

Uso de novos testes diagnósticos para TB e TB resistente

Kritski AL¹, Oliveira MM¹, Ramalho Daniela¹, Andrade MK^{1,2}, Carvalho M², Miranda P¹, Dalcolmo MP², Souza Filho, J.B.O³, Langley I⁴, Fujiwara PI⁵, Squire SB⁴.

¹ Tuberculosis Academic Program, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

² ENSP -Fiocruz, Brazil

³ Department of Electronics and Computer Engineering (Polytechnic School) / Electrical Engineering Program (Alberto Luiz Coimbra Institute - COPPE) - Federal University of Rio de Janeiro

⁴ Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, United Kingdom

⁵ International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas que acometem a humanidade. Foi considerada emergência mundial em 1993 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), principalmente pelo aumento de indivíduos portadores de HIV/Aids e de TB resistente (WHO, Report 2016).

Em nível global, estima-se que 49 milhões de vidas foram salvas por meio do diagnóstico e tratamento da TB, entre 2000 e 2015. A incidência de TB caiu em média 1,5% ao ano desde 2000, abaixo do declínio anual de 4-5% necessário para atingir as metas da Plano Global de Eliminação de TB, em 2020.

Em 2015, a TB é uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo e a maior causa de mortalidade entre as doenças infecciosas. Cerca de 10,4 milhões de pessoas ficaram doentes com TB e 1,8 milhões morreram da doença (incluindo 0,4 milhões entre pessoas com HIV), sendo que 95% das mortes por TB ocorreram em países de baixa e média renda. Estima-se que 480.000 pessoas apresentaram TB multirresistente (TB-MDR) e 10% deles, desenvolveram TB extensivamente resistente (XDR). Apenas 27% dos pacientes com TB-MDR/XDR foram diagnosticados e receberam tratamento adequado de acordo com o perfil de resistência.

Em 2015, segundo a OMS, a cura foi relatada nos casos de TB, TB MDR e TB XDR respectivamente em 83%, 52% e 28%. (WHO Report, 2016)

Neste cenário, torna-se crucial o diagnóstico precoce de TB resistente por meio de novas tecnologias que permita a adoção do tratamento adequado e tomada de medidas de controle da infecção por bacilo resistente na comunidade

Em 2015, no Brasil, foram notificados 81.137 casos de TB, sendo 7.916 (9,6%) com história de tratamento prévio, 9.069 (15%) infectados por HIV. Foram reportados 420 casos de TB-MDR e 17 de TB XDR (WHO Report 2016, SVS-MS-2015). A cura foi relatada nos pacientes com TB virgens de tratamento, TB em retratamento, TB MDR e TB XDR em 71%, 39%, 52% e 12%, respectivamente. A detecção de TB MDR nos serviços públicos de saúde foi menor do que o estimado pela OMS (1800 casos/ano), provavelmente pela baixa proporção de teste de sensibilidade, para drogas de primeira linha (< 30%), realizados em pacientes em retratamento. Além disso, teste de sensibilidade para drogas de segunda linha são realizados em apenas 2 Laboratórios de Referência - Helio Fraga na Fiocruz do Rio de Janeiro e Instituto Adolfo Lutz no Estado de Sao Paulo.

Recentemente, a OMS atualizou as recomendações em relação ao uso do Xpert MTB/Rif, ao rever o grau de força das recomendações com base no sistema de graduação de evidências (GRADE). Em linhas gerais, as novas diretrizes recomendam o Xpert MTB/Rif como substituto da baciloscopia, considerando o Xpert MTB/Rif, um método para todos os adultos e crianças com suspeita de TB.

Seguindo as recomendações da OMS, em 2015, o teste Xpert MTB /RIF foi adotado em 15 países como teste inicial na investigação diagnóstica de TB. (WHO Report 2016)

Recentemente, Creswell et al (2014) e Albert et al (2016) ao analisarem o uso do Xpert MTB /Rif em nível mundial, na rotina dos Programas de Controle de Tuberculose, enfatizaram que tem ocorrido dificuldades na sua incorporação nos diversos países além de ter proporcionado limitado impacto nos indicadores epidemiológicos da TB, principalmente aqueles vinculados aos desfechos de tratamento da TB. E, mesmo com subsídios, em países de alta carga como a África do Sul, a sustentabilidade de seu uso em condições programáticas tem sido questionada (NAIDOO, 2016).

No período de 2013 a 2016, foram descritos 5 ensaios clínicos pragmáticos que analisaram o uso do Xpert MTB Rif no diagnóstico de TB, em condições de rotina (THERON et al,2013; COX et al, 2014; DUROVNI et al, 2014; TRAJMAN et al, 2015;CHURCHYARD et al, 2016; NAIDOO et al, 2016). Nestes ensaios clínicos pragmáticos observou-se que, em comparação com a baciloscopia, o Xpert MTB aumentou o número de pacientes com TB confirmada bacteriologicamente, reduziu o tempo entre a triagem e tempo do início do tratamento, mas não reduziu a mortalidade ou abandono do tratamento da TB.

A maioria dos autores recomendou que em estudos que analisem a incorporação de novos testes diagnósticos de TB, em condições de rotina, também abordem o processo de cuidado adotado no sistema de saúde local.

Em relação à incorporação de novos testes para o diagnóstico de TB resistente são escassos os estudos que analisaram o impacto clínico, em condições de rotina (ELISEEV et al, 2016; KIPIANI et al, 2014; TUKVADZE et al, 2012; HANRAHAN et al, 2012; JACOBSON et al, 2013; PADAYATCHI et al, 2016). Entre os estudos que analisaram o uso do MTBDRplus, observou-se uma diminuição do tempo entre o primeiro atendimento e a confirmação laboratorial da TB-MDR (TUKVADZE et al, 2012; HANRAHAN et al, 2012), a adoção de tratamento anti-TB apropriado (JACOBSON et al, 2013; KIPIANI et al, 2014; ELISEEV et al, 2016), maior conversão da cultura no 6o. mês ou 8o mês no seguimento clínico, (HANRAHAN et al, 2012; KIPIANI et al, 2014 ; ELISEEV et al, 2016), e maiores resultados favoráveis no tratamento anti-TB (ELISEEV et al, 2016). No estudo em que foi avaliado o uso do Xpert MTB RIF na abordagem diagnóstica de TB resistente (PADAYATCHI et al, 2016), houve diminuição no tempo entre o primeiro atendimento e o início do tratamento apropriado, mas não houve diferença significativa nas proporções de cura entre pacientes alocados no grupo do Xpert MTB Rif e grupo controle.

Apesar de considerada elevada prioridade (KRITISKI et al 2013), não houve relato na literatura de ensaio clínico pragmático que analisou a incorporação de novos testes diagnósticos para TB resistente

Comentários finais: para auxiliar a decisão de incorporação de novas tecnologias (moleculares ou não) no Sistema Único de Saúde (SUS), torna-se urgente realizar estudos que analisem o impacto nos indicadores epidemiológicos de TB, mas também no incluem o impacto clínico e orçamentário, bem como a perspectiva do usuário.

Referencias

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose [Internet]. 2015 [cited 2016 October 31st]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>
3. Creswell J, Codlin AJ, Andre E, Micek MA, Bedru A, Carter EJ, Yadav RP, Mosneaga A, Rai B, Banu S, Brouwer M, Blok L, Sahu S, Ditiu L. [Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries.](#) **BMC Infect Dis.**, n.214, v.2, 2014
4. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J.* 2016 Aug;48(2):516-25. doi: 10.1183/13993003.00543-2016. Epub 2016 Jul 13.
5. Theron G, Zijenah L, Chanda D, 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, p.424-35, 2014
6. Durovni, B.; Saraceni, V.; van dem Hof, S.; Trajman, A.; Cordeiro-Santos, M.; Cavalcante, S.; Cobelens, F.. Impacto f replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in BRazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. **Plos Med**, n. 11, v.12, 2014.
7. Trajman, A.; Durovani, B; Saraceni, V; Menzes, A; Cobelens, F; van den Hof, S. Impact os pacientes Treatment outcomes of Xpert MTB/RIF implementation for the diagnosis of tuberculosis: follow-up of a stepped-wedge randomized clinical trial. **Plos one**, n.10, v.4, 2015.
8. Churchyard GJ, Stevens WS, Mametja LD, McCarthy KM, Chihota V, Nicol MP, Erasmus LK, Ndjeka NO, Mvusi L, Vassall A, Sinanovic E, Cox HS, Dye C, Grant AD, Fielding KL. 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.**, n.3, v.8,p.450-7, 2015
9. Cox HS, Mbhele S, Mohess N, Whitelaw A, Muller O, Zemanay W, Little F, Azevedo V, Simpson J, Boehme CC, Nicol MP. 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.**n.11, v. 11, 2014 Nov

10. Tukvadze N, Kempker RR, Kalandadze I, Kurbatova E, Leonard MK, Apsindzelashvili R, Bablishvili N, Kipiani M, Blumberg HM. Use of a molecular diagnostic test in AFB smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug resistant tuberculosis. *PLoS One.* 2012;7(2):e31563. doi: 10.1371/journal.pone.0031563.
11. Hanrahan CF, Dorman SE, Erasmus L, Koornhof H, Coetzee G, Golub JE. The impact of expanded testing for multidrug resistant tuberculosis using genotype [correction of geontype] MTBDRplus in South Africa: an observational cohort study. *PLoS One.* 2012;7(11):e49898. doi: 10.1371/journal.pone.0049898. Epub 2012 Nov 30.
12. Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, Victor TC, Streicher EM, Murray MB, Warren RM. Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2013 Feb;56(4):503-8. doi: 10.1093/cid/cis920. Epub 2012 Oct 22
13. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (Genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):1559-66. doi: 10.1093/cid/ciu631.
14. Eliseev P, Balantcev G, Nikishova E, Gaida A, Bogdanova E, Enarson D, Ornstein T, Detjen A, Dacombe R, Gospodarevskaya E, Phillips PP, Mann G, Squire SB, Mariandyshev A. The Impact of a Line Probe Assay Based Diagnostic Algorithm on Time to Treatment Initiation and Treatment Outcomes for Multidrug Resistant TB Patients in Arkhangelsk Region, Russia. *PLoS One.* 2016 Apr 7;11(4):e0152761. doi: 10.1371/journal.pone.0152761. eCollection 2016
15. Padayatchi N, Naidu N, Yende-Zuma N, O'Donnell MR, Naidoo K, Augustine S, Zumla A, Loveday M. Implementation and Operational Research: Clinical Impact of the Xpert MTB/RIF Assay in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Sep 1;73(1):e1-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000001110.
16. Kritski A, Fujiwara PI, Vieira MA, Netto AR, Oliveira MM, Huf G, Bertel Squire S. Assessing new strategies for TB diagnosis in low- and middle-income countries. *Braz J Infect Dis.* 2013 Mar 2. doi:p11: S1413-8670(13)00052-4. 10.1016/j.bjid.2013.01.004