁽¹⁹⁾ .	Revisão sistemática e metanálise (até 2015).	Foram incluídos 27 estudos com delineamento transversal ou caso controle em que se	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRsl 1.0 e 2.0 e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Detecção de resistência a fluoroquinolonas por Geno Type® MTBDRsl 1.0 em cultura (n=2223 - 19 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1771 - 9 estudos).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 85,6% (IC 95% 79,2%-90,4%) e especificidade 98,5% (IC 95% 95,7%-99,5%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 86,2% (IC 95% 74,6%-93,0%) e especificidade 98,6% (IC 95% 96,9%-99,4%). 2. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 76,5% (IC 95%

		<p>avaliou a acurácia dos testes ou Geno Type MTBDRsl 1.0 e Geno Type MTBDRsl 2.0 para detecção de resistência em tuberculose em amostras diretas ou espécimes isolados em cultura. Foram incluídos estudos em que os testes de referência eram fenotípicos de suscetibilidade baseados em cultura ou compostos incluindo fenotípico e um de sequenciamento genético. Foram avaliadas as suscetibilidades a fluorquinolonas, aminoglicosídeos e à acurácia em relação à detecção de tuberculose extensivamente resistente.</p>		<p>2. Detecção de resistência a aminoglicosídeos por Geno Type® MTBDRsl 1.0 em cultura (n=1921 – 16 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1639 – 8 estudos).</p> <p>3. Detecção de tuberculose extensivamente resistente por Geno Type® MTBDRsl 1.0 em cultura (n=880 – 8 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1420 – 6 estudos).</p> <p>4. Detecção de resistência a fluorquinolonas por Geno Type® MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo).</p> <p>5. Detecção de resistência a aminoglicosídeos por Geno Type® MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo).</p> <p>6. Detecção de tuberculose extensivamente resistente por Geno Type® MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo).</p>	<p>63,3%-86,0%) e especificidade 99,1% (IC 95% 97,3%-99,7%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 87,0% (IC 95% 38,1%-98,6%) e especificidade 99,5% (IC 95% 93,6%-100,0%).</p> <p>3. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 70,9% (IC 95% 42,9%-88,8%) e especificidade 98,8% (IC 95% 96,1%-99,6%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 69,4% (IC 95% 38,8%-89,0%) e especificidade 99,4% (IC 95% 95,0%-99,3%).</p> <p>4. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 97% (IC 95% 83%-100%) e especificidade 98% (IC 95% 93%-100%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 80% (IC 95% 28%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 40%-100%).</p> <p>5. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 89% (IC 95% 72%-98%) e especificidade 90% (IC 95% 84%-95%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 80% (IC 95% 28%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 40%-100%).</p> <p>6. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 79% (IC 95% 49%-95%) e especificidade 97% (IC 95% 93%-99%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 50% (IC 95% 1%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 59%-100%).</p>
<p>Liu <i>et al.</i>, 2017. Estados Unidos; China⁽²⁰⁾.</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Foram incluídos 235 pacientes em sua maioria homens, com idade média de 49,6 anos. Desses 37,4% eram casos novos e o restante previamente tratados.</p>	<p>Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus ou Geno Type MTBDRsl e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).</p>	<p>1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus.</p> <p>2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.</p> <p>3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus.</p> <p>4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 97,7% (IC 95% 94,7–99,2), especificidade de 66,7% (IC 95% 41,0–86,7), valor preditivo positivo de 97,2% (IC 95% 94,1–99,0) e valor preditivo negativo de 70,6% (IC 95% 44,0–89,7).</p> <p>2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 69,9% (IC 95% 63,0–76,2), especificidade de 69,2% (IC 95% 52,4–83,0), valor preditivo positivo de 91,9% (IC 95% 86,4–95,8) e valor preditivo negativo de 31,4% (IC 95% 21,8–42,3).</p> <p>3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 69,8% (IC 95% 62,8–76,2), especificidade de 76,8% (IC 95% 61,4–88,2), valor preditivo positivo de 93,1% (IC 95% 87,6–96,6) e valor preditivo negativo de 36,3% (IC 95% 26,4–47,0).</p> <p>4. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 90,9% (IC 95% 82,2–96,3), especificidade de 95,2% (IC</p>

				<p>de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>6. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>7. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.</p>	<p>95% 90,4–98,1), valor preditivo positivo de 90,9% (IC 95% 82,2–96,3) e valor preditivo negativo de 95,2% (IC 95% 90,4–98,1).</p> <p>5. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 77,8% (IC 95% 52,4–93,6), especificidade de 99,5% (IC 95% 97,3–100,0), valor preditivo positivo de 93,3% (IC 95% 68,1–99,8) e valor preditivo negativo de 98,1% (IC 95% 95,1–99,5).</p> <p>6. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 63,7% (IC 95% 54,1–72,6), especificidade de 86,4% (IC 95% 78,5–92,2), valor preditivo positivo de 82,8% (IC 95% 73,2–90,0) e valor preditivo negativo de 69,9% (IC 95% 61,4–77,4).</p> <p>7. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 46,2% (IC 95% 19,2–74,9), especificidade de 100% (IC 95% 98,0–100,0), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 54,1–100,0) e valor preditivo negativo de 96,3% (IC 95% 92,5–98,5).</p>
Lee <i>et al.</i> , 2015. Coreia do Sul ⁽²¹⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 105 amostras positivas ou negativas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaços (baciloscopia). Todas as amostras eram positivas para tuberculose quando avaliadas por PCR. A maioria das amostras foram colhidas de homens com idade média de 66 anos.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	<p>1. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia negativo para detecção de resistência a rifampicina. Concordância entre testes.</p> <p>2. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia negativo para detecção de resistência a isoniazida. Concordância entre testes.</p> <p>3. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia positivo para detecção de resistência a rifampicina. Concordância entre testes.</p> <p>4. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia positivo para detecção de resistência a isoniazida. Concordância entre testes.</p>	<p>1. O teste Geno Type® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina (baciloscopia negativa) uma sensibilidade de 100% (IC 95% 100–100), especificidade de 98% (IC 95% 94,2–100), valor preditivo positivo de 75% (IC 95% 32,6–100) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 100–100). A concordância entre os testes foi substancial (k=0,847).</p> <p>2. O teste Geno Type® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida (baciloscopia negativa) uma sensibilidade de 83,3% (IC 95% 53,5–100), especificidade de 97,9% (IC 95% 93,9–100), valor preditivo positivo de 83,3% (IC 95% 53,5–100) e valor preditivo negativo de 97,9% (IC 95% 93,9–100). A concordância entre os testes foi substancial (k=0,812).</p> <p>3. O teste Geno Type® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina (baciloscopia positiva) um desempenho de 100% para todos os parâmetros. A concordância entre os testes foi total (k=1).</p> <p>4. O teste Geno Type® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida (baciloscopia positiva) uma sensibilidade de 100% (IC 95% 100–100), especificidade de 90,7% (IC 95% 82,0–99,4), valor preditivo positivo de 66,7% (IC 95% 40,0–93,3) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 100–100), A concordância entre os testes foi razoável (k= 0,754).</p>
Tagliani <i>et al.</i> , 2015. Itália, Alemanha, Suécia,	Estudo observacional multicêntrico	Foram avaliadas 228 amostras em cultura e 231 amostras de pacientes colhidas	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRsl V2 e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	<p>1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a fluoroquinolonas (ofloxacina e moxifloxacina) por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 83,6% (IC 95% 73,4%-90,3%), especificidade de 100% (IC 95% 97,6%-100%), A concordância entre testes foi de 94,7% (IC 95% 91,0%-97,0%),</p>

Belarus ⁽²²⁾ .		entre 2009 e 2013.		2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a aminoglicosídeos (estreptomina, amicacina, canamicina) por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.	2, O teste apresentou para detecção de resistência a aminoglicosídeos uma sensibilidade de 86,4% (IC 95% 79,9%-91,0%), especificidade de 90,1% (IC 95% 81,7%-94,9%), A concordância entre testes foi de 87,7%,
Siddiqui <i>et al.</i> , 2019. Estados Unidos, Paquistão ⁽²³⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 96 amostras coletadas de indivíduos e com resultado positivo para baciloscopia. A idade média foi de 29,4 ano (DP ±13,6) e 45,8% eram homens.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98,8% (IC 95% 93,4–100), especificidade de 92,9% (IC 95% 66,1–99,8), valor preditivo positivo de 98,8% (IC 95% 92,5–99,8) e valor preditivo negativo de 92,9% (IC 95% 64,8–98,9). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 90,6% (IC 95% 83,0–95,6). Os outros parâmetros não foram apresentados,
Ahmed <i>et al.</i> , 2017. Índia ⁽²⁴⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 62 amostras em cultura selecionadas aleatoriamente a partir de 856 amostras colhidas entre 2015 e 2016 de pacientes com diagnóstico de tuberculose e suspeita de tuberculose multirresistente.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico – cultura sólida).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,74%, especificidade de 95,35%, valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 97,62%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 92%, especificidade de 91,89%, valor preditivo positivo de 88,46% e valor preditivo negativo de 94,44%.
Maurya <i>et al.</i> , 2013. Índia ⁽²⁵⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 206 amostras em cultura provenientes de pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98% (IC 95% 92,88-99,70), especificidade de 98,8% (IC 95% 93,59-99,80). 2, O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 98,4% (IC 95% 94,24-99,76), especificidade de 98,8% (IC 95% 93,67-99,81). 3, O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 98,2% (IC 95% 90,24-99,70), especificidade de 100% (IC 95% 97,56-100).
Lu <i>et al.</i> , 2016. China ⁽²⁶⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 112 amostras em cultura de forma cega em relação aos resultados do teste de referência.	Comparação entre 1. Testes em linha: GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre testes. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre testes. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 50%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa=0,65; p<0,001). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 86,11% e especificidade de 47,06%. A concordância entre os testes foi baixa sem diferença estatística (Kappa=0,32; p=0,001). 3. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma



				<p>4. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.</p> <p>5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.</p>	<p>sensibilidade de 94,74%, especificidade de 92,59%. A concordância entre os testes foi substancial sem diferença estatística (Kappa= 0,87; p<0,001).</p> <p>4. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 62,50%, especificidade de 98,81%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa= 0,69; p<0,001).</p> <p>5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 58,82%, especificidade de 91,67%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa=0,50; p<0,001).</p>
<p>Jian <i>et al.</i>, 2018. China⁽²⁷⁾.</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>Foram avaliadas 96 amostras isoladas de cultura das quais 78 conhecidas multirresistentes a drogas (incluindo 12 extensivamente resistentes) e 18 escolhidas de forma randômica.</p>	<p>Comparação entre 1. Testes em linha: GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).</p>	<p>1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.</p> <p>5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina/capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.</p> <p>6. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98,7% (IC 95% 96,2–100), especificidade de 88,9% (72,8–100), valor preditivo positivo de 97,5% (93,9–100) e valor preditivo negativo de 94,1% (81,6–100). Concordância alta (Kappa= 0,895).</p> <p>2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 82,1% (IC 95% 73,3–90,8), especificidade de 94,4% (82,7–100), valor preditivo positivo de 98,5% (95,4–100) e valor preditivo negativo de 54,8% (36,3–73,4), Concordância moderada (Kappa= 0,599).</p> <p>3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 80,8% (IC 95% 71,8–89,7), especificidade de 100% (100–100), valor preditivo positivo de 100% (100–100) e valor preditivo negativo de 54,5% (36,6–72,5). Concordância moderada (Kappa= 0,612).</p> <p>4. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 89,7% (IC 95% 79,8–99,7), especificidade de 96,5% (91,6–100), valor preditivo positivo de 94,6% (87,0–100) e valor preditivo negativo de 93,2% (86,6–99,8). Concordância alta (Kappa= 0,869).</p> <p>5. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina/capreomicina uma sensibilidade de 60,0% (IC 95% 36,5–83,5), especificidade de 98,7% (96,1–100), valor preditivo positivo de 92,3% (75,5–100) e valor preditivo negativo de 90,4% (83,9–96,8). Concordância moderada (Kappa= 0,674).</p> <p>6. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 57,5% (IC 95% 41,5–73,5), especificidade de 98,2% (94,6–100), valor preditivo positivo de 95,8% (87,2–100) e valor preditivo negativo de 76,4% (66,3–86,4). Concordância moderada (Kappa= 0,591).</p>

				7. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	7. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 50,0% (IC 95% 16,8–83,2), especificidade de 97,6% (94,3–100), valor preditivo positivo de 75,0% (36,3–100) e valor preditivo negativo de 93,2% (87,8–98,6). Concordância moderada (Kappa= 0,556).
Gardee <i>et al.</i> , 2017. África do Sul ⁽²⁸⁾ .	Estudo observacional	Foram analisados 268 amostras em cultura isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a aminoglicosídeos (canamicina, capreomicina, ampicacina) por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 95,8–100), especificidade de 98,9% (96,1–99,9), valor preditivo positivo de 97,7% (91,9–99,7) e valor preditivo negativo de 100% (98,0–100,0). 2. O teste apresentou para detecção de aminoglicosídeos uma sensibilidade de 89,2% (IC 95% 79,1–95,6), especificidade de 98,5% (95,7–99,7), valor preditivo positivo de 95,1% (86,3–99,0) e valor preditivo negativo de 96,6% (93,2–98,6).
Omer <i>et al.</i> , 2016. Estados Unidos, Etiópia ⁽²⁹⁾ .	Estudo observacional	Foram analisados 279 amostras em cultura isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 80%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 88,9% e valor preditivo negativo de 99,2%. Concordância de 80%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 82,7%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 96% e valor preditivo negativo de 98,4%. Concordância 86,2%. 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 75%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 99,6%. Concordância de 75%.
Karimi <i>et al.</i> , 2017. Marrocos ⁽³⁰⁾ .	Estudo observacional prospectivo	Foram colhidas e analisadas amostras de 70 pacientes com baciloscopia positiva, idade média de 38,68 ± 11,4 anos e em sua maioria do sexo masculino.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade, para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 92,1% e especificidade de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 97,4% e especificidade de 100%.
Sharma <i>et al.</i> , 2014. Nepal ⁽³¹⁾ .	Estudo observacional	Foram analisadas amostras de 54 pacientes com idade média de 32 anos,	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 89,4% (IC 95% 74,2%–96,5%), especificidade de 100% (IC 95% 75,9%–100%), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 87,3%–100%) e valor preditivo negativo de 80% (IC 95% 87,3%–100%).

		sendo 54% do sexo masculino.		2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 91,4% (IC 95% 75,8–97,7%), especificidade de , 100% (IC 95% 79%–100%), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 86,6%–100%) e valor preditivo negativo de 86,3% (IC 95% 64%–96,4%).
Lee <i>et al.</i> , 2017. Coreia do Sul ⁽³²⁾ .	Estudo observacional retrospectivo.	Foram avaliadas 107 amostras das quais 23 colhidas diretamente de pacientes e 84 de isolados em cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a fluoroquinolonas por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a aminoglicosídeos por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 87,5% (IC 95% 71,0-96,5), especificidade de 94,7% (IC 95% 86,9-98,5), valor preditivo positivo de 87,5% (IC 95% 71,0-96,5) e valor preditivo negativo de 94,7% (86,9-98,5), Concordância (Kappa) 0,822 (0,703-0,940). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a aminoglicosídeos uma sensibilidade de 88,9% (IC 95% 65,3-98,6), especificidade de 98,9% (IC 95% 93,9-100), valor preditivo positivo de 94,1% (IC 95% 71,3-99,9) e valor preditivo negativo de 97,8% (IC 95% 92,2-99,7), Concordância (Kappa) 0,898 (0,784-1,012).
Zeng <i>et al.</i> , 2016. China ⁽³³⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 189 amostras colhidas de pacientes diagnosticados com tuberculose multirresistente a drogas.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 82,5% (IC 95% 73,8-89,3), especificidade de 91,5% (IC 95% 81,3-97,2), valor preditivo positivo de 94,4% (IC 95% 87,5-98,2) e valor preditivo negativo de 75,0% (IC 95% 63,40-84,5), Concordância alta (Kappa= 0,71 – IC 95% 0,60-0,82). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a amicacina uma sensibilidade de 52,6% (IC 95% 35,8-69,0), especificidade de 99,2% (IC 95% 95,5-99,9), valor preditivo positivo de 95,2% (IC 95% 76,1-99,2) e valor preditivo negativo de 87,0% (IC 95% 80,2-92,1). Concordância moderada (Kappa= 0,61 – IC 95% 0,46-0,76). 3. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 58,1% (IC 95% 39,1-75,4), especificidade de 97,7% (IC 95% 93,3-99,5), valor preditivo positivo de 85,7% (IC 95% 63,6-96,8) e valor preditivo negativo de 90,6% (IC 95% 84,4-94,9). Concordância moderada (Kappa= 0,64 – IC 95% 0,47-0,80). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 70,8% (IC 95% 58,2-81,4), especificidade de 93,3% (IC 95% 85,9-97,5), valor preditivo positivo de 88,5% (IC 95% 76,6-95,7) e valor preditivo negativo de 81,4% (IC 95% 72,5-88,4). Concordância moderada (Kappa= 0,66 IC 95% 0,54-0,78).
Brossier <i>et al.</i> , 2016. França ⁽³⁴⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 127 amostras em cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl 2.0 e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a fluoroquinolonas por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção	1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 94,8% (IC 95% 87,4-98,0), especificidade de 98% (IC 95% 89,5-99,7), valor preditivo positivo de 98,7% (IC 95% 92,7-99,8) e valor preditivo negativo de 92,4% (IC 95% 82,1-97,0). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 90,5% (IC 95% 81,7-95,3), especificidade de 94,3% (IC



				<p>de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl.</p> <p>5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.</p>	<p>95% 84,6-98,1), valor preditivo positivo de 95,7% (IC 95% 88,1-98,5) e valor preditivo negativo de 87,7% (IC 95% 76,75-93,9).</p> <p>3. O teste apresentou para detecção de resistência a amicacina uma sensibilidade de 91,3% (IC 95% 79,7-96,6), especificidade de 100% (IC 95% 95,5-100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 91,6-100) e valor preditivo negativo de 95,3% (IC 95% 88,5-98,2).</p> <p>4. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 83% (IC 95% 70,8-90,8), especificidade de 100% (IC 95% 95,1-100), valor preditivo positivo de 100% (92-100) e valor preditivo negativo de 89,2% (IC 95% 80,7-94,2).</p> <p>5. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 83% (IC 95% 70,8-90,8), especificidade de 100% (IC 95% 95,1-100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 92-100) e valor preditivo negativo de 89,2% (IC 95% 80,7-94,2).</p>
Buyankhishig <i>et al.</i> , 2012. Mongólia, Filipinas, Japão ⁽³⁵⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 150 amostras entre coletadas de pacientes com diagnóstico de tuberculose por baciloscopia e isoladas de cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	<p>1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 98,8%, valor preditivo positivo de 98,9% e valor preditivo negativo de 100%. Concordância de 98,6%.</p> <p>2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 98,6%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 98,3%. Concordância 98,7%.</p>
Avaliação dos testes REBA MTB MDR LiPA (YD) versus MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1)					
Havumaki <i>et al.</i> , 2017. Suíça, Alemanha e África do Sul ⁽³⁶⁾ .	Estudo multicêntrico, prospectivo, cego de não-inferioridade.	<p>Fase 1: 375 amostras em cultura previamente selecionadas de forma randômica e caracterizadas por teste fenotípico e sequenciamento de DNA.</p> <p>Fase 2: 440 amostras de pacientes processadas.</p>	Comparação entre dois tipos de teste: 1. REBA MTB MDR LiPA (YD); 2. MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1).	<p>1. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA (YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura.</p> <p>2. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA (YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura.</p> <p>3. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA (YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de tuberculose multirresistente (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura.</p> <p>4. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA</p>	<p>1. Hain V1- sensibilidade - 90,2% (IC 95% 84,8% - 94,2%). Especificidade - 98,5% (IC 95% 95,7% - 99,7%). YD – sensibilidade - 72,4% (IC 95% 65,1% - 78,9%). Especificidade - 98% (IC 95% 95% - 99,5%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,8% (IC 95% -25,1%, -11,1%) e para especificidade 0,5 (IC 95% -3,4%, +2,2%).</p> <p>2. Hain V1- sensibilidade - 89,0% (IC 95% 83,8% - 93%). Especificidade - 99,4% (IC 95% 96,9% - 100%). YD – sensibilidade - 92% (IC 95% 87,3% - 95,4%). Especificidade - 92,6% (IC 95% 87,6% - 96%). O YD atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade +3% (IC 95% +0,8%, +7,3%), mas não para especificidade -6,9% (IC 95% -11,8%, -3,2%).</p> <p>3. Hain V1- sensibilidade - 83,8% (IC 95% 77% - 89,2%), Especificidade - 99,1% (IC 95% 96,8% - 99,9%). YD – sensibilidade - 71,4% (IC 95% 63,6% - 78,4%), Especificidade - 97,3% (IC 95% 94,2% - 99%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -12,3% (IC 95% -20,3%, -4,6%) e para especificidade -1,8% (IC 95% -5,0%, +0,9%).</p>

				<p>(YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes.</p> <p>5. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA (YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes.</p> <p>6. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LiPA (YD) e MTBDRplus V1 LiPA (Hain V1) para a detecção de tuberculose multirresistente (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes.</p>	<p>4, Hain V1- sensibilidade - 97% (IC 95% 93,2% - 99%). Especificidade - 97,1% (IC 95% 94,3% - 98,7%). YD – sensibilidade - 79,6% (IC 95% 72,7% - 85,5%). Especificidade - 84,2%(IC 95% 79,4% - 88,4%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,4% (IC 95% -24,3%, -11,3%) e para especificidade -12,8% (IC 95% -17,8%, -8,5%).</p> <p>5. Hain V1- sensibilidade - 92,8% (IC 95% 88,2% - 96,0%). Especificidade - 95,5% (IC 95% 92,1% - 97,7%). YD – sensibilidade - 84,5% (IC 95% 78,7% - 89,3%). Especificidade - 89,8% (IC 95% 85,4% - 93%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -8,2% (IC 95% -14,0%, -3,1%) e para especificidade -5,7% (IC 95% -10,0%, -1,9%).</p> <p>6, Hain V1- sensibilidade - 93,4% (IC 95% 88,2% - 96,8%). Especificidade - 96,2% (IC 95% 88,2% - 96,8%). YD – sensibilidade - 75,7% (IC 95% 68,0% - 82,2%). Especificidade - 92,0% (IC 95% 88,2% - 94,9%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,8% (IC 95% -25,5%, +10,6%) e para especificidade 4,2%(IC 95% -8,0%, +0,8%).</p>
Avaliação do teste GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert® e teste de referência fenotípico.					
Ninan <i>et al.</i> , 2016. Índia ⁽³⁷⁾ .	Estudo observacional prospectivo.	Foram avaliadas 91 amostras coletadas de pacientes com diagnóstico de tuberculose por baciloscopia e suspeita de multirresistência a drogas. .	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e teste de referência fenotípico 2. GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®.	<p>1. Sensibilidade e especificidade, para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus versus teste de referência fenotípico.</p> <p>2. Sensibilidade e especificidade, para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®.</p> <p>3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus versus teste de referência fenotípico.</p>	<p>1. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 85,2–100%) e especificidade de 93,8% (IC 95% 69,8–99,8%) em relação ao teste de referência fenotípico.</p> <p>2. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,3% (IC 95% 80,8–99,3%) e especificidade de 94,1% (IC 95% 71,3–99,9%) em relação ao teste GeneXpert®.</p> <p>3. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 89,3% (IC 95% 71,8–97,7%) e especificidade de 100% (IC 95% 71,5–100%) em relação ao teste de referência fenotípico.</p>
Avaliação dos testes de cultura líquida MGIT 960 versus GenoType® MTBDRplus e cultura líquida MGIT 960 versus GeneXpert®					
Aricha <i>et al.</i> 2019. Kenya ⁽³⁸⁾ .	Estudo observacional prospectivo	Amostras obtidas de forma randomizadas de homens e mulheres com média de idade de 36,86 anos (DP± 13,3); (n=314).	Comparação entre 1. Cultura líquida MGIT 960 versus MTBDRplus e 2. Cultura líquida MGIT 960 versus GeneXpert	<p>1. Concordância entre o teste de cultura líquida MGIT960 e o teste em linha MTBDRplus para detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade).</p> <p>2. Concordância entre o teste de cultura líquida MGIT960 e o teste GeneXpert para detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade).</p> <p>3. Concordância entre o teste de cultura líquida</p>	<p>1. O teste MTBDRplus para detecção de resistência a rifampicina apresentou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 99,1%. A concordância com o teste de cultura líquida foi boa (Kappa = 0,89, p <0,01).</p> <p>2. O teste GeneXpert para detecção de resistência a rifampicina apresentou uma sensibilidade de 62,50% e uma especificidade de 96,50%. A concordância com o teste de cultura líquida foi moderada (Kappa = 0,59, P <0,01).</p> <p>3. O teste MTBDRplus para detecção de resistência a isoniazida</p>

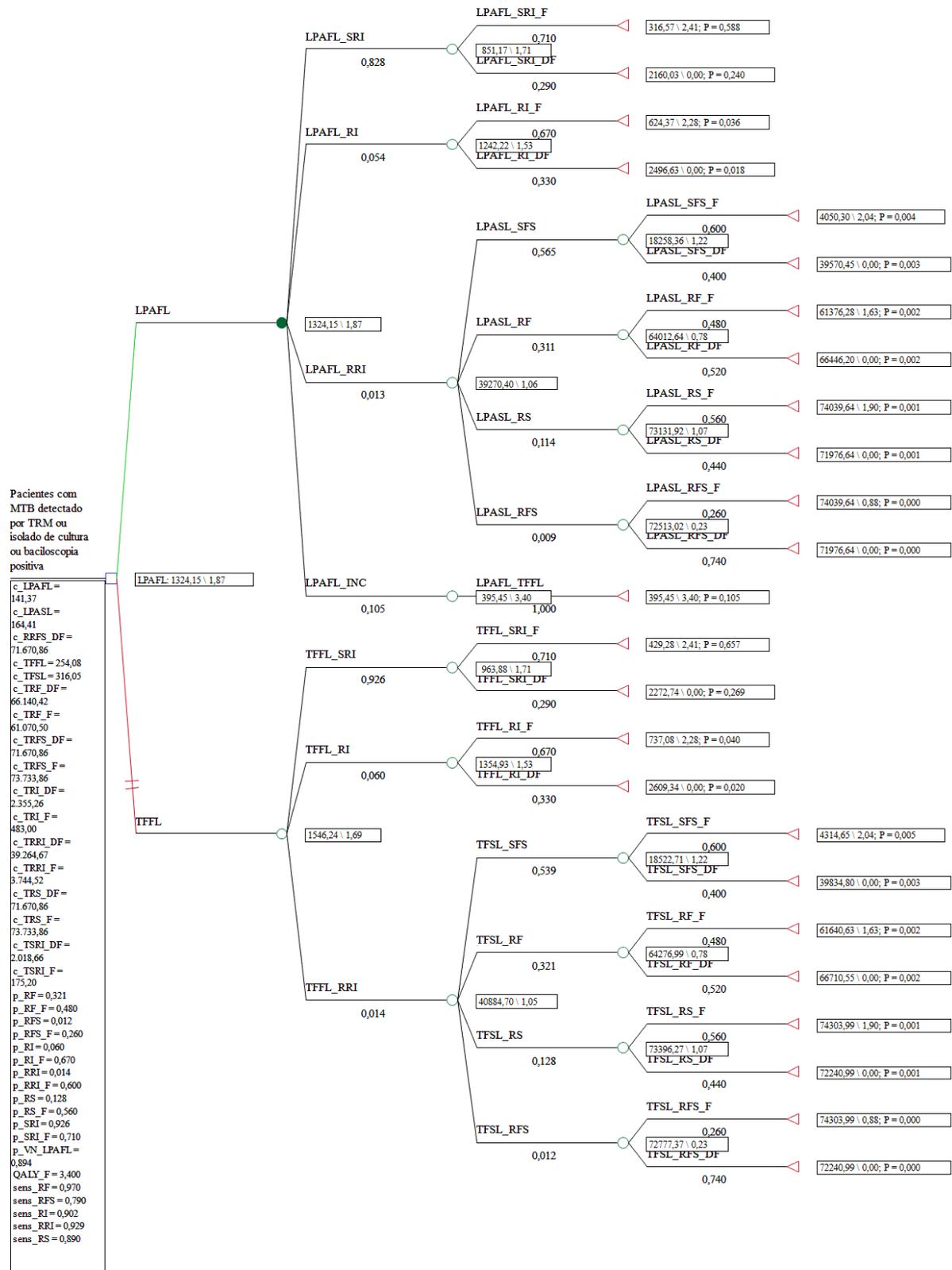
				MGIT960 e o teste em linha MTBDRplus para detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade).	apresentou uma sensibilidade de 91,7% e uma especificidade de 95,3%. A concordância com o teste de cultura líquida foi substancial (Kappa = 0,758 p <0,001).
Avaliação dos testes de cultura líquida MGIT 960 versus GenoType® MTBDRplus ou GenoType® MTBDRsl					
Maningi <i>et al.</i> , 2017. África do Sul ⁽³⁹⁾ .	Estudo observacional prospectivo.	Amostras em cultura com resistência a diferentes drogas (1ª e 2ª linhas) confirmada por cultura líquida. (n=97).	Comparação entre 1. cultura líquida MGIT 960 e GenoType® MTBDRplus ou 2. GenoType® MTBDRsl	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 87,9%, valor preditivo positivo de 58,3% e valor preditivo negativo de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 100%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 93,5% e valor preditivo negativo de 100%. 3. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 91,4%, valor preditivo positivo de 56,2% e valor preditivo negativo de 100%. 4. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 97,7%, valor preditivo positivo de 60% e valor preditivo negativo de 100%. 5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 60%, especificidade de 89,2%, valor preditivo positivo de 68,2% e valor preditivo negativo de 85,3%.
Sethi <i>et al.</i> , 2018. Índia ⁽⁴⁰⁾ .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas diretamente de pacientes e isolados em cultura (n=415).	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 97,2% (IC 95% 93,5–99,1), especificidade de 99,1% (IC 95% 97–99,9), valor preditivo positivo de 98,8% (IC 95% 95,6–99,7) e valor preditivo negativo de 97,9% (IC 95% 95,2–99,1). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 92,5% (IC 95% 79,6–98,4), especificidade de 99,5% (IC 95% 98,1–99,9), valor preditivo positivo de 94,9% (IC 95% 82,3–98,7) e valor preditivo negativo de 99,2% (IC 95% 97,7–99,7). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 92,6% (IC 95% 75,7–99,1), especificidade de 100% (IC 95% 99,1–100), valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 99,5% (IC 95% 98,1–99,9).
Singh <i>et al.</i> , 2017. Índia ⁽⁴¹⁾ .	Estudo observacional prospectivo.	Foram avaliadas 524 amostras de indivíduos com resultado para teste de baciloscopia negativo, mas com	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRplus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 92,6–100), especificidade de 99,2% (IC 95% 95,8–99,9), valor preditivo positivo de 98% (IC 95% 89,3–99,7) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 97,2–100). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma

		suspeita clínica de tuberculose.		preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	sensibilidade de 97,6% (IC 95% 87,3–99,6), especificidade de 98,6% (IC 95% 94,8–99,7), valor preditivo positivo de 95,4% (IC 95% 84,5–99,7) e valor preditivo negativo de 99,3% (IC 95% 95,2–99,4).
Kotwal <i>et al.</i> , 2016. Índia ⁽⁴²⁾ .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas de 145 pacientes em sua maioria homens, com média de idade de 32 anos e diagnóstico de tuberculose confirmado.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida BACTEC MGIT 960 SIRE® e 2. GenoType® MTBDRplus.	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre os testes. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre os testes.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 92% (IC 95% 72,5–98,6) e especificidade de 100% (IC 95% 71,7–100). O nível de concordância é substancial (k=0,887, P<0,001). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 100% (IC 95% 81,5–100) e especificidade de 100% (IC 95% 75,9–100). O nível de concordância é substancial (k=1, P<0,001).
Chandak <i>et al.</i> , 2019. Índia ⁽⁴³⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 205 amostras de isolados em culturas provenientes de pacientes com suspeita ou confirmação de tuberculose resistente. Todas as amostras foram testadas para resistência a drogas de primeira linha.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 4. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. 5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. 6. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 93,2% e especificidade de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a amicacina uma sensibilidade de 78% e especificidade de 100%. 3. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 76,50% e especificidade de 100%. 4. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 75% e especificidade de 100%. 5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 70% e especificidade de 92%. 6. O teste apresentou para detecção de resistência a tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 92,3% e especificidade de 100%.
Tekin <i>et al.</i> , 2017. Turquia ⁽⁴⁴⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 46 cepas previamente identificadas como multirresistente a drogas (pelo menos uma entre rifampicina ou isoniazida).	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 4. Sensibilidade e especificidade para a detecção	1. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a amicacina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001). 2. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a canamicina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001). 3. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a capreomicina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o

				<p>de resistência a ofloxacin por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência.</p> <p>5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a moxifloxacin por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência.</p>	<p>teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 100% e especificidade de 97,5%. Kappa (<5%) (p<0,001).</p> <p>4. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a ofloxacin sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 88,9% e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001).</p> <p>5. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a moxifloxacin sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 85,7% e especificidade de 94,9%. Kappa (<5%) (p<0,001).</p>
Tan <i>et al.</i> , 2017. China ⁽⁴⁵⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas amostras de 4833 pacientes.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDR plus 2.0.	<p>1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus 2.0.</p> <p>2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus 2.0.</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,6% (IC 95% 91,5–96,8) e especificidade de 95,6% (IC 95% 94,4–96,7).</p> <p>2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 81,0% (IC 95% 76,8–84,7) e especificidade de 97,0% (IC 95% 95,9–97,9).</p>
Brandão <i>et al.</i> , 2018. Brasil ⁽⁴⁶⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 341 amostras em cultura provenientes de pacientes com suspeita de tuberculose multirresistente. Esses eram em sua maioria do sexo masculino, com idade média de 37 ±13 anos. A maioria com apresentação clínica pulmonar e sem histórico de tratamento.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDR plus 2.0.	<p>1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p> <p>3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.</p>	<p>1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 77,2-100), especificidade de 99,3% (IC 95% 97,5-99,8), valor preditivo positivo de 86,7% (IC 95% 62,1-96,3) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 98,7-100). Concordância (Kappa) de 0,93 (IC 95% 0,81-1,04).</p> <p>2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 88,5% (IC 95% 71,0-96), especificidade de 100% (IC 95% 98,6-100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 85,7-100) e valor preditivo negativo de 98,9% (IC 95% 96,9-99,6). Concordância (Kappa) de 0,93 (IC 95% 0,82-1,05).</p> <p>3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 91,7% (IC 95% 64,6-98,5), especificidade de 99,7% (IC 95% 98,1-99,9), valor preditivo positivo de 91,7% (IC 95% 64,6-98,5) e valor preditivo negativo de 99,7% (IC 95% 98,1-99,9). Concordância (Kappa) de 0,91 (IC 95% 0,80-1,03).</p>
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus versus FluoroType® MTBDR					
Vos <i>et al.</i> , 2018. Estados Unidos; África do Sul ⁽⁴⁷⁾ .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas diretamente de pacientes (n=448).	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus V2 e 2. FluoroType® MTBDR	<p>1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2.</p> <p>2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2.</p>	<p>1. Sensibilidade 97,8% (94,1–99,3) e especificidade 95,6% (90,4–98,2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.</p> <p>2. Sensibilidade 98,8% (95,1–99,8) e especificidade 97% (92,6–98,9). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.</p>

				3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose multirresistente por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2.	3. Sensibilidade 99,3% (95,8–100) e especificidade 100% (97,2–100). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.
Hillemann <i>et al.</i> , 2018. Alemanha, Reino Unido ⁽⁴⁸⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 180 amostras em cultura.	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus e 2. FluoroType® MTBDR	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus.	1. Para rifampicina, sensibilidade 98,9% (IC 95% 93,8-100%) e especificidade 100% (IC 95% 96-100%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes, 2. Para isoniazida, sensibilidade 91,7% (IC 95% 83,6-96,6%) e especificidade 100% (IC 95% 96,1-100%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.
Haasis <i>et al.</i> , 2018. Alemanha, Reino Unido ⁽⁴⁹⁾ .	Estudo observacional	Foram avaliadas 350 amostras colhidas de pacientes.	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus e 2. FluoroType® MTBDR	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus.	1. Para rifampicina, sensibilidade 96,5% (IC 95% 82,2–99,9) e especificidade 100% (IC 95% 84,6–100). Excelente concordância entre os testes (Kappa=1). 2. Para isoniazida, sensibilidade 70% (IC 95% 45,7–88,1) e especificidade 100% (IC 95% 83,9–100). Excelente concordância entre os testes (Kappa=1).

ANEXO 3 – Modelo analítico – Análise de Custo-Utilidade – Incluindo bedaquilina



ANEXO 4 – Glossário das siglas utilizadas no modelo

SIGLA	Significado
LPAFL	LPA 1ª linha
LPAFL_SRI	LPA 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida
LPAFL_SRI_F	LPA 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida_favorável
LPAFL_SRI_DF	LPA 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida_desfavorável
LPAFL_RI	LPA 1ª linha_resistente a isoniazida
LPAFL_RI_F	LPA 1ª linha_resistente a isoniazida_favorável
LPAFL_RI	LPA 1ª linha_resistente a isoniazida_desfavorável
LPAFL_RRI	LPA 1ª linha_resistente a rifampicina e isoniazida
LPASL_SFS	LPA 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha
LPASL_SFS_F	LPA 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
LPASL_SFS_DF	LPA 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável
LPASL_RF	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas
LPASL_RF_F	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas_favorável
LPASL_RF_DF	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas_desfavorável
LPASL_RS	LPA 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha
LPASL_RS_F	LPA 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha_favorável
LPASL_RS_DF	LPA 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha_desfavorável
LPASL_RFS	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha
LPASL_RFS_F	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
LPASL_RFS_DF	LPA 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável
LPAFL_INC	LPA 1ª linha_inconclusivos
LPAFL_TFFL	LPA 1ª linha_teste fenotípico 1ª linha
TFFL	Teste fenotípico 1ª linha
TFFL_SRI	Teste fenotípico 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida
TFFL_SRI_F	Teste fenotípico 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida_favorável
TFFL_SRI_DF	Teste fenotípico 1ª linha_sensíveis a rifampicina e isoniazida_desfavorável
TFFL_RI	Teste fenotípico 1ª linha_resistente a isoniazida
TFFL_RI_F	Teste fenotípico 1ª linha_resistente a isoniazida_favorável
TFFL_RI	Teste fenotípico 1ª linha_resistente a isoniazida_desfavorável
TFFL_RRI	Teste fenotípico 1ª linha_resistente a rifampicina e isoniazida
TFSL_SFS	Teste fenotípico 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha
TFSL_SFS_F	Teste fenotípico 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
TFSL_SFS_DF	Teste fenotípico 2ª linha_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável
TFSL_RF	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas
TFSL_RF_F	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas_favorável
TFSL_RF_DF	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas_desfavorável
TFSL_RS	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha
TFSL_RS_F	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha_favorável
TFSL_RS_DF	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a injetáveis de 2ª linha_desfavorável
TFSL_RFS	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha
TFSL_RFS_F	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
TFSL_RFS_DF	Teste fenotípico 2ª linha_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável

c_LPAFL	Custo do LPA 1ª linha
c_LPASL	Custo do LPA 2ª linha
c_TFFL	Custo do teste fenotípico 1ª linha
c_TFSL	Custo do teste fenotípico 2ª linha
c_TSRI_F	Custo do tratamento_sensível a rifampicina e isoniazida_favorável
c_TSRI_DF	Custo do tratamento_sensível a rifampicina e isoniazida_desfavorável
c_TRI_F	Custo do tratamento_resistente a isoniazida_favorável
c_TRI_DF	Custo do tratamento_resistente a isoniazida_desfavorável
c_TRRI_F	Custo do tratamento_resistente a rifampicina e isoniazida_favorável
c_TRRI_DF	Custo do tratamento_resistente a rifampicina e isoniazida_desfavorável
c_TSFS_F	Custo do tratamento_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
c_TSFS_DF	Custo do tratamento_sensível a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável
c_TRF_F	Custo do tratamento_resistente a fluoroquinolonas_favorável
c_TRF_DF	Custo do tratamento_resistente a fluoroquinolonas_desfavorável
c_TRS_F	Custo do tratamento_resistente a injetáveis de 2ª linha_favorável
c_TRS_DF	Custo do tratamento_resistente a injetáveis de 2ª linha_desfavorável
c_TRFS_F	Custo do tratamento_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_favorável
c_TRFS_DF	Custo do tratamento_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha_desfavorável
p_VN_LPAFL	Probabilidade de verdadeiro negativo no LPA 1ª linha
Sens_RI	Sensibilidade do LPA_resistente a isoniazida
Sens_RRI	Sensibilidade do LPA_resistente a rifampicina e isoniazida
Sens_RF	Sensibilidade do LPA_resistente a fluoroquinolonas
Sens_RS	Sensibilidade do LPA_resistente a injetáveis de 2ª linha
Sens_RFS	Sensibilidade do LPA_resistente a fluoroquinolonas e injetáveis de 2ª linha
QALY_F	QALY nos desfechos favoráveis

ANEXO 5 – Estimativas dos custos do tratamento – Parte 1

Básico (sensível)	Medicamento: Fase intensiva: 2 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	RHZE (150/75/400/275mg)	120	R\$ 0,49	R\$ 58,80
	Medicamento: Fase manutenção: 4 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	RH (150/75mg)	120	R\$ 0,12	R\$ 14,40
Valor do tratamento completo (6 meses)				R\$ 175,20
Monorresistência isoniazida	Medicamento: Fase intensiva: 2 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	RHZE (150/75/400/275mg)	120	R\$ 0,49	R\$ 58,80
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Valor Total			R\$ 88,20
	Medicamento: Fase manutenção: 7 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	RH (150/75mg)	120	R\$ 0,12	R\$ 14,40
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Valor Total			R\$ 43,80
Valor do tratamento completo (9 meses)				R\$ 483,00
MDR	Fase Intensiva 8 meses Am3 Lfx Trd E Z	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Amicacina	48	R\$ 1,74	R\$ 83,52
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Terizidona	90	R\$ 4,78	R\$ 430,20
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Pirazinamida	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Valor mensal			R\$ 596,61
	Fase Manutenção 10 meses Lfx Trd E	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Terizidona	90	R\$ 4,78	R\$ 430,20
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Valor mensal			R\$ 491,10
	Valor do tratamento completo (18 meses)			
MDR ENCURTADO	FASE 1: 1ª mês - Bdq (semana 1 e 2: 4cp diários; semanas 3 e 4: 2cp 3x/semana) Lfx Cfz Z E Hh (H altas doses) Et	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Bedaquilina	68	R\$ 10,83	R\$ 736,44
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50

	Pirazinamida	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Isoniazida (altas doses) (15 a 20 mg/Kg/dia)	180	R\$ 0,07	R\$ 12,17
	Etionamida	90	R\$ 0,49	R\$ 43,94
	Valor Total			R\$ 957,93
	FASE 1: 2º ao 4º mês - Bdq (2cp 3x/semana) Lfx Cfz Z E Hh (H altas doses) Et	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Bedaquilina	24	R\$ 10,83	R\$ 259,92
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50
	Pirazinamida	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Isoniazida (altas doses) (15 a 20 mg/Kg/dia)	60	R\$ 0,18	R\$ 10,69
	Etionamida	90	R\$ 0,49	R\$ 43,94
	Valor Total			R\$ 479,94
	FASE 2: 2 meses Bdq (2cp 3x/semana) Lfx Cfz Z E	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Bedaquilina	24	R\$ 10,83	R\$ 259,92
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50
	Pirazinamida	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Valor Total			R\$ 425,31
	FASE 3: 3 meses Lfx Cfz Z E	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Levofloxacino 500mg	60	R\$ 0,49	R\$ 29,40
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50
	Pirazinamida	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Etambutol	90	R\$ 0,35	R\$ 31,50
	Valor Total			R\$ 165,39
	Valor do tratamento completo (9 meses)			R\$ 3.744,52
Pré-XDR-Resistente FQ	Medicamento: Fase intensiva: 8 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Amicacina 1000mg (4 meses, 5 dias por semana)	80	R\$ 1,74	R\$ 139,20
	Linezolida 600mg	30	R\$ 92,63	R\$ 2.778,90
	Moxifloxacina 800mg	60	R\$ 10,61	R\$ 636,60
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50
	Pirazinamida 1500mg	90	R\$ 0,24	R\$ 21,99
	Valor Total			R\$ 3.659,19
	Medicamento: Fase manutenção: 10 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total
	Linezolida 600mg	30	R\$ 92,63	R\$ 2.778,90
Moxifloxacina 400mg	30	R\$ 10,61	R\$ 318,30	

	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50	
			Valor Total	R\$ 3.179,70	
	Valor do tratamento completo (18 meses)			R\$ 61.070,50	
XDR-Resistente FQ e SLID	Medicamento: Fase intensiva: 8 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total	
	Amicacina (4 meses, 5 dias por semana)	80	R\$ 1,74	R\$ 139,20	
	Linezolida 600mg	30	R\$ 92,63	R\$ 2.778,90	
	Moxifloxacina 800mg	60	R\$ 10,61	R\$ 636,60	
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50	
	PAS (4g)	60	R\$ 11,71	R\$ 702,60	
	Isoniazida 600mg	60	R\$ 0,18	R\$ 10,69	
				Valor Total	R\$ 4.350,49
	Medicamento: Fase manutenção: 10 meses	Quantidade mensal	Valor unitário	Valor Total	
	Linezolida 600mg	30	R\$ 92,63	R\$ 2.778,90	
	Moxifloxacina	30	R\$ 10,61	R\$ 318,30	
	Clofazimina 100mg	30	R\$ 2,75	R\$ 82,50	
	PAS (4g)	60	R\$ 11,71	R\$ 702,60	
	Isoniazida 600mg	60	R\$ 0,18	R\$ 10,69	
				Valor Total	R\$ 3.892,99
	Valor do tratamento completo (18 meses)			R\$ 73.733,86	

