



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

MARÍLIA DENISE DE SARAIVA BARBOSA

ANÁLISE DO TEMPO E DO CUSTO-EFETIVIDADE PARA DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM UM HOSPITAL NA PARAÍBA

Recife  
2020

MARÍLIA DENISE DE SARAIVA BARBOSA

ANÁLISE DO TEMPO E DO CUSTO-EFETIVIDADE PARA DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM UM HOSPITAL NA PARAÍBA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientador: Prof. Doutor Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Recife  
2020

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

B238a Barbosa, Marília Denise de Saraiva.  
Análise do tempo e do custo-efetividade para diagnóstico e tratamento da tuberculose pulmonar em um hospital na Paraíba / Marília Denise de Saraiva Barbosa. – 2020.  
70 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2020.  
Inclui referências e anexos.

1. Análise custo-benefício. 2. Tuberculose. 3. Diagnóstico. 4. Técnicas de diagnóstico molecular. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar (Orientador). II. Título.

618.9883

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-126)

MARÍLIA DENISE DE SARAIVA BARBOSA

ANÁLISE DO TEMPO E DO CUSTO-EFETIVIDADE PARA DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM UM HOSPITAL NA PARAÍBA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 28/02/2020.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Virgínia Maria Barros de Lorena (Examinadora Interna)  
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. Constantino Giovanni Braga Cartaxo (Examinador Externo)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Wide Pissetti (Examinadora Externa)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Prado Gonçalves (Examinadora Externa)  
Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Dedico este trabalho ao amor incondicional de meus pais Francinete e Américo, e às minhas filhas amadas Aimê e Alice.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter me guiado para esta importante realização pessoal e profissional;

A minha família, pelo apoio imensurável;

Ao Professor Doutor Ricardo Arraes Ximenes, pelos ensinamentos e pela orientação;

Aos Professores Doutores Henrique Gil da Silva Nunesmaia e Constantino Giovanni Braga Cartaxo pela inspiração e incentivo;

Aos colegas e funcionários do Hospital de Doenças Infectocontagiosas Clementino Fraga, em especial Alecsandra Oliveira, pela ajuda técnica na coleta de dados.

Às Mestres Marina Travassos Lopes e Kalyne de Lourdes da Costa Martins, por me ajudarem com seus conhecimentos específicos na análise dos dados e interpretação dos resultados;

Ao Departamento de Pediatria e Genética do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, muito bem representado por Amires, Karenina e Andrea, pelo estímulo e ajuda sempre que necessitei;

Aos colegas da turma de Doutorado, pela amizade e companheirismo;

Agradeço também a todos que tornam possível o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, que viabiliza, a tantos profissionais da saúde, a realização de pesquisas científicas em suas áreas de interesse, além de promover a multidisciplinaridade.

“Mesmo que já tenhas feito uma longa caminhada sempre haverá mais um caminho a percorrer”. (SANTO AGOSTINHO, [S.d])

## RESUMO

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa com elevadas taxas de incidência e morbimortalidade no Brasil e no mundo. Os métodos convencionais disponíveis para o diagnóstico têm baixa acurácia e são lentos na liberação dos resultados, contribuindo para manter a cadeia de transmissibilidade da doença a partir dos pacientes não diagnosticados e, por conseguinte, não tratados. O *GeneXpert* (CEPHEID, SUNNYVALE, CA, USA) ou Teste Rápido Molecular para TB demonstrou, em estudos prévios, boa relação de custo-efetividade em países desenvolvidos, com baixa-média incidência de TB. Assim, este estudo teve por objetivo geral comparar o tempo e custo-efetividade para diagnóstico e tratamento da TB pulmonar (TBP), de acordo com as técnicas convencionais (baciloscopia) e o *GeneXpert*, utilizados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), no estado da Paraíba, no período de 2015 a 2017. O banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para TB (SINAN) foi utilizado para a realização de estudo transversal e analítico, com 1434 pacientes com TBP. Após o início do tratamento específico, foram estudados os desfechos cura, abandono e óbito. A Análise de Custo-Efetividade foi aplicada, utilizando os métodos de Análise Custo-Consequência (ACC), Razão Média de Custo-Efetividade, Árvore de Decisão e Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI). De acordo com os resultados, na Paraíba, o tempo do diagnóstico ao tratamento para TBP foi similar nos pacientes diagnosticados pelo método convencional e pelo *GeneXpert* no período de implantação da técnica molecular. A cura e o abandono foram maiores no grupo da baciloscopia ( $p < 0,05$ ). Além disso, embora o *GeneXpert* possua um custo unitário maior comparado aos métodos convencionais, em situações como, por exemplo, abandono ou óbito, haverá um custo maior vinculado a Baciloscopia quando comparado ao *GeneXpert*. Sendo assim, o *GeneXpert* pode ser considerado mais custo-efetivo em longo prazo.

**Palavras-chave:** Análise Custo-Benefício. Tuberculose. Diagnóstico. Técnicas de diagnóstico molecular.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease with high rates of incidence and morbidity and mortality in Brazil and worldwide. The conventional methods available for diagnosis have low accuracy and are slow in releasing the results, contributing to maintain the chain of transmissibility of the disease from undiagnosed and, therefore, untreated patients. *GeneXpert* (CEPHEID, SUNNYVALE, CA, USA) or Rapid Molecular Test for TB has demonstrated, in previous studies, a good cost-effectiveness ratio in developed countries, with low-medium incidence of TB. Thus, this study aimed to compare the time and cost-effectiveness for the diagnosis and treatment of pulmonary TB (TBP), according to conventional techniques (smear microscopy) and *GeneXpert*, used in the Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), in state of Paraíba, from 2015 to 2017. The database of the Sistema de Informação de Agravos de Notificação para TB (SINAN) was used to carry out a cross-sectional and analytical study with 1434 patients with pulmonary tuberculosis. After the beginning of the specific treatment, the outcomes of cure, abandonment and death were studied. The Cost-Effectiveness Analysis was applied, using the methods of Cost-Consequence Analysis, Average Cost-Effectiveness Ratio, Decision Tree and Incremental Cost-Effectiveness Ratio. According to the results, in Paraíba, the time from diagnosis to treatment for TBP was similar in patients diagnosed by the conventional method and by *GeneXpert* in the period of implantation of the molecular technique. Healing and dropout were higher in the smear group ( $p < 0.05$ ). In addition, although *GeneXpert* has a higher unit cost compared to conventional methods, in situations such as, for example, abandonment or death, there will be a higher cost linked to Bacilloscopy when compared to *GeneXpert*. Therefore, *GeneXpert* can be considered more cost-effective in the long run.

**Keywords:** Cost-Benefit Analysis. Tuberculosis. Diagnosis. Molecular diagnostic techniques.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Teste Rápido para diagnóstico da Tuberculose ..... 23  
**Figura 2** - Fluxograma para investigação diagnóstica de Tuberculose Pulmonar ..... 29

### Artigo 2

- Figura 1** - Gastos em reais (R\$) com os métodos para o diagnóstico da Tuberculose no período de 2015 a 2017, considerando apenas o custo de cada método na perspectiva do SUS..... 48  
**Figura 2** - Gastos em reais (R\$) com o tratamento de pacientes que realizaram o GeneXpert e a Baciloscopia no período de 2015 a 2017..... 49  
**Figura 3** - Gastos em reais (R\$) com o tratamento de pacientes que realizaram a Radiografia do Tórax no período de 2015 a 2017..... 49  
**Figura 4** - Árvore de Decisão para os Métodos de Diagnóstico da Tuberculose, considerando a Razão Média Custo-Efetividade, entre os anos de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa-PB..... 52

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> –Definição operacional das Variáveis Dependentes .....	29
<b>Quadro 2</b> – Categorização das Variáveis Independentes.....	30

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

<b>Tabela 1</b> – Características sócio-demográficas dos pacientes diagnosticados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, no período de 2015 a 2017 .....	37
<b>Tabela 2</b> – Características clínicas e radiológicas dos pacientes diagnosticados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, no período de 2015 a 2017. ....	39
<b>Tabela 3</b> – Comparação do tempo do diagnóstico até o início do tratamento entre os grupos no período de 2015 a 2017.....	40
<b>Tabela 4</b> – Comparação dos desfechos clínicos entre os grupos no período de 2015 a 2017 .....	40

### Artigo 2

<b>Tabela 1</b> – Custo Médio de cada Método para o Diagnóstico da Tuberculose por paciente em Reais (R\$).....	46
<b>Tabela 2</b> – Análise de Custo-Consequência entre os Métodos para Diagnóstico da Tuberculose e os Desfechos de Cura, Abandono e Óbito, entre 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa-PB.....	50
<b>Tabela 3</b> – Razões Médias de Custo-Efetividade entre os Métodos para Diagnóstico da Tuberculose e os Desfechos de Cura, Abandono e Óbito, no período de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa-PB.....	51
<b>Tabela 4</b> – Razões Custo-Efetividade Incremental entre os Métodos de Diagnóstico da Tuberculose e os desfechos Cura, Abandono e Óbito, no período de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, João Pessoa-PB. ....	53

## LISTA DE SIGLAS

<b>RCEI</b>	<b>Razão Custo-Efetividade Incremental</b>
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da Polimerase
<b>ACE</b>	Análise de Custo-Efetividade
<b>ACC</b>	Análise de Custo-Consequência
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>PNCT</b>	Plano Nacional de Combate à Tuberculose
<b>GeneXpert</b>	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TBP</b>	Tuberculose Pulmonar
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>SR</b>	Sintomático Respiratório
<b>MDR/RR</b>	Tuberculose multidrogarresistente e com resistência à rifampicina
<b>CHCF</b>	Complexo Hospitalar Clementino Fraga
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>TB no mundo .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>TB no Brasil .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Plano Nacional de Combate à Tuberculose (PNCT) .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Métodos de diagnósticos para o TBP no Brasil .....</b>	<b>18</b>
2.4.1	Critérios clínicos.....	19
2.4.2	Radiografia de tórax .....	19
2.4.3	Baciloscopia .....	19
2.4.4	Cultura .....	20
2.4.5	GeneXpert .....	21
2.4.6	Padronização do GeneXpert .....	22
<b>2.5</b>	<b>Custo efetividade .....</b>	<b>24</b>
2.5.1	Custo-efetividade para o diagnóstico de TBP.....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Objeto de estudo .....</b>	<b>28</b>
4.1.1	Desenho e local do estudo.....	28
4.1.2	População e amostra da Pesquisa .....	28
4.1.3	Coleta dos dados.....	29
4.1.3.1	<i>Categorização das variáveis do estudo .....</i>	<i>29</i>
<b>4.2</b>	<b>Análise e processamento dos dados.....</b>	<b>30</b>
4.2.1	Análise de Custo-Efetividade.....	30
4.2.2	Etapas da Construção da ACE.....	31
4.2.3	Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI) .....	32
4.2.4	Árvore de Decisão .....	32

<b>4.3</b>	<b>Limitações metodológicas .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Artigo 1 – GeneXpert e técnicas convencionais: análise comparativa do tempo de diagnóstico ao tratamento e desfechos clínicos na Paraíba (2015-2017) .....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Artigo 2 – Análise do custo-efetividade entre as técnicas para diagnóstico da tuberculose pulmonar na Paraíba (2015-2017).....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>58</b>
	<b>ANEXO A - DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA.....</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>67</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença milenar, infectocontagiosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, cuja transmissão ocorre por via respiratória, e que persiste no século XXI como grave problema de saúde pública mundial (BLOOM; MURRAY, 1992). O aumento da transmissibilidade da TB está associado às condições socioeconômicas desfavoráveis e à ineficiência dos programas de controle da doença (GOLUB et al, 2006; MACHADO et al, 2011; OMS, 2013; PANDOLFI et al, 2007).

No Brasil, a TB é a quarta causa de morte por doenças infecciosas e a primeira entre pessoas com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), encontrando-se entre os países responsáveis por 80% dos casos no mundo. É uma doença com prevenção conhecida e tratamento eficaz, no entanto, as técnicas bacteriológicas convencionais disponíveis no Brasil – e recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS) para diagnosticar a doença – possuem baixa sensibilidade ou são lentas na liberação dos resultados (KHÉCHINE; DRANCOURT, 2011). Isso favorece o tratamento empírico e atrasa o específico, contribuindo para o aparecimento de cepas resistentes ao esquema básico (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000).

Atualmente, técnicas moleculares vêm se destacando mundialmente visando a suprir as necessidades de um diagnóstico precoce, diminuindo a cadeia de transmissão e morbidade, ambas associadas ao atraso no diagnóstico e à ausência de tratamento (BOEHME et al, 2011; BRASIL, 2014; OMS, 2013). Um exemplo disto é o Teste Rápido Molecular para Tuberculose (GeneXpert), implementado no Brasil em 2014, com elevada acurácia, simplicidade e rapidez. Quando comparado à cultura (padrão-ouro), diminui o tempo para diagnóstico da TB, de seis a oito semanas para duas horas, reduzindo também o tempo para início do tratamento (BOEHME et al, 2011; KWAK et al, 2013).

O GeneXpert, em estudos prévios, vem apresentando boa relação de custo-efetividade em países desenvolvidos e com baixa-média incidência de TB, além de melhor efetividade quanto mais precoce for realizado na suspeita da doença, principalmente, se realizado na atenção primária (COX et al, 2014; DOWDY et al, 2013; HANRAHAN et al, 2013; VAN RIE et al, 2013). No entanto, estudos sugerem uma disparidade de custo, quando comparado aos diagnósticos convencionais (baciloscopia e cultura), principalmente, a depender da operacionalização adotada e sua utilização no cenário clínico (VAN RIE et al, 2013; PINYOPORNPANISH et al, 2015).

Por exemplo, no Brasil, o *GeneXpert* está sendo utilizado na atenção secundária ou terciária em todos os pacientes com suspeita de TB (exceto aqueles já tratados). Pesquisas demonstram que a efetividade do *GeneXpert* está associada à adoção de medidas educativas (atenção primária) para triagem no início da doença dos pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar (TBP) e que deverão se submeter ao teste molecular (MUYOYETA et al, 2015; PANTOJA; KIK; DENKINGER, 2015; VASSAL et al, 2011).

Assim, no caso de paciente com suspeita de TBP que for encaminhado para a confirmação laboratorial na atenção secundária e terciária poderá não alcançar o desfecho desejado de diagnóstico e início de tratamento precoces e a baixo custo, pelo *GeneXpert* (CONDE et al, 2009). Alguns estudos sugerem restringir este método para pacientes paucibacilares e em alto risco para TBP (HIV, diabetes, câncer, crianças), para aqueles pacientes com risco para TB drogarristente, ou pacientes com baciloscopia negativa associada a critérios clínicos presentes para TBP (COWAN et al, 2015).

Existe grande preocupação quanto ao custo-efetividade do *GeneXpert* em países onde a incidência de TB é maior e com pouca disponibilidade de recursos financeiros (COX et al, 2014; PANTOJA; KIK; DENKINGER, 2015; VASSAL et al, 2011), como o Brasil. Assim, para melhor análise do *GeneXpert*, o MS recomendou que fossem realizados estudos nas regiões pactuadas para a realização do teste, avaliando seu custo-efetividade no período de implantação.

Diante do exposto, surgiu o interesse no desenvolvimento desta tese de Doutorado que é composta de três partes: uma parte contendo revisão de literatura sobre os métodos diagnósticos para TBP e custo-efetividade do *GeneXpert*, e dois artigos originais com uma análise comparativa de custo-efetividade e do tempo do diagnóstico ao início de tratamento da TBP entre as técnicas convencionais e teste rápido molecular na Paraíba. Nos artigos originais, foram realizados estudos transversais utilizando o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para TB (SINAN) entre os anos de 2015 a 2017.

Espera-se fornecer dados sobre o tempo entre o diagnóstico e início do tratamento da TBP, além do custo-efetividade do *GeneXpert* quando comparado as técnicas convencionais, em hospital de referência na cidade de João Pessoa-Paraíba.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

A TB é uma das mais antigas doenças, entre as conhecidas, a afetar seres humanos (LUNA, 2004). O tratamento reduz rapidamente o número de organismos infecciosos transmitidos pelo paciente, e assim previne a transmissão a indivíduos susceptíveis (CONDE et al., 2009).

### **2.1 TB no mundo**

Mesmo diante de sua antiguidade e difundida compreensão quanto à fisiopatologia e tratamento, e apesar da incidência global estar diminuindo 1,4% ao ano desde 2000, mantém-se como uma das dez principais causas de morte por doença infecciosa causada por agente único, superando o HIV/AIDS (OMS, 2018). Em 2015, seis países foram responsáveis por 60% dos novos casos de TB no mundo: Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul. (BRASIL, 2017).

Mesmo assim, em 2017, estimou-se que, no mundo, 10 milhões de pessoas adoeceram por TB, e 1,3 milhão de pessoas morreram em decorrência da doença (OMS, 2018).

Em 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou a implantação do GeneXpert em países com alta carga de TB considerando a tecnologia como capaz de alterar positivamente o cenário em diagnóstico e tratamento da TBP (WHO, 2010).

### **2.2 TB no Brasil**

A meta de redução da incidência da TB traçada pela Estratégia pelo Fim da TB da OMS é de menos de 10/100 mil hab. até 2035 (BRASIL, 2017).

Em 2018, segundo o MS (2019) o Brasil teve um coeficiente de incidência para TB de 36,2/100.000 habitantes, a partir de 75.000 novos casos diagnosticados nesse mesmo ano. Apesar de registrada uma queda média anual de 1% entre os anos de 2009 e 2018, foi observado um acréscimo no coeficiente de incidência entre os anos de 2017 e 2018, sendo de 35,3/100 mil hab. e de 36,2/100 mil hab. respectivamente.

Estes índices epidemiológicos podem ser um reflexo da ampliação do acesso às ferramentas de diagnóstico, devido à ampliação da Rede de Teste Rápido Molecular da TB (RTR-TB) ou evidenciar piora nos indicadores sociais decorrentes da crise econômica que vem sendo enfrentada nos últimos anos (BRASIL, 2019).

Ainda em 2018, segundo os números do SINAN, Manaus (102,6 casos/100 mil hab.) e Rio de Janeiro (89,9 casos/100 mil hab.) apresentaram os maiores coeficientes de incidência de TB no território nacional.

A região Sudeste apresentou o maior número absoluto de novos casos de TB com mais de 33.000 novos casos. A região Norte apresenta os maiores coeficientes de incidência com 44/100 mil hab. e de mortalidade 2,7/100 mil hab., onde é seguida pela região Nordeste com 2,6/100 mil hab. (BRASIL, 2019).

A Paraíba registrou mais de 1.000 novos casos de TB, sendo o sexto estado em número de casos da região Nordeste; coeficiente de incidência de 27,5/100 mil hab., superior apenas ao do estado do Piauí e o menor coeficiente de mortalidade da região com 1,5/100 mil hab. Os resultados demonstram melhora nos índices paraibanos que no ano de 2014 que apresentou incidência de 29,6 casos/100 mil hab., (PARAÍBA, 2014).

Diante do cenário vigente, o governo brasileiro, assim como a comunidade internacional, vem traçando uma série de compromissos em políticas públicas a fim de melhorar os índices epidemiológicos para a TB (WHO, 2019).

### **2.3 Plano Nacional de Combate à Tuberculose (PNCT)**

O PNCT consiste numa série de atividades integradas nos diferentes níveis de atenção à saúde e de governo articuladas em vigilância, prevenção e controle da TB (TEIXEIRA, 1999). Suas metas envolvem abranger 100% dos municípios, com níveis de diagnóstico mínimos de 92% dos casos esperados com tratamento efetivo sobre 85% destes em três anos (BRASIL, 1999). Sendo assim, enfatiza a importância do diagnóstico precoce no controle da doença, destacando que, aproximadamente, 26,7% dos casos permanecem sem confirmação diagnóstica através dos métodos convencionais (BRASÍLIA, 2014).

O MS destaca a implantação de novas tecnologias para o controle da doença, entre elas, a incorporação do *GeneXpert* ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 2014, como um valioso componente nas políticas públicas de combate à TB (BRASIL, 2019).

A proporção de cura entre os casos novos de TBP com confirmação laboratorial no Brasil, em 2017, foi igual a 71,4%. Nesse mesmo ano, 10,8% dos casos novos pulmonares com confirmação laboratorial apresentaram como desfecho o abandono do tratamento (BRASIL, 2019).

Em contrapartida, os casos de TB multidrogarresistente e com resistência à rifampicina (MDR/RR) quando diagnosticados pelo *GeneXpert* apresentaram uma proporção de cura de 59,3%, em 2016 (BRASIL, 2019).

Desta forma, estima-se uma redução na incidência de TB nos próximos anos, com o aumento da detecção de casos, minimizando também, assim, o aparecimento de cepas resistentes aos antibióticos comumente utilizados (CHAGAS et al, 2010).

## **2.4 Métodos de diagnósticos para o TBP no Brasil**

Atualmente, na maioria dos estados brasileiros, onde não foi instituída a *GeneXpert*, o MS recomenda que, a partir da suspeita clínica para TB, sejam utilizados, principalmente, os seguintes exames para confirmação: exame microscópico direto (baciloscopia direta), cultura para micobactéria com identificação de espécie (padrão ouro), teste de sensibilidade antimicrobiana e radiografia de tórax. Além desses exames, orienta-se oferecer o teste anti-HIV a todas as pessoas com TB (BRASIL, 2011).

Segundo Lima et al (2017), os atuais métodos convencionais preconizados pelo MS apresentam limitações, como a baixa sensibilidade da baciloscopia e a demora no resultado da cultura devido à multiplicação lenta do bacilo.

Mesmo com a disponibilidade do *GeneXpert*, a realidade brasileira e de outros países em desenvolvimento, é, inicialmente, o diagnóstico presuntivo de TBP, pelos profissionais de saúde. Assim, a radiografia de tórax assume grande importância, associado aos exames complementares convencionais para o diagnóstico de certeza e início de tratamento (PINTO et al, 2016).

Em alguns casos, nos quais o diagnóstico laboratorial não é conclusivo, a confirmação diagnóstica é feita com base na associação de critérios clínicos, epidemiológicos e resposta satisfatória à terapêutica recomendada (PEDROZO et al, 2010). Isto contribui para tratamentos empíricos sem confirmação diagnóstica, elevando-se os custos associados à doença, uma vez que o tratamento é prolongado, um mínimo de seis meses, podendo estender-se por mais tempo (PINTO et al, 2016).

A detecção de TBP no Brasil tem sido realizada, majoritariamente, em nível de atenção secundária e terciária. Os exames confirmatórios são realizados nos hospitais de referência, resultando em maior espaço de tempo entre a percepção dos sintomas pelo paciente até o diagnóstico (OLIVEIRA et al; 2011).

Neste período, o doente permanecerá mais tempo sem tratamento, piorando seu estado clínico e disseminando a doença na comunidade (OLIVEIRA et al, 2011). Muitos casos de TB não são diagnosticados precocemente pela ausência do reconhecimento de Sintomáticos Respiratórios (SR) pelos profissionais de saúde, quer seja pelos pacientes não terem acesso aos serviços de saúde, ou pela falta de capacitações e educação em saúde continuada para os profissionais que prestam assistência a estes pacientes (OLIVEIRA et al, 2011).

#### 2.4.1 Critérios clínicos

São considerados suspeitos de TB, os pacientes SR, ou seja, aqueles que possuam tosse prolongada por mais de quinze dias, associados a sintomas, tais como perda de peso, febre prolongada não esclarecida, sudorese noturna, contato com pacientes bacilíferos, teste tuberculínico positivo (BRASIL, 2011; LANGE; MORI, 2010).

Nos pacientes pediátricos com TB ativa, o diagnóstico é dificultado pelos sinais e sintomas não específicos, quadros de melhora parcial e pela natureza paucibacilar da TB nesse público que dificulta a confirmação microbiológica (REITHER et al, 2015). Starke (2003) aponta que, em crianças, apenas 10-15% das amostras de escarro são positivas à baciloscopia e 30-40% dos casos prováveis positivam à cultura.

#### 2.4.2 Radiografia de tórax

Embora a radiografia de tórax seja muito importante para o diagnóstico da TB primária, em até 15% dos casos não são demonstradas alterações pulmonares (CONDE et al, 2009).

No entanto, na abordagem inicial de SR, quando presentes anormalidades radiográficas comuns na TBP, a radiografia de tórax contribui na detecção precoce da TBP (MORRONE, 2007).

#### 2.4.3 Baciloscopia

Existem estudos mostrando que 30% dos pacientes na fase inicial da doença não apresentam expectoração espontânea ou, ainda, a baciloscopia será limitada por sua baixa sensibilidade em torno de 65% (BRASÍLIA, 2014), além de o método ser incapaz de diferenciar as espécies de micobactérias, influenciando na sua especificidade (CONDE et al, 2009).

O diagnóstico da TB, principalmente em países de baixa e média renda, baseia-se na baciloscopia por demandar pouca infraestrutura e baixo custo para sua realização (WHO, 2014). Porém, por sua baixa acurácia, gera atrasos no diagnóstico e, por consequência, piora nos quadros vigentes com aumento da morbimortalidade, além de permitir a perpetuação da transmissão do agente, como apontam Uys, Warren e van Helden (2007).

O MS preconiza a realização da baciloscopia em duas amostras: a primeira no momento de consulta e a segunda na manhã seguinte. Diante da negatividade dos resultados, novas amostras podem ser solicitadas a critério médico (BRASIL, 2019).

As chances de falso negativo aumentam em amostras paucibacilares (FERREIRA et al, 2005), além de não determinar resistência medicamentosa ou identificar espécies atípicas (VAN RIE et al, 2013).

Lembra-se, ainda, que se trata de um teste executor dependente em sua quase totalidade, no que se refere à qualidade do esfregaço, à adequação da coloração e leitura da lâmina. Sua sensibilidade varia ainda de acordo com o tipo de lesão, o tipo e o número de amostras e é prejudicada em pacientes paucibacilares como os coinfectados HIV/TB, além de ser dependente da experiência do analisador (BRASIL, 2008).

#### 2.4.4 Cultura

Apesar de ser considerada como método padrão-ouro para o diagnóstico de TB, na prática clínica, poucas vezes a cultura consegue auxiliar na decisão de iniciar o tratamento, devido à demora para a obtenção do resultado.

A cultura identifica o bacilo em mais de 80% dos casos de TBP, com especificidade maior que 98%, possibilitando diagnosticar casos de TBP nos quais a eliminação bacilar não é suficiente para ser detectada pela baciloscopia (BRASÍLIA, 2014). Entretanto, requer cerca de três a oito semanas para a obtenção do resultado, retardando o início do tratamento (CONDE et al, 2009).

Por vezes, não está disponível em áreas endêmicas e não é ferramenta ideal para orientar o tratamento devido ao seu prolongado tempo para confirmação diagnóstica (MARAIS et al, 2006).

#### 2.4.5 GeneXpert

Permite a detecção do DNA do agente em amostras clínicas, em casos de carga bacteriana baixa. Constitui método diagnóstico rápido e acurado (resultado em duas horas), com sensibilidade de 90% (ASSIS et al, 2011). Por sua elevada especificidade (99%), outro potencial benefício do GENEXPERT é a redução do início de tratamento empírico diante de um resultado negativo decorrente de seu maior valor preditivo negativo quando comparado à baciloscopia (PINTO, 2016; STEINGART et al, 2013).

Como aponta Theron et al (2011), em pacientes com baciloscopia negativa, a acurácia do GeneXpert ganha importância, ao passo que menos da metade dos casos notificados em países como Uganda e Quênia são confirmados por testes biológicos, o que sugere “*overtreatment*” e gastos desnecessários aos fundos públicos.

Alguns estudos multicêntricos, randomizados, duplo cego e metanálises, apontam acurácia diagnóstica superior à da baciloscopia (teste inicial realizado na maioria dos cenários) quando comparados à cultura (padrão ouro). A sensibilidade tem se mostrado superior a 90%, ao passo que a especificidade do teste se revela superior a 95%, atingindo 100% em diferentes estudos (ARMAND et al, 2011; BOEHME et al, 2011; BOWLES et al, 2011; IOANNIDIS et al, 2011; MARLOWE et al, 2011).

Além disso, o GeneXpert detecta a resistência à rifampicina, possibilitando identificar os casos de resistência ao esquema básico, diminuindo o tempo necessário para o início do tratamento com medicamentos de segunda linha (BRASÍLIA, 2014).

Outros cenários analisados foram a acurácia diagnóstica quanto à resistência à rifampicina e em pacientes sob coinfeção HIV-TB, diagnóstico para TB extrapulmonar e acurácia em crianças. Os autores encontraram menor sensibilidade e especificidade para as amostras extrapulmonares, 80.4% e 86.1%, respectivamente; avaliaram que a sensibilidade do método é maior em adultos que em crianças (90.8% versus 74.3%) em semelhança à Reither et al, (2015).

Foi realizado, em 2012, um estudo piloto que envolveu duas cidades brasileiras com alta incidência da doença – Rio de Janeiro e Manaus – para avaliar o GeneXpert quanto à sua operacionalidade, custo-efetividade e aceitação entre profissionais de saúde e pacientes. Observou-se um aumento de 43% na detecção de casos de TB (BRASÍLIA, 2014).

Sendo assim, a acurácia do GeneXpert está bem descrita na literatura, porém, existem dados limitados quanto ao custo-efetividade nos serviços de saúde em diferentes países, em

relação aos seus resultados e operacionalização dentro do cenário clínico (COX et al, 2014; MUYOYETA et al, 2015; PANTOJA; KIK; DENKINGER, 2015; SCHNIPPEL et al, 2013).

Patel et al (2013) apontam que, apesar dos elevados índices de validade diagnóstica, sua implantação esbarra em obstáculos operacionais, como a necessidade de conhecimentos técnicos avançados, recursos humanos qualificados, gastos financeiros altos e fácil contaminação.

Boehme et al (2011), em estudo multicêntrico realizado em países subdesenvolvidos, registraram quedas constantes de energia supridas por fonte extra e dificuldade em manter as temperaturas indicadas para o armazenamento dos cartuchos.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), no SUS, registra que o espaço físico ocupado é referente às dimensões do aparelho – a saber: 27,94 cm (L) x 30,48 cm (A) x 29,72 cm (P) –, mais o espaço para um computador de mesa ou portátil (laptop). Além disso, é necessária uma geladeira comum para armazenamento dos cartuchos (BRASIL, 2013).

Por sua técnica de purificação, concentração e amplificação de ácidos nucleicos em tempo real por meio da Reação em cadeia da Polimerase (PCR) (BRASIL, 2011) e por sua já comprovada alta sensibilidade, o GeneXpert não deve ser prescrito para pacientes com diagnóstico anterior de TB pela possibilidade de falso-positivo pelos possíveis resíduos de DNA do bacilo (VALLEJO et al, 2015) ou ainda ser utilizado para monitoração de efetividade do tratamento, por detectar DNA de bacilos viáveis e não viáveis como lembram Vallejo et al, (2015); Weyer et al, (2013) e Dorman et al (2012).

Em países de alta carga de TB, o exame segue indicado pela OMS e diversos esforços têm sido disponibilizados para sua implantação (WHO, 2019).

#### 2.4.6 Padronização do GeneXpert

O GeneXpert, uma técnica de PCR está implantada em laboratórios de referência pelo mundo, inclusive no Brasil, sendo utilizado como uma ferramenta rápida para diagnóstico da TB (DUROVNI, 2014)

**Figura 1** - Teste Rápido para diagnóstico da TB



Fonte: Dados da pesquisa (2016)

O GeneXpert consiste em coletar um mínimo de 1,0 ml de escarro e colocar dentro de cartucho específico. Uma amostra é suficiente para a realização do diagnóstico. O procedimento deverá ser realizado pelos mesmos técnicos que já realizavam previamente a baciloscopia (BRASIL, 2011).

No GeneXpert, o cartucho plástico contendo tampões e reagentes liofilizados de PCR recebe as amostras biológicas, sendo processado em uma máquina automática e um sistema de software, cujos resultados são liberados em até 2 horas (PATEL et al, 2013)

Ioannidis (2011) destaca que, por sua única etapa manual ser a preparação da mistura de um tampão bactericida com uma amostra, e essa mistura ser adicionada ao cartucho, o GeneXpert traz riscos biológicos mínimos. Segundo Banada et al (2013), o GeneXpert compõe método diagnóstico ideal para os laboratórios desprovidos de instalações de segurança biológica.

A maioria dos ensaios avalia o GeneXpert a partir de amostras pulmonares, entretanto, Patel et al (2013), Armand et al (2011) e Vallejo (2015) encontraram boas performances em amostras não pulmonares o que não se repetiu com Rufai et al (2015) quando utilizadas amostras de fluido pleural.

Maynard-Smith et al (2014) ressaltam que o desempenho do *GeneXpert*, em amostras extrapulmonares, ainda exige maior número de ensaios que avaliem diferentes contextos epidemiológicos.

## 2.5 Custo efetividade

A Análise de Custo-Efetividade (ACE) permite comparar duas ou mais alternativas diagnósticas ou terapêuticas para um mesmo desfecho clínico, além da maior compreensão desses desfechos, a partir da estimativa do custo por unidade de efetividade (MORAZ G et al, 2015).

### 2.5.1 Custo-efetividade para o diagnóstico de TBP

No contexto de economia da saúde, é imprescindível determinar as relações existentes entre as ações práticas e as reais necessidades, auxiliando quanto ao uso racional dos serviços oferecidos com o objetivo de promover a saúde da população (SILVA; SILVA-TOLENTINO; ELIAS, 2010).

O cenário epidemiológico do país assume caráter fundamental na estratificação das políticas de saúde. O Brasil se caracteriza como um país com alta carga de TB, com baixa prevalência de resistência à rifampicina e moderado número de coinfeção HIV-TB. (BRASIL, 2019). A baixa sensibilidade da baciloscopia somada ao percentual de pacientes tratados sob ausência de diagnóstico microbiológico representam gastos aos cofres públicos em tratamentos equivocados (VASSAL et al, 2011).

Apesar de alguns estudos evidenciarem boa relação de custo-efetividade para o *GeneXpert*, quando comparado aos métodos convencionais, outros pesquisadores demonstraram que esta relação ainda é controversa, principalmente, se não houver um algoritmo de investigação clínica prévia para selecionar os pacientes a serem testados pelo *GeneXpert* (COX et al, 2014; HOOG et al, 2013; VAN RIE et al, 2013).

O estudo piloto realizado no Rio de Janeiro e Manaus apontou que o número de amostras necessárias para identificar um paciente positivo pelo *GeneXpert* é proporcionalmente menor do que aquele necessário com o uso rotineiro da baciloscopia (necessita de no mínimo duas amostras do mesmo paciente). Observou-se também maior tendência de solicitação do exame nas unidades onde o *GeneXpert* começou a ser realizado (BRASIL, 2013).

Ainda neste estudo, observou-se uma relação de custo efetividade incremental (RCEI) negativa, com adição de R\$850,19 e R\$2.957,47 por cada novo caso e caso curado de TB, respectivamente, e, assim, os membros da CONITEC recomendaram, unanimemente, a implantação do ensaio para diagnóstico de TB e resistência à rifampicina no Brasil. (BRASIL, 2013).

Estimados os municípios que integrariam a rede e utilizando como parâmetro o número de novos casos de TB registrados em 2011, o PNCT estimou, em cálculos preliminares, para a implantação dessa nova tecnologia, somando outros gastos menores necessários, um investimento de U\$ 6.125.633,10, sendo U\$ 2.011.677,50 em aparelhos *GeneXpert* de 4 módulos, além de U\$ 4.113,955,60 em cartuchos (BRASIL, 2013).

O custo unitário para o *GeneXpert* é de R\$35,57, ao passo que o da baciloscopia é de R\$14,16. Seguindo a indicação do MS em repetir a baciloscopia, diante de sua baixa sensibilidade, o custo passa para R\$28,32 (DUROVNI et al, 2014).

Os custos a serem analisados quanto à utilização do *GeneXpert* envolvem sua implantação e manutenção. Dentre os custos de implantação, os principais estão relacionados à aquisição da máquina (U\$17.000 com o computador desktop) (FOUNDANTION FOR INNOVATIVE NEW DIAGNOSTICS, 2019). Dentre os custos de manutenção, destaca-se a aquisição dos cartuchos. Em compensação, espera-se que o sistema *GeneXpert* contribua para a acurácia e a redução do tempo para diagnóstico e de tratamento indevido (BRASIL, 2011).

Várias outras avaliações econômicas baseadas em modelos concluíram que implantação do *GeneXpert*, é custo-efetiva, destacando a redução da mortalidade e do “overtreatment” que a ferramenta proporciona (VASSAL et al, 2011; MENZIES et al, 2012)

Menzies et al (2012) avaliaram os potenciais impactos da implantação diagnóstica do *GeneXpert* em cinco países da África. Os autores compararam o algoritmo de diagnóstico por baciloscopia e outro com o *GeneXpert* incorporado como teste inicial. Os resultados apontaram que a implementação do *GeneXpert* evitaria 132.000 casos de TB e 182.000 mortes por TB na África, em 10 anos após a implantação da ferramenta. Os resultados sugerem, ainda, uma redução de 28% na prevalência até 2022 com redução menor na incidência. O custo aos sistemas de saúde seria substancialmente onerado, com gastos orçados em torno de US\$ 460 milhões nesse período de 10 anos.

Entretanto, aqueles autores apontam que parte considerável desses gastos estaria relacionada à terapia antirretroviral nos pacientes com HIV, devido aos melhores índices de triagem com o teste molecular e, assim, um correspondente aumento na sobrevivência dos pacientes coinfectados HIV/TB.

Pinto et al (2016) sugerem, por simulação de coorte com 100.000 pacientes, um acréscimo de US\$ 1.2 milhões por ano, algo em torno de 1,7% em despesas aos programas nacionais contra TB para confirmação diagnóstica de, aproximadamente, 3.000 pacientes.

Vassal et al (2017), em análise de custo efetividade a partir dos resultados do estudo XTEND (CHURCHYARD et al, 2015), encontraram custo neutro na implementação do GeneXpert em substituição à baciloscopia na África do Sul e ausência de efeitos significantes sobre a mortalidade. O número de tratamentos iniciados foi menor entre os pacientes triados pelo GeneXpert e a permanência em hospitais foi maior, justificado pelo maior número registrado de pacientes com TB resistente. Somando os resultados encontrados, os autores descreveram a substituição como não custo efetiva durante os primeiros meses de implantação pelo estudo XTEND.

Pinto et al (2017) estimaram o impacto orçamentário ao PNCT num cenário de implantação do GeneXpert como ferramenta diagnóstica plena. Para uma difusão de 100%, a partir de 2015, os gastos estimados foram de R\$147 milhões em cinco anos. Para a substituição integral da baciloscopia, estimou-se um incremento de R\$21,6 milhões, mantendo-se estáveis nos dois anos seguintes entre R\$21,8 e 21,9 milhões e 11% do orçamento do PNCT. Os autores registram que parte do aumento dos custos por implantação do GeneXpert se justificam por aumentar o custo total do tratamento dos pacientes realmente positivos.

### **3 OBJETIVOS**

Estão apresentados abaixo os objetivos deste estudo.

#### **3.1 Objetivo geral**

Comparar o tempo e o custo-efetividade para diagnóstico e tratamento da TBP, de acordo com as técnicas convencionais e o *GeneXpert*, utilizados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), no estado da Paraíba, no período de 2015 a 2017.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar as variáveis sócio demográficas dos pacientes diagnosticados no TBP.
- Caracterizar as variáveis clínicas e radiológicas da TBP dos pacientes diagnosticados no CHCF.
- Comparar a desfecho clínico dos pacientes segundo as técnicas utilizadas para diagnóstico da TBP no CHCF.
- Determinar o tempo do diagnóstico ao início do tratamento da TBP no CHCF.
- Determinar o custo- efetividade das técnicas de diagnóstico da TBP no CHCF.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Será descrita a seguir a metodologia adotada para este estudo.

### 4.1.1 Desenho e local do estudo

O desenho de estudo foi do tipo transversal, retrospectivo, de caráter analítico e comparativo dos métodos diagnósticos para TBP, a baciloscopia e o *GeneXpert*.

Atualmente, o hospital referência para o acompanhamento de pacientes com TB na Paraíba é o CHCF, que foi criado na década de 50 pelo MS através do Programa Nacional de Tuberculose para atendimento dos portadores de TB, denominado “Sanatório Clementino Fraga”, atendendo a um público carente e de condições humanas precárias. Apenas em 2013, foram realizados 36.584 atendimentos (PARAÍBA, 2014). Foi obtida a declaração de anuência da direção geral (ANEXO A).

### 4.1.2 População e amostra da Pesquisa

Pacientes SR da PB encaminhados ao CHCF para investigação diagnóstica de TBP.

A partir do SINAN foi realizado um levantamento total de 2.070 prontuários, no período entre 2015 e 2017, dos quais 1.434 pacientes foram diagnosticados com TBP contendo as variáveis de interesse para a pesquisa (sócio demográficas, agravos associados, tipo de diagnóstico de TBP, desfecho clínico).

Os critérios de inclusão adotados foram os pacientes com suspeita de TBP e submetidos à investigação diagnóstica durante o período da pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: pacientes suspeitos de TBP com mudança no diagnóstico ou diagnóstico não esclarecido; prontuários de pacientes presidiários, uma vez que, em João Pessoa-PB, esses pacientes não são acompanhados no local deste estudo.

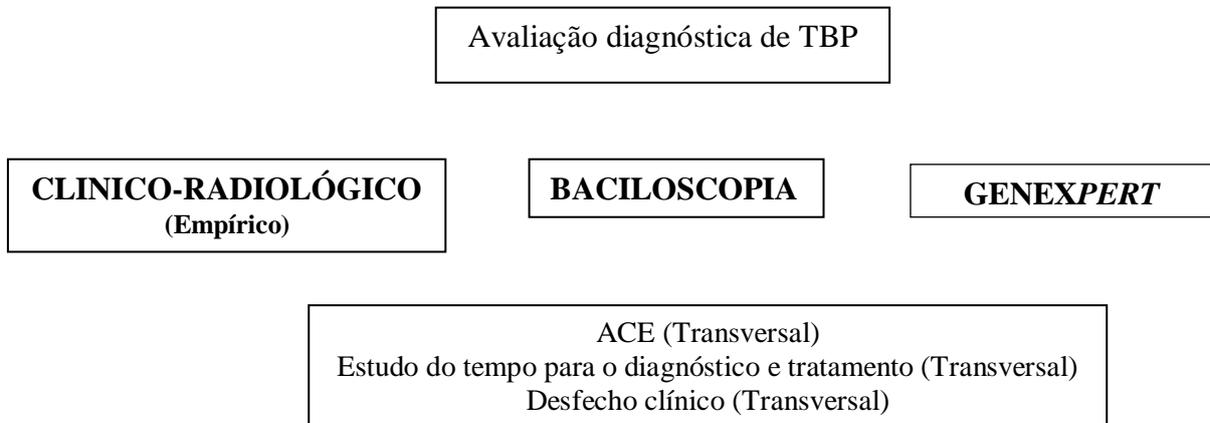
Foram consideradas perdidas os prontuários sem as informações necessárias ou incompletas.

#### 4.1.3 Coleta dos dados

O banco de dados original contou com 1.434 prontuários. Na 1ª fase da pesquisa, foi realizado o levantamento de todas as variáveis de interesse do estudo.

Na 2ª fase da pesquisa, os pacientes foram divididos em grupos segundo método utilizado para o diagnóstico e início de tratamento da TBP, ou seja, baciloscopia, GeneXpert e Clínico-radiológico, seguindo o fluxograma abaixo (Figura 2). A partir deste, foi construída a árvore de decisão para o estudo de custo-efetividade (*item 4.2.4*).

**Figura 2** - Fluxograma para investigação diagnóstica de TBP



**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

##### 4.1.3.1 Categorização das variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram categorizadas em variáveis dependentes e independentes. As variáveis dependentes (Quadro 1) foram quantitativas contínuas, compreendendo o custo em reais dos exames e o tempo em dias até diagnóstico e início do tratamento, conforme o Quadro 1. O custo de diagnóstico compreendeu um valor fixo ao SUS e estimado quanto os exames laboratoriais e radiológicos. As variáveis independentes (Quadro 2) do estudo foram qualitativas e categóricas.

**Quadro 1** – Definição operacional das Variáveis dependentes

Variáveis	Definição operacional
- Custo total para o diagnóstico de TB pela técnica de Baciloscopia / GeneXpert /Clínico-radiológico	Reais por paciente
- Tempo do diagnóstico até o início de tratamento pelas técnicas Baciloscopia/ GeneXpert.	Tempo em dias

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

**Quadro 2 –Categorização das Variáveis independentes**

Variáveis	Categorização
<b>Sócio-demográficas</b>	
- Sexo	1 masculino 2 feminino
- Faixa etária	Idade em anos
- Procedência	1 João Pessoa 2 Outros municípios
- Escolaridade	1 ensino médio e superior 2 não-alfabetizado e ensino fundamental
<b>Agravos associados</b>	
- Alcool	1 sim 2 não
- Tabagismo	1 sim 2 não
- HIV	1 positivo 2 negativo
- AIDS	1 sim 2 não
<b>Diagnóstico de TBP</b>	
- Rx de Tórax	1 suspeito 2 normal
- Tipo de diagnóstico	1 Baciloscopia 2 Genexpert 3 clínico-radiológico
<b>Acompanhamento clínico</b>	
- Desfecho	1 Cura 2 Abandono 3 Óbito 4 Mudança Diagnóstico 5 TB drogarresistente (TB-DR) 6 Outros

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

## 4.2 Análise e processamento dos dados

Os dados foram tabulados em planilha eletrônica (Excel 2013) e transferidos para o software R (The R Project for Statistical Computing) para a realização das análises.

Os testes de hipóteses utilizados foram elencados de acordo com o nível de mensuração das variáveis estudadas para comparação entre os grupos, de modo que o Teste de Hipóteses para Proporção foi utilizado para identificar diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para a caracterização dos pacientes entre os grupos (Baciloscopia e GeneXpert), e o Teste t para as variáveis com nível de mensuração intervalar. Foram utilizados, ainda, o Teste de Kruskal Wallis para avaliar diferenças estatisticamente significativas, ou seja, p-valor inferior a 5%, entre os grupos no decorrer dos anos definidos na pesquisa, e o Teste Qui-Quadrado para averiguar possíveis associações entre alguns parâmetros observados.

### 4.2.1 Análise de Custo-Efetividade (ACE)

A ACE mensura custos em unidades monetárias e desfechos em unidades naturais de saúde, a exemplo de curas, vidas salvas, reduções de pressão sanguínea etc. A Análise de

Custo-Consequência (ACC), variante da ACE, caracteriza-se como um critério complementar e se diferencia pelo fato dos desfechos serem apresentados de forma itemizada e separados dos custos (MAUSKOPF et al, 1998), facilitando a interpretação dos resultados.

#### 4.2.2 Etapas da Construção da ACE

Para a execução da ACE, foram realizados os procedimentos que, segundo Secoli (2005), são básicos nas avaliações econômicas e atribuem qualidade à análise. Sendo estes:

- a) **Definição objetiva do problema a ser investigado:** Identificar, dentre os Métodos utilizados para o Diagnóstico da TBP, qual é o mais custo-efetivo;
- b) **Seleção das alternativas terapêuticas ou tecnologias em saúde:** Os métodos escolhidos para a análise foram a Baciloscopia, GeneXpert e Clínico /Radiológico. Esta escolha deve-se ao fato de que a Baciloscopia é considerada o método mais comum no diagnóstico e controle de tratamento da TBP através da detecção dos casos bacilíferos. Por outro lado, o GeneXpert surge como alternativa mais efetiva para o diagnóstico da doença em detrimento da Baciloscopia;
- c) **Perspectiva da análise:** A análise proposta apresentou os custos diretos referentes a cada método, bem como a efetividade. Esta avaliação econômica favorece o CHCF, de modo a mostrar a “Escolha Ótima” e, assim, melhorar a Gestão Financeira do Hospital. Observa-se ainda, a importância deste estudo para o SUS no que tange à gestão dos recursos disponibilizados pelo governo;
- d) **Seleção dos Desfechos:** Os desfechos considerados na ACE foram as Taxas de Cura, Abandono e óbito. Ressalta-se que muitos pacientes foram transferidos para outros complexos hospitalares, fazendo com que não conseguíssemos acompanhar o desfecho final;
- e) **Seleção das categorias de Custos:** Os custos selecionados para a análise foram os diretos. Dentro destes, foram considerados apenas os custos dos exames para o SUS. Tais custos foram obtidos por meio do DATASUS segundo a cotação de preços de 2012, sendo corrigidos pelo Índice Geral de Preços – Disponibilidade Interna (IGP-DI) para o ano de 2019. É importante destacar que para a baciloscopia foi considerada o valor da análise de uma amostra de escarro, para o método GeneXpert levou em consideração apenas o custo do cartucho, ao passo

que, para o Clínico/Radiológico, foi considerado apenas o custo da radiografia do Tórax;

- f) **Modelo de Decisão Clínica e Avaliação Econômica:** Dentre os modelos de decisão e avaliação econômica, foi utilizada a “Árvore de Decisão” a qual foi desenvolvida no MS Excel (Microsoft).

#### 4.2.3 Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI)

Compararam-se dois métodos (A e B) utilizados para o diagnóstico da TBP, sendo um considerado padrão e o outro alternativo. A RCEI é calculada pela razão entre a diferença dos custos de A e B e a diferença de suas efetividades (WILLAN e BRIGGS, 2006). Sendo assim, tem-se a seguinte equação:

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad (2)$$

Onde:

- $C_A$  e  $C_B$  são os custos médios totais de cada método;
- $E_A$  e  $E_B$  são as taxas dos desfechos analisados (Cura ou Abandono).

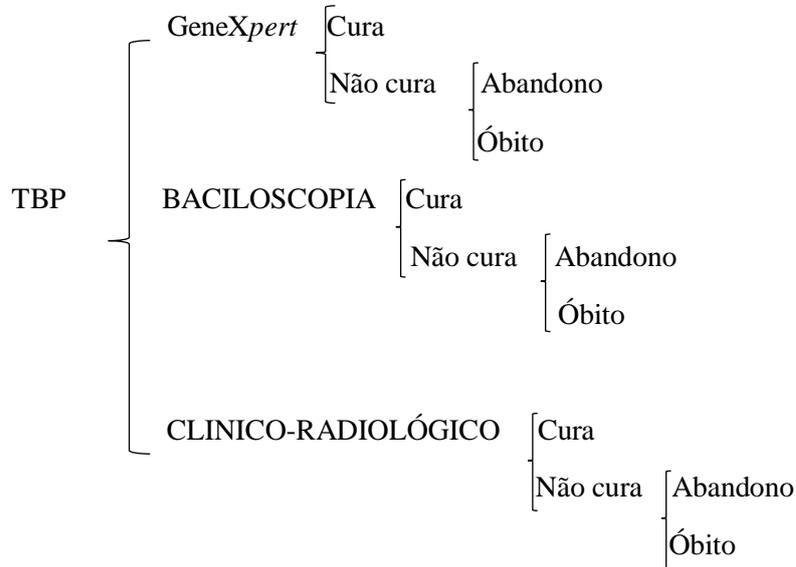
Com isso, pode-se afirmar que a RCEI é o custo adicional de ocorrer uma medida de efetividade do uso de um método em relação ao outro. Ou seja, trata-se do custo necessário para uma unidade a mais de efetividade (WILLAN; BRIGGS, 2006). Caso os resultados da RCEI forem negativos, eles indicam que o método dominante será tanto mais efetivo como mais barato, comparativamente ao outro método, o dominado. Tais valores negativos, conforme Rascati (2009), são de difícil interpretação; sugerindo assim, que os autores informem qual é o método dominante.

#### 4.2.4 Árvore de Decisão

Trata-se de uma maneira de apresentar, visualmente, o problema analisado. Essas árvores são úteis quando se verifica uma sequência de decisões a serem realizadas (figura 2). Ou seja, são mapas dos possíveis resultados atrelados às escolhas relacionadas, permitindo

comparar as escolhas com base em seus custos, probabilidades e benefícios (ROBERTS; SONNEMBERG, 2003).

Figura 2 – Árvore de decisão para diagnóstico da TBP



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

A estrutura da árvore é formada por nós, ramos e desfechos. Há três tipos de nós: nó de decisão, nó de chance e nó terminal (RASCATI, 2009). As etapas para desenvolver o modelo foram:

- a) **Identificar a decisão específica:** Escolha do método para diagnóstico da TBP com melhor custo-efetividade, considerando a perspectiva do SUS.
- b) **Especificar alternativas:** Os métodos para diagnóstico da TBP comparados neste modelo foram a Baciloscopia, GeneXpert e Clínico/Radiológico.
- c) **Traçar a estrutura da análise de decisão:** Nos nós de decisão, foram elencados os métodos para diagnóstico da TB que podem ser escolhidos (Baciloscopia, GeneXpert e Clínico-Radiológico). Por outro lado, nos nós de chance, foram apresentadas as probabilidades de Cura, Abandono e óbito. Os nós terminais foram representados pelos desfechos finais (Cura, Abandono e óbito) que estão mensurados pela Razão Média Custo-Efetividade em Reais (R\$).
- d) **Especificar possíveis custos, desfechos e probabilidades:** Para cada nó de decisão, foram especificados os custos médios totais (R\$) de cada método que pode ser usado para diagnóstico da TBP. A cada ramo dos nós de chance foram

atribuídas as probabilidades respectivas. No entanto, as somas destas probabilidades não totalizaram “1,00”, pois nesta árvore de decisão não foram contabilizados nem as transferências tampouco os óbitos. Tratando-se dos nós terminais, como já citado, foram relatados como a Razão Média Custo-Efetividade em Reais (R\$).

### **4.3 Limitações metodológicas**

A maior limitação ao estudo foi aquela comumente associado a estudos observacionais, segundo os quais o uso de dados de fontes secundárias, como o SINAN e o levantamento retrospectivo de prontuários, pois estes são preenchidos por terceiros e passíveis da falta de padronização. Outra limitação ao estudo foi a transferência de pacientes, cujos prontuários foram selecionados para a pesquisa, para suas cidades de origem, pois se trata de uma prática comum em nosso serviço. Além disso, neste estudo não foi possível analisar outros custos diretos e os custos indiretos inerentes aos métodos diagnósticos.

### **4.4 Aspectos éticos**

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, sob número CAAE: 61367316.8.0000.8069 (ANEXO B).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Artigo 1 – GeneXpert e técnicas convencionais: análise comparativa do tempo entre diagnóstico e início do tratamento e desfechos clínicos.

- Título do periódico: Cadernos de Saúde Pública  
- Área de avaliação: Medicina II

#### RESUMO

**Introdução:** No Brasil, a tuberculose é prioridade dentre as políticas governamentais cujo objetivo é o controle da doença através do diagnóstico e tratamento precoces. Os métodos de diagnóstico convencionais apresentam resultados após semanas e baixa sensibilidade, sendo necessários estudos sobre novos métodos diagnósticos que se caracterizem pela acurácia e rapidez na liberação de resultados. **Métodos:** Um estudo transversal foi realizado utilizando 1434 prontuários de pacientes com tuberculose pulmonar a partir do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para tuberculose (SINAN) no período entre 2015 e 2017, na Paraíba. Os métodos diagnósticos estudados foram a Baciloscopia (convencional) e o Teste Rápido Molecular (GeneXpert). Após o início do tratamento específico, foram estudados os desfechos cura, abandono e óbito. **Resultados:** A prevalência de 69,3% e 14,7% para TBP e coinfeção TB/HIV, respectivamente. Neste estudo, não houve diferença estatística quanto ao tempo para iniciar o tratamento a partir do diagnóstico, sendo que mais de 30% dos pacientes iniciaram o tratamento no mesmo dia. Quanto aos desfechos clínicos analisados, a cura e abandono ao tratamento foram mais frequentes no grupo da baciloscopia ( $p > 0,05$ ). **Conclusão:** Na Paraíba, o tempo do diagnóstico ao tratamento para TBP foi similar nos pacientes diagnosticados pela baciloscopia e pelo GeneXpert no período de implantação da técnica molecular. A cura e o abandono foram maiores no grupo da baciloscopia ( $p < 0,05$ ).

**Palavras-chave:** Tuberculose. Diagnóstico. Técnicas de diagnóstico molecular.

#### Introdução

A tuberculose (TB) é prioridade dentre as políticas governamentais do Ministério da Saúde (MS) cujo objetivo é o controle da doença através de ações e metas para diagnosticar e curar a maioria dos casos diagnosticados [1].

Os métodos bacteriológicos mais comumente disponíveis no Brasil possuem sensibilidade insuficiente ou são lentos nos resultados [2], especialmente para a detecção do *M. tuberculosis* que é responsável pela tuberculose pulmonar (TBP).

Estudos no Brasil demonstraram um intervalo de tempo de sete semanas entre o primeiro atendimento e o início do tratamento, e de dez a doze semanas entre o início dos

sintomas e o início do tratamento [3]. Isso favorece o atraso no tratamento adequado, bem como o aparecimento de cepas resistentes à antibioticoterapia [4].

Considerando a importância do diagnóstico da TB o mais precoce possível, visando à instituição da terapêutica específica necessária para diminuir a transmissão da doença e, assim, contribuir para o controle da doença, fazem-se necessários estudos sobre novos métodos diagnósticos disponíveis que se caracterizem pela acurácia e rapidez na liberação de resultados.

O *GeneXpert* permite a detecção do DNA do agente em amostras clínicas, em casos de carga bacteriana baixa [5]. Constitui-se em método rápido de diagnóstico (resultado em duas horas), com elevadas especificidade (99%) e sensibilidade (90%). Desta forma potencialmente reduzindo a morbidade associada ao atraso no diagnóstico e ao tratamento inadequado. Além disso, o *GeneXpert* também detecta a resistência à rifampicina, identificando os casos de resistência ao esquema básico [6].

Este estudo teve por objetivo comparar o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento específico e os desfechos clínicos entre os métodos disponíveis para o diagnóstico de TBP em hospital de referência em João Pessoa, Paraíba.

## **Material e métodos**

Estudo transversal, retrospectivo e analítico com comparação do intervalo de tempo do diagnóstico ao tratamento entre a baciloscopia e o *GeneXpert*, além da análise comparativa entre os grupos para os desfechos clínicos de cura, abandono, óbito, mudança diagnóstico e tuberculose drogarresistente (TB-DR).

Os dados foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para tuberculose (SINAN) a partir do levantamento total de 2070 pacientes com TB dos quais 1.434 tiveram a forma pulmonar da doença, no período entre 2015 e 2017, na Paraíba, no período de implantação do *GeneXpert*.

Os dados foram tabulados em planilha eletrônica (Excel 2013) e analisados no software R (*The R Project for Statistical Computing*).

Foi realizada uma análise descritiva dos dados para a caracterização da amostra através de distribuição de frequências e das medidas de tendência central e variabilidade.

Por fim, foram utilizados os Testes de Hipóteses para Proporção e Teste t com a finalidade de comparação entre os grupos (Baciloscopia e *GeneXpert*) o Teste de Kruskal Wallis para avaliar a existência de diferenças no público-alvo entre os anos estudados, e o

Teste Qui-Quadrado para averiguar a existência de possíveis associações entre algumas variáveis, considerando significância estatística de 5%.

## Resultados

Neste estudo, a prevalência de TBP foi de 69,3% e a de coinfeção TB/HIV 14,7% (211/1434).

Para a comparação entre os grupos, do total de 1434 prontuários, foram avaliadas as características de 864 pacientes diagnosticados exclusivamente com a baciloscopia ou *GeneXpert*, sendo 728/864 (84%) e 136/864 (16%), respectivamente.

### Características sócio-demográficas

Na tabela 1, o sexo masculino foi o mais frequente, 72,1% no grupo da baciloscopia e 70,6% no grupo do *GeneXpert*, sem diferença estatística entre os grupos ( $p>0,05$ ).

Com relação à procedência, não houve diferença entre a baciloscopia e o *GeneXpert* sendo, aproximadamente, 37,5% mais frequente em pacientes da capital João Pessoa do estado da Paraíba ( $p>0,05$ ) (Tabela 1).

Em relação à escolaridade, a frequência de ensino fundamental foi de 74,3% no grupo do *GeneXpert* e de 72,8% no grupo da baciloscopia, sem diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ).

**Tabela 1** – Características sócio-demográficas dos pacientes diagnosticados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), no período de 2015 a 2017.

Variável	Baciloscopia		GeneXpert		p-valor
	n	%	N	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	525	72,1	96	70,6	0,7951
Feminino	203	27,9	40	29,4	
<b>Procedência</b>					
João Pessoa	273	37,5	51	37,5	0,9999
Outros Municípios	455	62,5	85	62,5	
<b>Escolaridade</b>					
Até o Ensino Fundamental	530	72,8	101	74,3	0,8045
Do Ensino Médio até o Superior	198	27,2	35	25,7	

Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

Quanto à idade, a média encontrada no grupo do *GeneXpert* foi de 42 anos (mínima de 12 e máxima de 90) e de 40 anos (mínima de 13 e máxima de 96) no grupo da baciloscopia ( $p>0,05$ ).

### Características clínico-radiológicas

Pacientes com HIV presente foi 17,6% frequente no grupo do GeneXpert e 13% frequente no grupo da baciloscopia, sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

A presença do alcoolismo foi de 37,9% no grupo da baciloscopia, ao passo que no grupo do GeneXpert foi de 34,6% ( $p>0,05$ ). O tabagismo esteve presente em 38,9% dos pacientes no grupo da Baciloscopia e em 37,5% no grupo do GeneXpert, sem diferença entre os grupos.

A AIDS foi mais frequente no grupo do GeneXpert 14,7%, do que no grupo da baciloscopia 11,4% ( $p>0,05$ ) (tabela 3).

O Raio X de tórax foi suspeito 81,6% de ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles ( $p>0,05$ ).

**Tabela 2** – Características clínicas e radiológicas dos pacientes diagnosticados no Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF), no período de 2015 a 2017.

Variável	Baciloscopia		GeneXpert		p-valor
	N	%	N	%	
<b>HIV</b>					
Presente	95	13,0	24	17,6	0,1961
Ausente	633	87,0	112	82,4	
<b>Álcool</b>					
Presente	276	37,9	47	34,6	0,5187
Ausente	452	62,1	89	65,4	
<b>Tabagismo</b>					
Presente	283	38,9	51	37,5	0,8368
Ausente	445	61,1	85	62,5	
<b>AIDS</b>					
Presente	83	11,4	20	14,7	0,3433
Ausente	645	88,6	116	85,3	
<b>RAIO X DE TORAX</b>					
Suspeito	594	81,6	111	81,6	0,9634
Normal	134	18,4	25	18,4	

Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

### Análise comparativa entre o tempo entre o diagnóstico e início do tratamento

Na tabela 4, 43,8% e 33,1% dos pacientes no grupo da baciloscopia e GeneXpert, respectivamente, iniciaram o tratamento na mesma data do diagnóstico; 50,1% e 57,4% no dia seguinte ( $p>0,05$ ).

**Tabela 3** – Comparação do tempo do diagnóstico até o início do tratamento entre os grupos no período de 2015 a 2017.

Tempo (Em dias)	Baciloscopia		GeneXpert		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Admissão até o início do tratamento</b>					
Mesma data	319	43,8	45	33,1	0,4312
Dia seguinte	365	50,1	78	57,4	
Até 7 dias depois	25	3,4	9	6,6	
Até 30 dias depois	11	1,5	2	1,5	
Mais de 30 dias depois	8	1,1	2	1,5	

Fonte: Dados da Pesquisa (2019).

### Análise comparativa dos desfechos clínicos

Na Tabela 5, houve diferença estatística com p-valor < 0,05 entre os grupos para o desfecho clínico. A frequência de cura foi de 43,8% e 35,3%, respectivamente, para os grupos da baciloscopia e o GeneXpert. O abandono ao tratamento esteve presente em 16,2% no grupo do GeneXpert e 19% no grupo da baciloscopia. Não houve mudança de diagnóstico pelo grupo do GeneXpert, e o diagnóstico de TB drogarresistente foi menor no grupo da Baciloscopia.

**Tabela 4** – Comparação dos desfechos clínicos entre os grupos no período de 2015 a 2017.

Desfecho clínico	Baciloscopia		GeneXpert		p-valor
	n	%	N	%	
Cura	319	43,8	48	35,3	<b>0,0196</b>
Abandono	138	19,0	22	16,2	
Óbito por TB	37	5,1	6	4,4	
Mudança de diagnóstico	8	1,1	0	0,0	
TB-DR	16	2,2	9	6,6	
*Outros	210	28,8	51	37,4	

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

\*óbito por outras causas, transferência<sup>1</sup>, mudança de esquema, ignorado

1-Houve mais casos de transferência no grupo do GeneXpert do que na Baciloscopia

### Discussão

A tuberculose pulmonar é uma doença que se caracteriza por sintomas inespecíficos durante mais de 15 dias, resultando em espaço de tempo entre o paciente perceber os sintomas até buscar assistência médica. No cenário brasileiro, a dificuldade de acesso à saúde ou a ausência do reconhecimento dos SR pelos profissionais de saúde são importantes fatores para retardo do diagnóstico e, conseqüentemente, o início do tratamento específico [7].

Hanrahan et al (2013) [8], em uma amostra de 641 pacientes com TB na África do Sul, observaram, em 2013, que o diagnóstico pelo *GeneXpert* propiciou o início do tratamento no mesmo dia, ao passo que o diagnóstico pela baciloscopia retardou o tratamento em 14 dias. Kwak et al (2013) [9], no mesmo ano, na Coreia do Sul, país com incidência intermediária de TB, em estudo retrospectivo com 681 pacientes, observou tempo do diagnóstico ao tratamento de até sete dias pelo *GeneXpert*, e contra 21 dias no grupo que não foi diagnosticado por este método. Em ambos os estudos, concluiu-se que o *GeneXpert* reduz o tempo para tratar os pacientes com TB o que corrobora outros autores [10,11].

Para Churchyard et al (2015) [12], a média de tempo para início do tratamento entre os grupos diferiu entre sete dias (*GeneXpert*) e dez dias (baciloscopia). Achados semelhantes foram descritos por Theron et. al (2014) [13] em estudo multicêntrico randomizado controlado. Os autores observaram que, apesar do número de pacientes com data de diagnóstico igual à data de início do tratamento ser superior no grupo triado pelo *GeneXpert*, a proporção de pacientes que iniciou o tratamento posterior foi similar 43% (*GeneXpert*) e 42% (baciloscopia).

Neste estudo, não houve diferença estatística quanto ao tempo para iniciar o tratamento a partir do diagnóstico, sendo que mais de 30% dos pacientes iniciaram o tratamento no mesmo dia, e mais de 50% no dia seguinte após a confirmação microbiológica nas duas técnicas analisadas. Menos de 10% dos pacientes, em ambos os grupos, iniciou tratamento até sete dias após o diagnóstico. No CHCF a rotina usual é o paciente ser liberado para o domicílio após a realização do exame e retornar outro dia para pegar o resultado, exceto em internamentos quando, então, os resultados de ambos os exames são liberados no mesmo dia e, por conseguinte, iniciado o tratamento. Assim, a depender da operacionalização adotada, o *GeneXpert* pode ser similar à baciloscopia quanto ao tempo para o diagnóstico e, ato contínuo, ser dado início ao tratamento [14,15].

Neste contexto do diagnóstico da doença, a detecção de TBP no Brasil tem sido realizada, majoritariamente, em nível de atenção secundária e terciária, onde os exames confirmatórios são realizados. Estudos no Brasil demonstraram um intervalo de tempo de sete semanas entre o primeiro atendimento na atenção primária ao início do tratamento específico, e um intervalo de tempo entre 10 a 12 semanas entre o início dos sintomas e o início do tratamento [3]. Alguns estudos demonstram ganhos na efetividade do *GeneXpert* quando associados à adoção de medidas educativas (na comunidade e serviços de saúde) para triagem precoce dos pacientes com suspeita de TBP e que deverão se submeter ao teste [16-18].

Após o diagnóstico é garantido o início do tratamento, tendo em vista a cura dos pacientes. A conclusão do tratamento com duração de um mínimo de seis meses encontra um

obstáculo muito relevante que é o abandono, compreendido pelo MS como a ausência do usuário por mais de 30 dias consecutivos após a data aprazada para o retorno do paciente.

Sob esta perspectiva, em 2017, a proporção de cura entre os casos novos de TBP com confirmação laboratorial no Brasil, após a implementação do *GeneXpert*, foi igual a 71,4%. Nesse mesmo ano, 10,8% dos casos novos pulmonares com confirmação laboratorial apresentaram como desfecho o abandono do tratamento [19]. Neste estudo, a cura e abandono ao tratamento foram mais frequentes no grupo da baciloscopia. Sob esta perspectiva, é possível que apenas o diagnóstico precoce e início do tratamento não sejam capazes de diminuir as taxas de abandono no país, uma vez que esta envolve fatores intrínsecos ao paciente como uso de drogas, álcool, rápida melhora dos sintomas e fatores extrínsecos como a modalidade de tratamento [20].

Em contrapartida, no grupo do *GeneXpert* não houve mudança de diagnóstico além da maior frequência da detecção de drogaresistência, condições estas que são diferenciais na técnica molecular pela sua elevada acurácia e capacidade de detectar resistência à rifampicina [21].

Conclui-se que, na Paraíba, o tempo do diagnóstico ao início do tratamento para TBP foi similar nos pacientes diagnosticados pelo método convencional e pelo *GeneXpert* no período de implantação da técnica molecular. A cura e o abandono foram maiores no grupo da baciloscopia.

### **Considerações finais**

Diante do exposto, observa-se que, apesar da implementação do *GeneXpert* no Brasil, o diagnóstico e início de tratamento precoce com elevadas taxas de cura sem abandono pode não ser alcançado a médio-longo prazo, a depender da operacionalização dos serviços de saúde e de estratégias eficazes em garantir o tratamento completo dos pacientes.

### **Conflito de interesses**

Todos os autores não têm potencial conflito de interesses.

### **Colaboradores**

Todos os autores participaram da concepção, redação e revisão final do artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde (2011). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.
2. Khéchine AE, Drancourt, M (2011). Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. *Med Mal Infect*, 41: 509-517.
3. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009). *J Bras Pneumol* 35: 1018-1048.
4. American Thoracic Society (2000). Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1376-1395.
5. Assis ACB, et al (2011). Comparação da PCR, baciloscopia e cultura no diagnóstico da tuberculose humana. *Veterinária e Zootecnia* 18 : 384-92.
6. Boehme CC, et al (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363: 1005-1015.
7. Oliveira MFD, et al (2011). A porta de entrada para o diagnóstico da tuberculose no sistema de saúde de Ribeirão Preto/SP. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 45: 898-904.
8. Hanrahan CF, et al (2013). Time to treatment and Patient Outcomes among TB suspects screened by a single Point-of-care Xpert MTB/RIF at a primary Care Clinic in Johannesburg, South Africa. *PLoS One* 8.
9. Kwak N, et al (2013). Diagnostic Accuracy and Turnaround Time of the Xpert MTB/RIF Assay in Routine Clinical Practice. *PLoS One* 8: 1-6.
10. Cox SH, et al (2014). Impact of Xpert MTB/RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa: A Pragmatic Randomised Trial. *PLoS Med* 11: 11.
11. You JHS, et al (2015). Cost-Effectiveness analysis of the Xpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of suspected tuberculosis in an intermediate burden area. *J Infect* 4:409-14.
12. Churchyard GJ, et al (2015). Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health* 3: e450-457.
13. Theron G, et al (2011). Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting, *Am J Respir Crit Care Med* 184: 132-140.
14. Pinyopornpanish K, et al (2015). Comparison of Xpert MTB/RIF Assay and the Conventional Sputum Microscopy in Detecting Mycobacterium tuberculosis in Northern Thailand. *Tuberc Res Treat* 15: 1-6.

15. Van RA, et al (2013). Point-of-care Xpert® MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 17: 368-72.
16. Muyoyeta M, et al (2015). Implementantion Research to inform the use of Xpert MTB/RIF in primary health care facilities in high Tb and HIV settings in Resource Constrained Settings. *PloS One* 10: 1-18.
17. Pantoja A, Kik SV,Denkinger CM (2015). Costs of novel tuberculosis Diagnostics-Will Countries be able to afford it? *J Infect Dis* 211: S67-77.
18. Vassal A, et al (2011). Rapid Diagnosis of Tuberculosis with the Xpert MTB/RIF Assay in High Burden Countries: A Cost-Effectiveness Analysis. *PloS Med* 8(11).
19. Brazil. Ministério da Saúde (2019). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: Da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. *Bol Epidemiol* 50:1-154. Available at: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.
20. Soares, MLM, et al (2017). Aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos do abandono do tratamento de tuberculose em Pernambuco, Brasil, 2001-2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 26; 369-78. Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200014>. ISSN 2237-9622. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200014>.
21. Boehme CC, et al (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 377:1495-1505.

## 5.2 Artigo 2 – Análise do custo-efetividade entre as técnicas para diagnóstico da tuberculose pulmonar na Paraíba (2015-2017)

- Título do periódico: Cadernos de Saúde Pública

- Área de avaliação: Saúde Coletiva

### RESUMO

**Introdução:** A Tuberculose ainda apresenta elevada incidência no Brasil. Para a redução nesta incidência, é importante o diagnóstico e tratamento precoces. O *GeneXpert* é um método de diagnóstico com elevada acurácia, evitando o tratamento de falsos positivos. No entanto, este método se caracteriza como mais oneroso comparado aos convencionais. Assim, estudos de custo-efetividade podem auxiliar quanto ao uso racional dos serviços oferecidos com o objetivo de promover a saúde da população. O objetivo deste estudo foi analisar comparativamente o custo-efetividade entre os métodos Empírico, Baciloscopia e o *GeneXpert*, no período de 2015 a 2017, em um Hospital de referência em João Pessoa, Paraíba. **Métodos:** A Análise de Custo-Efetividade (ACE) foi aplicada, utilizando os métodos de Análise Custo-Consequência (ACC), Razão Média de Custo-Efetividade, Árvore de Decisão e Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI). **Resultados:** Houve um aumento nos gastos em relação ao *GeneXpert*, no período analisado e retração nos gastos no que tange à Baciloscopia e método Empírico; Pela Razão Média Custo-Efetividade foi sugerido que o *GeneXpert* não era melhor custo-efetivo comparado aos outros métodos; ao contrário pela RCEI percebeu-se que os outros métodos geraram custos incrementais comparado ao *GeneXpert* podendo assim, onerar significativamente os cofres públicos. **Conclusões:** Embora o *GeneXpert* possua um custo unitário maior comparado aos métodos convencionais, em situações como, por exemplo, abandono ou óbito, haverá um custo maior vinculado a Baciloscopia quando comparado ao *GeneXpert*. Sendo assim, o *GeneXpert* pode ser considerado mais custo-efetivo à longo prazo.

**Palavras-chaves:** Análise Custo-Benefício. Tuberculose. Diagnóstico. Técnicas de diagnóstico molecular.

## Introdução

No mundo, em 2016, cerca de 10,4 milhões de pessoas adoeceram pela tuberculose e 1,7 milhão vieram a óbito devido à doença [1]. No Brasil, a TB é a quarta causa de morte por doenças infecciosas, e a primeira causa de morte entre pessoas com HIV [2].

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) se mostrou importante para a redução da morbidade e mortalidade pela TB. No entanto, mesmo com a redução em 38,4% na taxa de incidência e 35,8% na taxa de mortalidade, no período entre 1990 e 2010, o país continuou no ranking dos 22 países no mundo com a maior taxa de incidência da doença [3].

Estima-se uma redução em 41% na incidência de TB nos próximos anos, com o aumento da detecção de casos, minimizando também, assim, o aparecimento de cepas resistentes aos antibióticos comumente utilizados [4]. Para tanto, torna-se importante o diagnóstico e o início do tratamento precoce.

Os métodos convencionais para o diagnóstico de TB apresentam limitações operacionais e, por isso, atualmente, técnicas moleculares vêm se destacando visando suprir as necessidades de um diagnóstico mais rápido e seguro, diminuindo a cadeia de transmissão e morbidade, ambas associadas ao atraso no diagnóstico e à ausência de tratamento [5]. Dentre estes, o *GeneXpert*, que foi desenvolvido para minimizar riscos biológicos e fornecer o resultado em curto período de tempo, evitando, assim, o tratamento desnecessário em casos de indivíduos que apresentam resultados falso positivos [6].

No entanto, por ser mais oneroso, o PNCT tem recomendado pesquisas que visem a estudar seu custo-efetividade no controle da doença após a implantação da *GeneXpert* nos estados brasileiros [2].

O objetivo deste estudo foi comparar comparativamente o custo-efetividade entre o método convencional a baciloscopia e o *GeneXpert* para diagnóstico da TBP em Hospital de referência na cidade de João Pessoa, Paraíba, entre os anos de 2015 e 2017, período de implementação da nova técnica. Considerou-se, para efeito de efetividade, o tempo para o diagnóstico e o início do tratamento mais precoces além da cura dos pacientes tratados.

## Material e métodos

### Coleta de dados

Os dados utilizados foram extraídos do estudo realizado no Complexo Hospitalar Clementino Fraga, situado na Cidade de João Pessoa – PB, no período de 2015 a 2017. Dos 1.434 pacientes analisados no período, foram considerados para o estudo de custo-efetividade apenas 1.209; pois foram estes que iniciaram o tratamento para TB com a realização de apenas um tipo de exame (Baciloscopia, GeneXpert ou Clínico-Radiológico). Ressalta-se que os outros 225 pacientes foram excluídos por dados incompletos ou duvidosos.

No que se refere à efetividade, esta foi mensurada pelas taxas dos desfechos clínicos a saber: Cura; Abandono e Óbito. Os outros desfechos foram apenas contabilizados, no entanto, não foram inclusos, de maneira específica, na análise de Custo-Efetividade. Esses outros desfechos englobam: Óbito por outras causas, Transferências, Mudança de diagnóstico, TB-DR, Mudança de Esquema e Falência.

Os gastos com o tratamento da doença foram calculados para os anos de 2015 a 2017, considerando que cada paciente ingere, ao menos, um comprimido por dia durante 180 dias (6 meses).

Tratando-se dos custos dos métodos utilizados para o diagnóstico da Tuberculose, estes foram obtidos por meio do DataSUS segundo a cotação de preços de 2012 (Tabela 1). Tais valores foram corrigidos monetariamente para o ano de 2019, sendo aplicado o Índice Geral de Preços – Disponibilidade Interna (IGP-DI). Ressalta-se que quanto ao custo do Gene Xpert, foi considerado apenas o custo do cartucho. Quanto ao Clínico-Radiológico, considerou-se apenas o custo da Radiografia do Tórax. É importante também destacar que não foram considerados os custos indiretos referentes a cada método. A tabela abaixo apresenta os custos considerados na análise.

**Tabela 1:** Custo Médio de cada Método para o Diagnóstico da Tuberculose por paciente em Reais (R\$).

Métodos	Custos	Custo médio (R\$)/paciente à preços de 2012	Custo médio (R\$)/paciente à preços de 2019
Baciloscopia		4,20	6,60
GeneXpert		20,46	32,15
Clínico-Radiológico		6,88	10,81

Fonte: DATASUS.

## **Análise de Custo-Efetividade (ACE), Análise de Custo-Consequência (ACC) e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)**

Os resultados da ACE, conforme Secoli et. al., 2010 [7], foram obtidos por meio da razão média custo-efetividade abaixo, onde o numerador é o custo médio total de cada método para diagnóstico da TB (Baciloscopia, *GeneXpert* ou Clínico-Radiológico) e o denominador é a efetividade (desfecho clínico), sendo esta representada pela Taxa de cura, Taxa de Abandono ou Taxa de Óbito. Logo, a ACE foi expressa em termos de custos por taxa de Cura, Abandono ou Óbito.

A ACC, variante da ACE, se caracteriza como metodologia complementar e se diferencia pelo fato dos desfechos serem apresentados de forma itemizada e separados dos custos [8], facilitando a interpretação. Sabendo que os métodos utilizados para o diagnóstico da TB possuem custos distintos e que a melhor escolha a ser feita pela gestão hospitalar é aquela que apresente a melhor custo-efetividade, foi realizada uma ACC, caracterizando-se como complementar à ACE.

Finalmente, calculou-se a RCEI que foi o custo adicional de ocorrer cura, abandono ou óbito pela TBP a depender da escolha para diagnóstico da doença pelos métodos convencionais ou *GeneXpert*. Ou seja, trata-se do custo necessário para uma unidade a mais de efetividade [9].

### **Árvore de Decisão**

Por meio desta foi possível avaliar o método que se caracterizou como melhor Custo-Efetivo com base nas Razões Médias de Custo-Efetividade.

### **Resultados**

#### **Panorama dos Custos atrelados ao Diagnóstico da TBP**

Ao considerar os custos de cada método por paciente, sendo estes corrigidos monetariamente a preços de 2019; verificou-se que: no período de 2015 (R\$4.180,10) a 2017 (R\$4.244,41), houve uma variação positiva em torno de 1,54% nos gastos referentes ao *GeneXpert*. Entre 2015 (R\$4.180,10) e 2016 (R\$5.466,29), observou-se um aumento de 30,77%, com um acréscimo de R\$1.286,19 (Figura 1).

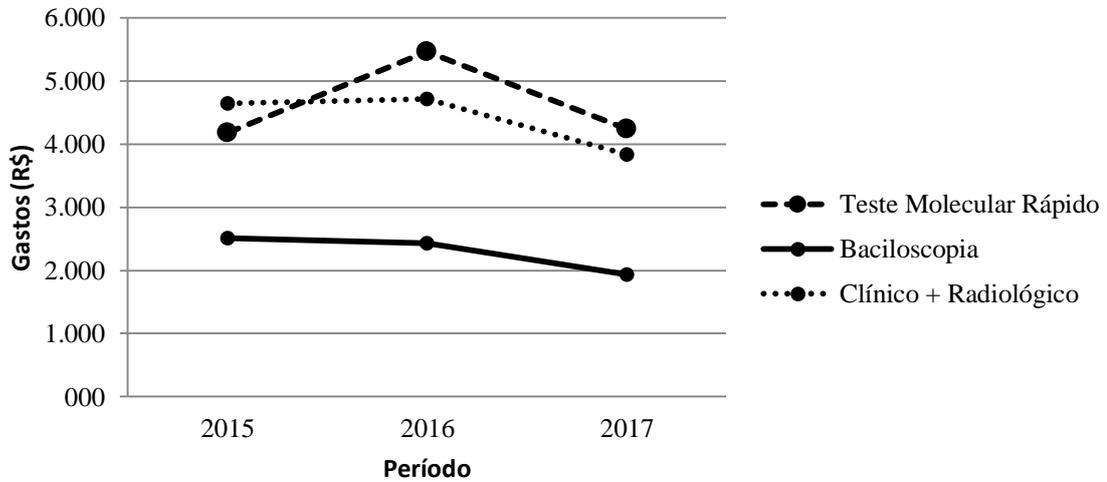


Figura 1 - Gastos em reais (R\$) com os métodos para o diagnóstico da Tuberculose no período de 2015 a 2017, considerando apenas o custo de cada método na perspectiva do SUS.  
Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Os gastos verificados com a realização da Baciloscopia apresentaram uma retração de 23,10% entre os anos de 2015 (R\$2.514,85) a 2017 (R\$1.933,99). Ao comparar o ano de 2015 (R\$2.514,85) com 2016 (R\$2.429,04), a retração observada foi de 3,41% (figura 1).

O método de diagnóstico empírico (Clínico-radiológico), quanto aos gastos para os cofres públicos, apresentou um pequeno aumento na ordem de 1,40% entre os anos de 2015 (R\$4.649,38) e 2016 (R\$4.714,25). Comparativamente ao ano de 2015, o ano de 2017 (R\$3.838,44) mostrou uma retração de 17,44% (Figura 1).

Na figura 2, tem-se os gastos com o tratamento. No grupo do GeneXpert, ao comparar os gastos observados em 2015 (R\$718,20) com 2016 (R\$2.086,20), nota-se um aumento de 190,48%. Em relação a 2015 e a 2017 (R\$1.846,80), depreende-se que houve uma variação positiva na ordem de 157,14%.

Quanto aos pacientes que realizaram a Baciloscopia, percebe-se que, entre os anos de 2015 (R\$9.097,20) e 2016 (R\$8.584,20), houve uma retração de 5,64%. Por outro lado, entre os anos de 2015 e 2017 (R\$7.216,20), houve uma redução de 20,68% nos gastos (Figura 2).

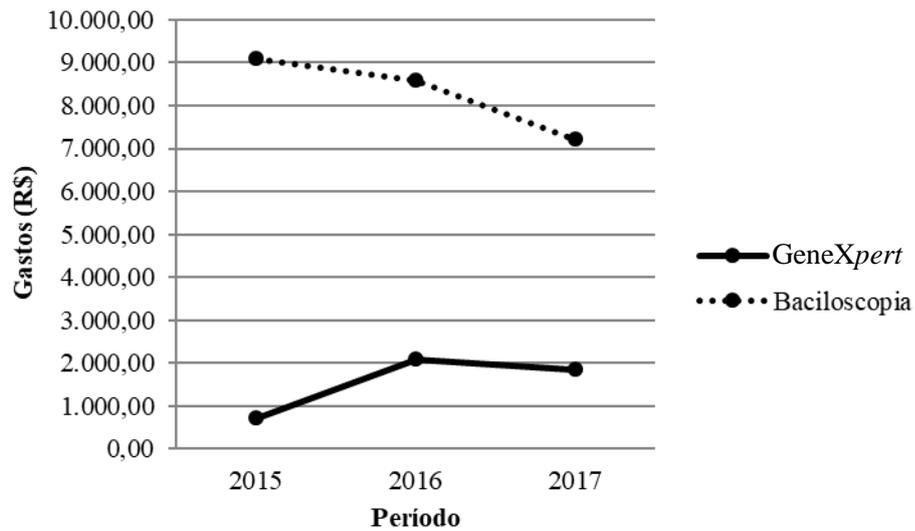


Figura 2 - Gastos em reais (R\$) com o tratamento de pacientes que realizaram o GeneXpert e a Baciloscopia no período de 2015 a 2017.

\*Custo unitário do medicamento RHZE a preços de 2019: R\$0,19.

Nota:\*RHZE – rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol (comprimido em dose fixa combinada).

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

Na figura 3, quanto aos pacientes que iniciaram o tratamento apenas com o Rx de tórax (clínico-radiológico), verificou-se que entre os anos de 2015 (R\$ 3.967,20) e 2016 (R\$ 3.864,60), houve uma retração de 2,59%. Comparando o ano de 2015 com 2017 (R\$ 3.967,20), não houve variação.

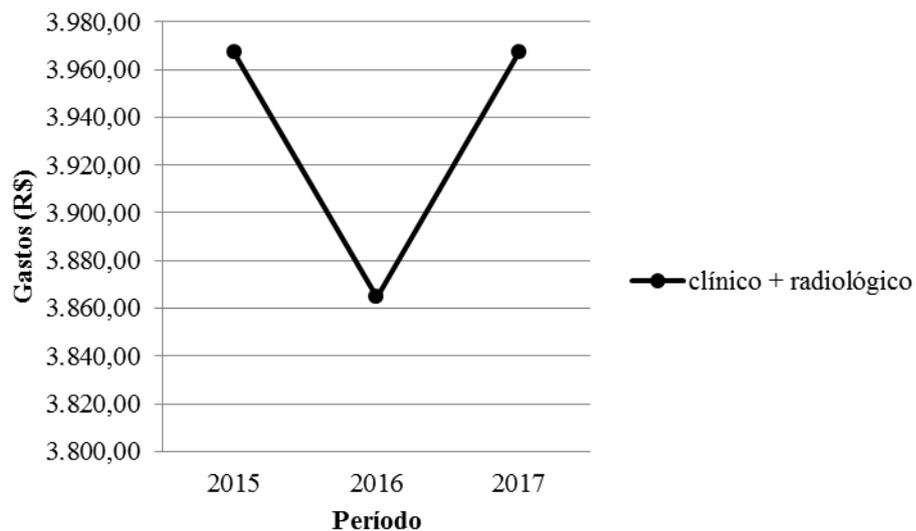


Figura 3- Gastos em reais (R\$) com o tratamento de pacientes que realizaram a Radiografia do Tórax no período de 2015 a 2017.

\*Custo unitário do medicamento RHZE à preços de 2019: R\$ 0,19.

Nota:\*RHZE – rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol (comprimido em dose fixa combinada).

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

### A entre os Métodos de Diagnóstico para TBP

Dos 1.209 pacientes observados, 60,2% (728/1209) dos pacientes foram diagnosticados apenas com a Baciloscopia, 28,5% (345/1209) foram diagnosticados pelo método Empírico (Clínico- radiológico) e 11,2% (136/1209) pacientes com o GeneXpert.

Na Tabela 2, a ACC mostra os custos totais por método e as taxas de cura, abandono e óbito como desfechos. Dentre os métodos analisados, a Baciloscopia mostrou um maior Custo Total (R\$4.805,28), seguido pelo GeneXpert (R\$4.373,03) e o Clínico- Radiológico (R\$3.730,32).

Quanto aos desfechos observados após o início do tratamento, dos pacientes que iniciaram o tratamento da TB apenas com o exame da Baciloscopia como meio de diagnóstico, 43,82% (319/728) foram curados, (139/728) 19,09% abandonaram o tratamento, 5,08% (37/728) foram à óbito, ao passo que 32,01% (233/728) apresentaram outros desfechos. Para o método empírico (clínico/radiológico), observou-se uma taxa de 57,68% (199/345) de curados, 14,49% (50/345) de abandono, 3,19% (11/345) de óbitos e 24,64% (85/345) de outros desfechos (Tabela 2).

Em relação ao GeneXpert, 35,29% (48/136) dos pacientes apresentaram a cura como desfecho, 16,18% (22/136) abandonaram o tratamento, 4,41% (6/136) foram a óbito e, em 44,12% (60/136), foram observados outros desfechos (Tabela 2).

**Tabela 2:** ACC entre os Métodos para Diagnóstico da Tuberculose e os Desfechos de Cura, Abandono e Óbito, entre 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa-PB.

Métodos		Baciloscopia	GeneXpert	Clínico + Radiológico
		Custos e desfechos		
<b>Custo Total (R\$)</b>		4.805,28	4.373,03	3.730,32
<b>Desfechos</b>	<b>Cura</b>	43,82%	35,29%	57,68%
	<b>Abandono</b>	19,09%	16,18%	14,49%
	<b>Óbito</b>	5,08%	4,41%	3,19%
	<b>Outros</b>	32,01%	44,12%	24,64%

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

A Tabela 3 foi baseada na ACC e exibe as Razões Médias de Custo-Efetividade (entre os métodos de diagnóstico da TB e os desfechos de Cura, Abandono e Óbito), sendo possível comparar os métodos em análise quanto à dominância em relação ao Custo-Efetividade. Nela, a Baciloscopia demonstrou menores custos por porcentagem (%) em todos os desfechos

(R\$10.966,28 por % Cura, R\$25.167,23 por % Abandono e R\$94.547,14 por % Óbito) quando comparado ao *GeneXpert* (R\$12.390,26 por % Cura, R\$27.033,29 por % Abandono e R\$99.122,05 por % Óbito).

O método Empírico (Clínico- Radiológico) apresentou maior custo apenas para o desfecho óbito (R\$116.996,28 por %) quando comparado ao *GeneXpert*. Em relação aos desfechos “Cura” e “Abandono”, mostrou-se com menores custos (R\$6.467,13 por % Cura e R\$25.739,18 por % Abandono). Comparando o método empírico com a Baciloscopia, apresentou custo menor apenas para o desfecho “Cura” (Tabela 3).

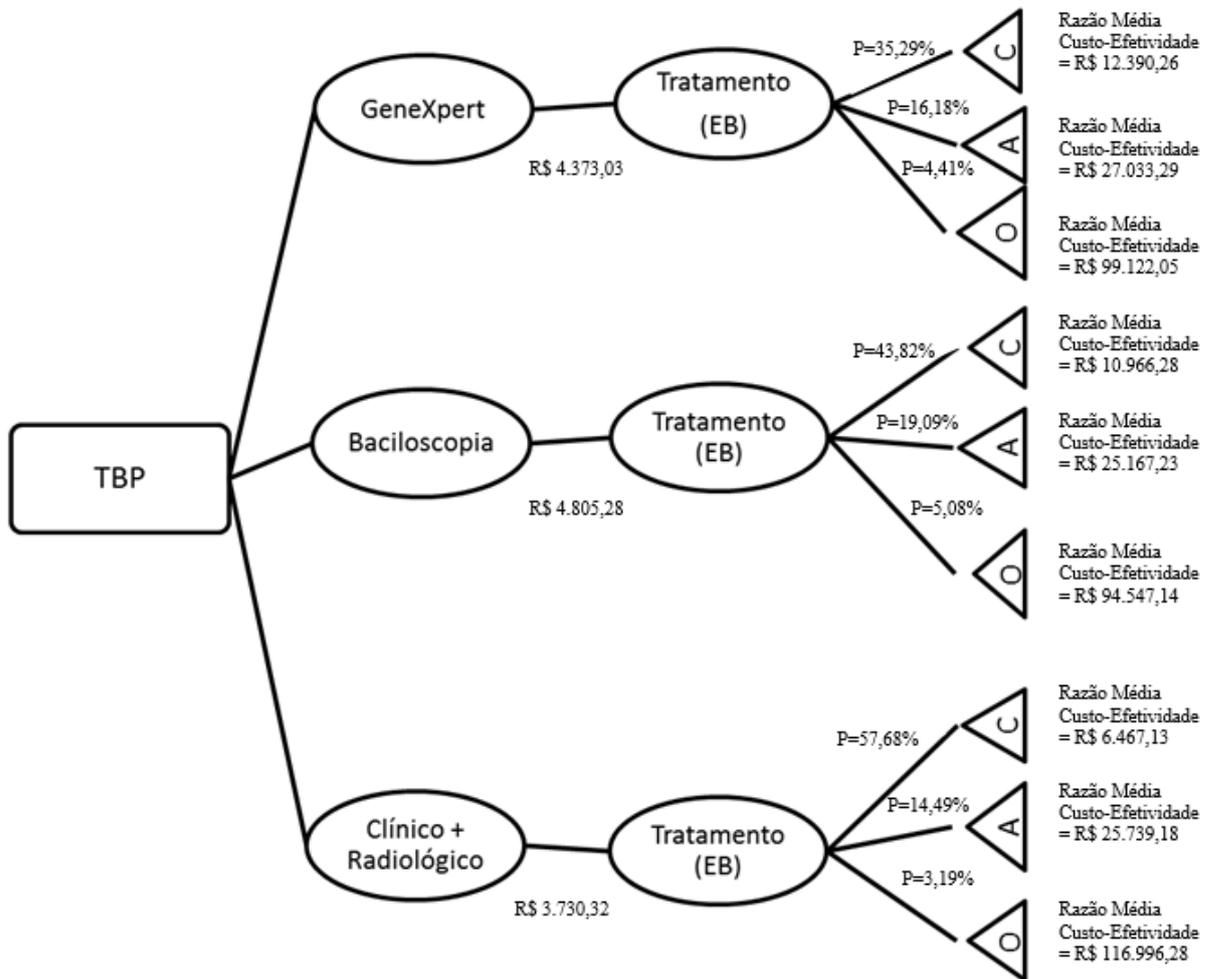
**Tabela 3:** Razões Médias de Custo-Efetividade entre os Métodos para Diagnóstico da Tuberculose e os Desfechos de Cura, Abandono e Óbito, no período de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa-PB.

<b>Desfechos</b>	<b>Métodos</b>	<b>Baciloscopia</b>	<b>GeneXpert</b>	<b>Clínico –Radiológico</b>
<b>Cura</b>		R\$10.966,28	R\$12.390,26	R\$6.467,13
<b>Abandono</b>		R\$25.167,23	R\$27.033,29	R\$25.739,18
<b>Óbito</b>		R\$94.547,14	R\$99.122,05	R\$116.996,28

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

Na Figura 4, considerando o desfecho Cura, constatou-se que o método com melhor custo-efetividade foi o Clínico-Radiológico (R\$6.467,13), seguido da Baciloscopia (R\$10.966,28) e *GeneXpert* (R\$12.390,26). Quanto ao desfecho Abandono, notou-se como melhor custo-efetivo a Baciloscopia, apresentando um custo de R\$25.167,23 por % de Abandono. Por outro lado, quanto ao desfecho Óbito, o maior custo-efetivo foi também a Baciloscopia (R\$94.547,14 por% óbito). Ressalta-se que as somas das probabilidades para cada Desfecho em relação a cada método não somam 100% devido às taxas de pacientes com outros desfechos durante a realização do estudo.

**Figura 4-** Árvore de Decisão para os Métodos de Diagnóstico da Tuberculose, considerando a Razão Média Custo-Efetividade, entre os anos de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa-PB



Fonte: Dados da pesquisa (2019)

Na Tabela 4, a partir das Razões Custo-Efetividade Incremental (RCEI), observa-se que a escolha da Baciloscopia como método de diagnóstico gerou um acréscimo de R\$5.070,63 por TB extra curada quando comparada ao GeneXpert; além de ter gerado um acréscimo de R\$14.818,59 por abandono extra e R\$64.451,97 por unidade a mais de óbito.

Em relação ao método Empírico (Clínico-Radiológico), quando comparado ao Sistema GeneXpert, notou-se que a RCEI para o desfecho cura apresentou um valor negativo (-2.870,93). Este valor negativo significa que o método empírico se mostrou tanto mais efetivo quanto mais barato em relação ao GeneXpert. Entretanto, quanto aos desfechos Abandono e Óbito, verificou-se um acréscimo de R\$38.172,43 por abandono extra e R\$52.536,97 por óbito a mais (Tabela 4).

Tratando-se do método empírico em relação à Baciloscopia, quanto ao desfecho Cura, observou que o valor obtido para o RCEI foi negativo. Isto implica que o método Empírico

(Clínico-Radiológico) caracterizou-se como o mais efetivo e mais barato. No que tange aos desfechos Abandono e Óbito, perceberam-se os seguintes acréscimos por desfecho extra: R\$23.365,48 e R\$56.755,97 para abandono e óbito extra, respectivamente.

**Tabela 4:** Razões Custo-Efetividade Incremental (RCEI) entre os Métodos de Diagnóstico da Tuberculose e os desfechos Cura, Abandono e Óbito, no período de 2015 a 2017, no Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga, João Pessoa-PB.

<b>Razão Custo-Efetividade Incremental</b>	<b>Cura</b>	<b>Abandono</b>	<b>Óbito</b>
<b>Baciloscopia x GeneXpert</b>	R\$5.070,63	R\$14.818,59	R\$64.451,97
<b>Clínico-Radiológico x Gene Xpert</b>	-2.870,93	R\$38.172,43	R\$52.536,97
<b>Clínico-Radiológico x Baciloscopia</b>	-7.754,49	R\$23.365,48	R\$56.755,97

**Fonte:** Dados da pesquisa (2019).

## Discussão

A disponibilidade de dados de custo-efetividade atualizados no que se refere ao GeneXpert, recém-incorporado como nova tecnologia para diagnóstico precoce da TBP, principalmente em regiões onde a ocorrência desta doença ainda é preocupante, possibilita tanto o gerenciamento dos recursos públicos, quanto avaliar sua utilização na rotina de programas locais, analisando os cenários nos quais ela seria capaz de diagnosticar corretamente mais indivíduos com menor ônus financeiro ao Sistema Único de Saúde (SUS) [10,11].

No período deste estudo, 2015 a 2017, a partir da implementação do GeneXpert no CHCF houve aumento nos custos com GeneXpert, no CHCF, conforme pôde ser observado na Figura 1. Este aumento pode ser explicado pelo aumento da quantidade de pacientes que foram submetidos ao GeneXpert. Ao contrário, no mesmo período, houve redução nos gastos com a Baciloscopia e o Método Empírico, possivelmente pela gradual substituição pelo GeneXpert após promoção deste método como alternativa disponível no serviço aos profissionais solicitantes.

Ao comparar os gastos com o tratamento em pacientes diagnosticados exclusivamente pela baciloscopia ou GeneXpert, observou-se um aumento acima de 100% dos custos com o GeneXpert e redução em torno de 20% no grupo da baciloscopia, no período estudado (Figura 2). Isso corrobora a justificativa acima, tendo em vista a gradativa substituição dos métodos convencionais pelo GeneXpert.

No CHCF, no período entre 2015 a 2017, somando-se os gastos com a realização da baciloscopia e com o tratamento dos pacientes, houve um decréscimo na ordem de 21,20%. Enquanto que, no mesmo período, o total de gastos (tratamento mais os custos com a realização do exame) observados para o *GeneXpert* variou em acréscimo na faixa de 24,35%. Isto pode ser explicado pelo fato de, embora o custo unitário com a realização do *GeneXpert* seja maior quando comparado com o valor da baciloscopia, tem, como vantagem, uma elevada (e bem determinada na literatura) acurácia do método molecular em detrimento do convencional [12]. Neste sentido, algumas avaliações econômicas apontaram a implantação do *GeneXpert* como custo-efetiva destacando a redução na mortalidade e a redução no “overtreatment” que a ferramenta proporciona [13].

Embora tenha ocorrido o aumento dos custos relacionados com a realização do *GeneXpert* e a retração dos custos atrelados à Baciloscopia (Figura 1 e Figura 2), ressalta-se que o uso da Baciloscopia ainda se apresentou como dominante comparativamente ao *GeneXpert*. Atualmente, em regiões de baixa e média renda, a exemplo do Nordeste, o diagnóstico ainda é majoritariamente realizado pela Baciloscopia, fato que corrobora os achados deste estudo. É possível que esta ocorrência seja proveniente das reduzidas exigências de infraestrutura para a sua realização e ao custo reduzido deste método [14].

Os resultados da ACE – obtidos por meio da razão média de custo-efetividade – possibilitaram comparar os métodos em análise quanto à dominância em relação ao Custo-Efetividade (Tabela 3). Assim, a Baciloscopia, comparativamente ao *GeneXpert*, apresentou-se como dominante para todos os desfechos analisados; pois mostrou menores custos por % de desfecho. O *GeneXpert* comparado ao método Empírico (Clínico/Radiológico) foi considerado como dominante apenas para o desfecho Óbito, ao passo que, em relação aos desfechos “Cura” e “Abandono”, o método empírico se mostrou como dominante. Comparando o método empírico com a Baciloscopia, tem-se que aquele se caracterizou como dominante apenas para o desfecho “Cura”.

Com o intuito de fornecer uma melhor avaliação em relação ao Método melhor Custo-Efetivo, obteve-se a RCEI (Tabela 4) que é o custo adicional de ocorrer uma medida de efetividade do uso de um método em relação ao outro [9]. Caso os resultados da RCEI forem negativos, indicam que o método dominante será tanto mais efetivo como mais barato comparativamente ao outro método, o dominado. A Baciloscopia comparada ao *GeneXpert* gerou um acréscimo de R\$5.070,63 por TB extra curada, além de ter gerado um acréscimo de R\$14.818,59 por abandono extra e R\$64.451,97 por unidade a mais de óbito.

Tendo em vista o exposto acima, conclui-se que na Paraíba, no período de 2015 a 2017, houve um aumento nos gastos em relação ao *GeneXpert* e, contrariamente uma retração no que se refere aos custos dos outros métodos. Além disso, embora a Razão Média Custo-Efetividade (Tabela 3) tenha sugerido que o *GeneXpert* não se caracteriza como Custo-Efetivo, verificou-se a presença de custos incrementais pela RCEI (Tabela 4) atrelados aos métodos convencionais. Tais custos, a longo prazo, podem onerar significativamente os Cofres Públicos, tendo em vista que os custos adicionais encontrados não são baixos.

### **Considerações finais**

Embora o *GeneXpert* possua um custo unitário maior comparado aos métodos convencionais, sua maior acurácia pode reduzir os custos com pacientes sem a confirmação da doença e que realizam o tratamento, ou pelo abandono por motivos de mudança no diagnóstico, ou ainda óbito por outras causas, podendo ser considerado assim, mais custo-efetivo quando comparado aos métodos analisados.

### **Conflito de interesses**

Todos os autores não têm potencial conflito de interesses.

### **Colaboradores**

Todos os autores participaram da concepção, redação e revisão final do artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Barreira D (2018). Os desafios para a eliminação da Tuberculose no Brasil. *Epidemiol Serv Saude* 27: e00100009.
2. Brasil (2014). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico* 44: 2.
3. Maciel E L.N, Sales CMM (2016). A vigilância epidemiológica da Tuberculose no Brasil: Como é possível avançar mais? *Epidemiol Serv Saude* 25:175-178.
4. Chagas M, et al (2010). The use of polymerase chain reaction for early diagnosis of tuberculosis in *Mycobacterium tuberculosis* culture. *Braz J Med Biol Res* 43:543-48.
5. Boehme CC, et al (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 377:1495-1505.
6. Lima TM, et al (2017). Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. *Revista Pan-Amazônica de Saude* 8: 67-78.
7. Secoli RS, Nita ME, Ono-nita SK, Nobre M (2010). Avaliação de tecnologia em saúde. II. A análise de custo-efetividade. *Arq. Gastroenterol* 47:4.
8. Mauskopf JA et al (1998). The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics* 13:277-88.
9. Willan AR, Briggs AH (2006). *Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data*.
10. Boehme CC, et al (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363: 1005-1015.
11. Chang K et al (2012). Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect.* 64:580-588.
12. Vassal A, et al (2011). Rapid Diagnosis of Tuberculosis with the Xpert MTB/RIF Assay in High Burden Countries: A Cost-Effectiveness Analysis. *PloS Med* 8(11).
13. Menzies NA. et al (2012). Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. *PLoS med* 9: 11.
14. Pinto, MFT, et al (2017). Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. *Cad Saude Publica* 33: e00214515.

## 6 CONCLUSÕES

- Na Paraíba o tempo do diagnóstico ao tratamento para TBP foi similar nos pacientes diagnosticados pelo método convencional e pelo *GeneXpert* no período de implantação da técnica molecular.
- Houve diferença estatística entre os grupos estudados quanto aos desfechos da doença, sendo maiores a cura e o abandono no grupo da Baciloscopia.
- No período de 2015 a 2017 houve um aumento nos gastos em relação ao *GeneXpert* e, contrariamente, uma retração no que se refere aos outros métodos.
- Embora a Razão Média custo-Efetividade não tenha sugerido o *GeneXpert* como método melhor custo-efetivo, pôde-se observar que, pela Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI), houve custos adicionais relativamente a outros métodos, podendo tais custos onerar os cofres públicos de forma significativa. Ou seja, em situações como, por exemplo, de abandono ou óbito, haverá um custo maior vinculado à Baciloscopia quando comparado ao *GeneXpert*. Sendo assim, o *GeneXpert* pode ser considerado mais custo-efetivo a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in adults and children. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 161, p.1376-1395, 2000.

ARMAND, S. et al. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with na IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and nonrespiratory specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, 2011; 49(5):1772-6.

ASSIS, A. C. B. et al. Comparação da PCR, baciloscopia e cultura no diagnóstico da tuberculose humana. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, vol.18, n.3, p. 384-92, 2011.

BANADA, P. P.; KOSHY, R; ALLAND, D. Detection of Mycobacterium tuberculosis in blood by use of the Xpert MTB/RIF assay. **Journal of Clinical Microbiology**, [S..], v. 51, n. 7, p. 2.317-22, 2013.

BLOOM, B. R.; MURRAY, C. J. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. **Science**, [S.], v. 21, n. 5073, p. 1.055-64, ago., 1992.

BOEHME, C.C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. **Lancet**, United Kingdom, v. 377, p. 1495-1505, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) nº 16: XPERT® MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar**. Ano VI, nº 16, set. 2011. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+%28BRATS%29+n%C2%BA+16/42e74aa8-45fc-4ee8-a81b-44c6c062865f>. Acesso em: 02 dez. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: Evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença**. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 mar; 09:1-18. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: Da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais**. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 set [data da citação]; 50(n.esp.):1-154. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias**, Brasília: [S.n.], 2008.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório nº 49**. 2013. Disponível em: <http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/wp-content/uploads/2013/03/Relatorio-XpertMTBRIF-CP5.pdf>. Acesso em: 01. Dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Plano Nacional De Controle Da Tuberculose**. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Plano nacional de controle da tuberculose. Brasília, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 48, de 10 de setembro de 2013. **Torna pública a decisão de incorporar o Teste Xpert MTB/RIF para diagnóstico de casos novos de tuberculose e detecção de resistência à rifampicina no Sistema Único de Saúde – SUS. 2013**. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048\\_10\\_09\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: [S.n.], 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: Primeiro ano da implantação**. Brasília: [S.n.], 2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>

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**. Brasília: [S.n.], 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: [S.n.], 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SUS começa a oferecer teste rápido para tuberculose**. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/sus-comeca-a-oferecer-teste-rapido-paratuberculose>. Acesso em: 18 out. 2015. Brasília: [S.n.], 2014

BRASIL. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - **PNUD**. Ranking IDH Global 2014. 2015. Brasília. Disponível em: <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idh-global.html>. Acesso em: 12 dez. 2019.

BRASIL. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose – versão revisada**. Ministério da Saúde. Meus doc: relatório da tuberculose/CGDEN, 2008. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2019

BRASÍLIA. Boletim Eletrônico Epidemiológico. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Brasília-DF: **Secretaria de Vigilância em Saúde**, volume 44, n. 2, 2014.

CHAGAS, M. et al. The use of polymerase chain reaction for early diagnosis of tuberculosis in Mycobacterium tuberculosis culture. **Brazilian journal of medical and biological research**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 6, p. 543-48, 2010.

CHANG, Kai et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis. **Journal Of Infection**, [S.l.], v. 64, n. 6, p.580-588, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.012>.

CHURCHYARD, Gavin J. et al. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. **The Lancet Global Health**, v. 3, n. 8, p. e450-e457, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(15\)00100-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(15)00100-x).

CONDE, Marcus Barreto et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.l.], v. 35, n. 10, p.1018-1048, out. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009001000011>.

COWAN, J. et al. Implementing rapid testing for tuberculosis in Mozambique. **Bull World Health Organ**, n. 93, p. 125-130, 2015.

COX, S.H. et al. Impact of Xpert MTB/RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa: A Pragmatic Randomised Trial. **Plos Medicine**, United States of America, v. 11, n. 11, 2014.

DORMAN, Susan E. et al. Performance Characteristics of the Cepheid Xpert MTB/RIF Test in a Tuberculosis Prevalence Survey. *Plos One*, [S.l.], v. 7, n. 8, p.307-316, 15 ago. 2012. **Public Library of Science (PLoS)**. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043307>.

DOWDY, David W. et al. Population-Level impact of same-day microscopy and Xpert MTB/RIF for tuberculosis diagnosis in Africa. **Plos One**, United Kingdom, v. 8, n. 8, 2013.

DOWDY, David W. et al. Population-Level Impact of Same-Day Microscopy and Xpert MTB/RIF for Tuberculosis Diagnosis in Africa. **Plos One**, [S.l.], v. 8, n. 8, p.1-8, 12 ago. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070485>.

DUROVNI, B. et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a steppedwedgecluster-randomized trial. **PLoS Med**, [S.l.], v. 11, n. 12, e1001766, dez., 2014.

FERREIRA, A. A. et al. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: Uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 142-9, 2005.

FOUNDANTION FOR INNOVATIVE NEW DIAGNOSTICS (Genebra). **Negotiated Prices**: Genexpert. 2019. Disponível em: <https://www.finddx.org/pricing/genexpert/>. Acesso em: 05 dez. 2019.

GOLUB, J. E. et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v.10, n.1, p 24-30, 2006.

HANRAHAN, C. F. et al. Time to treatment and Patient Outcomes among TB suspects screened by a single Point-of-care Xpert MTB/RIF at a primary Care Clinic in Johannesburg, South Africa. **Plos One, United Kingdom**, vol.8, n.6, 2013.

HOOG, H. et al. Optimal triage test characteristics to improve the cost-effectiveness of the Xpert MTB/RIF assay for TB Diagnosis: a Decision Analysis. **Plos One**, United Kingdom, v. 8, n. 12, p. 1-11, 2013.

IOANNIDIS, P. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *Journal of Clinical Microbiology*. [S.l.], v. 49, n. 8, p. 3068-70, ago., 2011.

KHÉCHINE, A.; DRANCOURT, M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a microbiological laboratory. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 41, n. 10, p. 509-517, 2011.

KWAK N., et al. Diagnostic Accuracy and Turnaround Time of the Xpert MTB/RIF Assay in Routine Clinical Practice. **Plos One, United Kingdom**, v. 8, n.10, p. 1-6, 2013.

LANGE, C.; MORI, T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. [S.l.], v. 15, n. 2, p. 220-40, fev., 2010.

LIMA, Taiza Maschio de et al. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.65-76, jun. 2017. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000200008>.

LUNA, Jose. **A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians**. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, 2004.

MACHADO, A.C.F.T. et al. Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.37, n. 4, p. 512-520, 2011.

MARAIS, Ben et al. The spectrum of childhood tuberculosis in a highly endemic area. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 10, p. 732-8, 2006.

MARLOWE, E. M., et. al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 49, n. 4, p. 1.621-3, 2011.

MAUSKOPF, J. A.; PAUL, J. E.; GRANT, D. M.; STERGACHIS, A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. **Pharmacoeconomics**, [S.l.], n. 13, p. 277-88, 1998.

MAYNARD-SMITH, Laura et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 709, p. 1-15, dez., 2014.

MENZIES, Nicolas A. et al. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. **PLoS medicine**, v. 9, n. 11, 2012.

MORAZ, Gabriele et al. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 3211-3229, 2015.

MORRONE, N; ABE, N. S. Bronchoscopic findings in patients with pulmonary tuberculosis. **Journal Bronchol**, v.14, n. 1, p.8-15, 2007.

MUYOYETA, M. et al. Implementantion Research to inform the use of Xpert MTB/RIF in primary health care facilities in high Tb and HIV settings in Resource Constrained Settings. **PloS One**, United Kingdom, v. 10, n. 6, p.1-18, jun., 2015.

OLIVEIRA, Mayra Fernanda de et al. A porta de entrada para o diagnóstico da tuberculose no sistema de saúde de Ribeirão Preto/SP. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 4, p. 898-904, 2011.

OMS. **Global Tuberculosis Report, 2013**. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf) Acesso em: 18 out. 2018.

OMS. **Global Tuberculosis Report, 2018**. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2018. Disponível em: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565646-eng.pdf> Acesso em: 1º nov. 2018.

OMS. **The end TB Strategy. B, 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/tb/strategy/en/>

PANDOLFI, J. R. et al. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 28, n.3, p. 251-257, 2007.

PANTOJA, A.; KIK, S.V.; DENKINGER, C.M. Costs of novel tuberculosis Diagnostics- Will Countries be able to afford it? **The Journal of Infectious Diseases**, United States of America, v. 211, n.2, p S67-S77, 2015.

PARAÍBA. Clementino Fraga inicia atividades alusivas ao Dia Mundial de Luta Contra a Tuberculose. Disponível em: <http://www.paraiba.pb.gov.br/86621/clementinofraga-inicia-atividades-alusivas-ao-dia-mundial-de-luta-contra-a-tuberculose.html> Acesso em: 18 out. 2015.

PATEL, Vinod B. et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study. **PLoS medicine**, v. 10, n. 10, e1001536, 2013.

PEDROZO C. et al. Eficácia do sistema de pontuação, preconizado pelo ms, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados ou não pelo HIV. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, n.1, p 92-98, 2010.

PINTO, Márcia et al. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 6, p. 536-538, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562015000004524>.

PINTO, Márcia et al. Cost-effectiveness of the Xpert® MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 5, p. 611-618, 2016. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0455>

PINTO, Márcia Ferreira Teixeira et al. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00214515, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00214515>.

PINYOPORNPANISH, K. et al. Comparison of Xpert MTB/RIF Assay and the Conventional Sputum Microscopy in Detecting Mycobacterium tuberculosis in Northern Thailand. *Tuberculosis*, **Research and Treatment**, United Kingdom, v.15, p 1-6, 2015.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2009.

REITHER, Klaus et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: A prospective, multi-centre evaluation. **Journal Of Infection**, [S.l.], v. 70, n. 4, p.392-399, abr., 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.10.003>.

ROBERTS, M.S.; SONNEMBERG, F.A. Decision Modelling Techniques. *In*: Chapman GB, Sonnemberg FA, editors. **Decision Making in Health care**. New York: Cambridge University Press; 2003. p. 20-64.

RUFAl, Syed Beenish et al. Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 11, p. 3636-8, 2015.

SCHNIPPEL, Kathryn. et al. Diagnosing Xpert MTB/RIF-negative TB: Impact and cost of alternative algorithms for South Africa. **South African Medical Journal**, South Africa, vol. 103, n. 2, p. 101-106, 2013.

SECOLI, S. R.; NITA, M.E.; ONO-NITA, S.K.; NOBRE, M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arquivos de Gastroenterologia*, vol.47, n.4, São Paulo: Out./Dez., 2010.

SECOLI, S. R.; PADILHA, K.G.; LITVOC, J.; MAEDA, S.T. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, p.10:287-96, 2005.

SILVA, E. N.; SILVA-TOLENTINO, M.; ELIAS, F. T. S. Sistemas de saúde e avaliação de tecnologias em saúde. *In*: NITA, M. E. et al. Avaliação de Tecnologias em saúde, evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: **Artmed**, 2010.

STARKE, Jeffrey R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. **Tuberculosis**, [S.l.], v. 83, n. 1-3, p.208-212, fev., 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1472-9792\(02\)00088-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1472-9792(02)00088-4).

STEINGART, Karen R. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, 2013, CD009593.

TEIXEIRA, Gilmário M. Digressões sobre plano e programa nacional de controle da tuberculose. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 5-6, jun. 1999. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-460X1999000100001&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X1999000100001&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 10 dez. 2019.

THERON, Grant et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 1, p. 132-140, 2011.

THERON, Grant et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9915, p. 424-435, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62073-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62073-5)

UYS, Pieter W.; WARREN, Robin M.; VAN HELDEN, Paul D.. A Threshold Value for the Time Delay to TB Diagnosis. **Plos One**, [s.l.], v. 2, n. 8, p.757-763, ago., 2007. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000757>.

VALLEJO V. P., RODRÍGUEZ, D. J. C.; SEARLE, M. A.; FARGA, C. V. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. **Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias**, v. 31, n.2, p.127-31, jun., 2015.

VAN RIE, A. et al. Point-of-care Xpert® MTB/RIF for smear-negative tuberculosis suspects at a primary care clinic in South Africa. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United Kingdom, vol.17, n. 3, p 368-72, 2013.

VASSAL, Anna et al. Rapid Diagnosis of Tuberculosis with the Xpert MTB/RIF Assay in High Burden Countries: A Cost-Effectiveness Analysis. **PloS Medicine**, United States of America, v. 8, n. 11, 2011.

VASSAL, Anna et al. Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF for tuberculosis diagnosis in South Africa: a real-world cost analysis and economic evaluation. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 7, p. e710-e719, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(17\)30205-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(17)30205-x).

WEYER, Karin et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. **European Respiratory Journal**, v. 42, n. 1, p. 252-271, 2013.

WILLAN, A.R.; BRIGGS, A.H. **Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data**. John Wiley & Sons; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB / RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children**. 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010. **WHO endorses new rapid tuberculosis test**. A major milestone for global TB diagnosis and care [online]. Disponível em: [http://who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb\\_test\\_20101208/en/](http://who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/). Acesso em: 05 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2014**. 2014. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1). Acesso em: 12 nov. 2019.

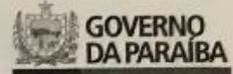
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2019**. Genebra: World Health Organization; 2019. Disponível em: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) Acesso em: 06 nov 2019.

YOU, J.H.S. et al. Cost-Effectiveness analysis of the Xpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of suspected tuberculosis in an intermediate burden area. **Journal of Infection**, Estados Unidos da América, 2015.

## ANEXO A – DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COMPLEXO HOSPITALAR DE DOENÇAS INFECTO-  
CONTAGIOSAS - DR. CLEMENTINO FRAGA – C.H.C.F.



NÚCLEO DE EDUCAÇÃO PERMANENTE - NEP

### DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaramos, para os devidos fins que concordamos em receber a pesquisadora **Dra professora Marília Denise de Saraiva**, para realização do projeto de pesquisa intitulado "Análise comparativa de custo-efetividade e do tempo para diagnóstico e início do tratamento de tuberculose pulmonar pelas técnicas convencionais e teste rápido molecular na Paraíba."

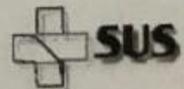
Devemos ressaltar que a pesquisadora deverá encontrar as condições necessárias para a realização da mesma.

João Pessoa, 24 de Agosto de 2016.

*Adriana Melo Teixeira*  
Diretora Geral - Matrícula 153.236-8  
Complexo Hospitalar Dr. Clementino Fraga  
**Adriana Melo Teixeira**  
Diretora



**O C.H.C.F. Fazendo saúde pública com qualidade**



Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas Dr. Clementino Fraga - C.N.P.J. 08.778.268/0005-94  
Rua: Ester Borges Bastos, s/n - Jaguaribe - CEP. 58015-270 - João Pessoa/PB - Fone: 32185449 - Fax: 3218 5416  
E-mail: cep\_chcf@hotmail.com

## ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE COMPARATIVA DE CUSTO-EFETIVIDADE E DO TEMPO PARA DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO DE TUBERCULOSE PULMONAR, PELAS TÉCNICAS CONVENCIONAIS E TESTE RÁPIDO MOLECULAR, NA

**Pesquisador:** Marília Denise de Saraiva Barbosa

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 61367316.8.0000.8069

**Instituição Proponente:** UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.800.882

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de Tese da doutoranda MARÍLIA DENISE DE SARAIVA BARBOSA, sob a orientação do Prof. Doutor Ricardo Arraes de Alencar Ximenes e coorientador Prof. Doutor Constantino Giovanni Braga Cartaxo, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal da Paraíba.

Trata-se de uma pesquisa que busca identificar a relação de custo-efetividade, do tempo para diagnóstico, início do tratamento e evolução de TBP, quando comparados o

Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB) com o diagnóstico convencional da doença, em hospital de referência na cidade de João Pessoa-PB.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar, comparativamente, o custo-efetividade e o tempo de sobrevivência do diagnóstico e início de tratamento de pacientes com TBP, pelas técnicas convencionais (baciloscopia e cultura) e o teste rápido molecular (TRM-TB), em João Pessoa-PB.

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7617

**E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS/CCM



Continuação do Parecer: 1.800.882

**Objetivo Secundário:**

- a) Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com TBP, quanto às características clínico-radiológicas.
- b) Acompanhar e analisar a evolução clínica (cura, abandono e óbito) dos pacientes do estudo, segundo o método diagnóstico utilizado.
- c) Analisar, comparativamente, os custos associados aos tratamentos empíricos e tratamentos com confirmação diagnóstica de TBP pelos métodos diagnósticos disponíveis: TRM-TB, baciloscopia e cultura.
- d) Determinar a prevalência de resistência a rifampicina através do TRM-TB e cultura;

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A investigação não envolve riscos aparentes aos participantes da pesquisa. Todavia, a pesquisadora argumenta que serão explicados os objetivos, riscos e benefícios do estudo aos pacientes e responsáveis pelas crianças, que depois de lerem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento para menores, poderão participar do estudo, assegurando o cumprimento das normas da Resolução 466/12, CNS, MS.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A proposta está adequadamente elaborada e permite tecer julgamentos concernentes aos aspectos éticos/metodológicos envolvidos, conforme diretrizes contidas na Resolução 466/2012, do CNS, MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram devidamente apresentados.

**Recomendações:**

Que as observâncias éticas contidas na Resolução 466/2012, do CNS/MS sejam cumpridas em todas as fases da pesquisa pelos pesquisadores.

Considerando que a pesquisa terá o manuseio com dados de prontuários, lembramos que deverão ser asseguradas as recomendações da Carta Circular n°. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS. Ademais, os prontuários não devem ser retirados do setor e/ou do âmbito do hospital para fins de pesquisa. Quando não for possível a anuência do paciente, o pesquisador responsável deverá apresentar TERMO DE COMPROMISSO (comprometendo-se em utilizar exclusivamente os dados para o estudo proposto).

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7617

**E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS/CCM



Continuação do Parecer: 1.800.882

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou inadequações. O projeto de pesquisa está apto à APROVAÇÃO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo de pesquisa APROVADO em Reunião Ordinária, pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do CEP-CCM/UFPB.

Lembramos à pesquisadora que, após o término da pesquisa deve ser acrescentado, via online, através do ícone - notificação, o Relatório Final da pesquisa.

Para fins legais e de comprovação junto ao local de pesquisa solicitamos à pesquisadora comparecer ao CEP-CCM, 3º andar com este Parecer Consubstanciado do CEP para aposição da assinatura da coordenadora.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_815579.pdf	25/10/2016 21:45:19		Aceito
Outros	CartaDeAnuencia.jpg	25/10/2016 21:44:41	Marília Denise de Saraiva Barbosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	mariliaCEP.doc	25/10/2016 21:42:58	Marília Denise de Saraiva Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_e_Termo_de_Assentimento.docx	25/10/2016 21:41:58	Marília Denise de Saraiva Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/10/2016 21:35:52	Marília Denise de Saraiva Barbosa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7617

**E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS/CCM



Continuação do Parecer: 1.800.882

JOAO PESSOA, 27 de Outubro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Iaponira Cortez Costa de Oliveira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1  
**Bairro:** CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7617 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br