



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E BIOCÊNCIAS
– PPGENFBIO

ALESSANDRA SANTOS PORTELA

CUSTO-UTILIDADE DO USO DE ESQUEMAS ENCURTADOS PARA
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE

Dezembro 2020

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

P843 Portela, Alessandra Santos
CUSTO-UTILIDADE DO USO DE ESQUEMAS ENCURTADOS
PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA
RESISTENTE / Alessandra Santos Portela. -- Rio de
Janeiro, 2020.
137f

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva..
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem e Biociências, 2020.

1. Tratamentos encurtados tuberculose multidroga
resistente. 2. Esquemas encurtados TB-MDR. 3.
Tratamento TB-MDR. 4. Tuberculose multidroga
resistente. 5. TB-MDR. I. Lyra da Silva., Roberto
Carlos, orient. II. Título.

**CUSTO-UTILIDADE DO USO DE ESQUEMAS ENCURTADOS PARA
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE**

Tese submetida à avaliação da Banca de Defesa de Tese do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências (PPGENFBIO), do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva.

RIO DE JANEIRO

2020

ALESSANDRA SANTOS PORTELA

**CUSTO-UTILIDADE DO USO DE ESQUEMAS ENCURTADOS PARA
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE**

Tese submetida à avaliação da Banca de Defesa de Tese do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências (PPGENFBIO – Doutorado), do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Thiago Quinellato Louro
Presidente – Universidade Federal Fluminense - UFF

Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino
Primeiro Examinador – Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dr. Carlos Roberto Lyra da Silva
Segundo Examinador - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dra. Karla Regina Oliveira de Moura Ronchini
Universidade Federal Fluminense - UFF

Suplentes

Prof^a. Dra. Denise Duprat Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Daniel Aragão
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Prof. Dr. Cristiano Bertolossi Marta
Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese a Deus que diante de tantos obstáculos ainda me mantém em pé. Ao meu companheiro Jorge Leite que abdicou do seu lazer para que eu realizasse um sonho de criança. Aos meus pais, Antônio e Deolinda, por me proporcionar a chance de ter uma profissão. Ao meu Orientador Roberto Carlos que em sua infinita paciência sempre me acolheu trabalhando para a redução das minhas incertezas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida e por me dar saúde e perseverança para a concretização desse sonho.

Agradeço aos meus Pais, Antônio e Deolinda, que sacrificaram suas vidas para que eu tivesse um futuro profissional.

Agradeço ao meu companheiro Jorge Leite que abdicou de momentos de lazer e de minha companhia, para que eu realizasse mais essa conquista.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto Carlos, por trocar e trocar e trocar meu objeto de estudo até que se tornasse significativo, obrigada por acreditar em mim e tornar-se um grande amigo.

Agradeço aos professores (as) do colegiado de Ciências Contábeis e corpo docente pela compreensão de minhas ausências em sala de aula por motivo de força maior e paciência quanto à forma de dialogar e comunicar.

Agradeço.

Enfim, sem citar nomes, agradeço aos que, direta ou indiretamente, de alguma forma, contribuíram para este momento tão importante da Defesa da Tese.

A todos vocês..., meu muito obrigado!

NUNCA DESISTA DAS PESSOAS QUE:

*“Secam suas lágrimas;
Te fazem sorrir;
Te abraçam apertado e confortam;
Demonstram que te ama em um olhar;
Cuidam de você;
Ajudam no que precisar;
Mudam por você;
Sorriem quando te veem;
Colocam você nos planos para o final de semana;
Mesmo não fazendo nada, indo a lugar algum; ainda assim mudam teu dia;
Te magoam, justamente por te amar e por fim, jamais, desista das pessoas que você
ama e amam você, pois, só quem te ama, faz tudo isso ai em cima e muito mais para te
fazer feliz.”*

Roger Stankewski

PORTELA, Alessandra Santos. **CUSTO-UTILIDADE DO USO DE ESQUEMAS ENCURTADOS PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE**. 137f Tese (Doutorado em Enfermagem e Biociências) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

RESUMO

Introdução: Diante das perspectivas mundial e brasileira da crescente incidência de TB-MDR, tornam-se necessários estudos de incorporação de novos esquemas terapêuticos mais curtos, no intuito da redução dos altos custos atualmente imputados ao tratamento padrão, a baixa adesão e aos efeitos colaterais desenvolvidos pela longa exposição as medicações. **Marco Teórico:** Para o tratamento da TB-MDR, a utilização de esquemas encurtados de 09 a 12 meses é custo-efetivo quando comparado ao esquema de tratamento padrão utilizado pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro com duração de 18 a 20 meses? **Objetivos:** Avaliar o custo-efetividade/utilidade dos esquemas encurtados para tratamento da TB-MDR; Estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e o benefício líquido monetário (BLM). **Metodologia:** Delineação através de uma modelagem matemática para análise de custo-utilidade, aplicado um modelo dinâmico no formato de uma cadeia de Markov; utilizando-se o software *TreeAge Pro HealthCare®* 2020, para a modelagem e todas as análises realizadas; com as estimativas de custos baseadas no macrocusteio; e realizada análises com correção de meio ciclo com os pay-offs com as variáveis custos e QALY / Com o limiar de pagar em 1 PIB per capita 31.833,00. **Resultados e Discussão dos Dados:** a partir de gráficos gerados sobre o ranking de custo-efetividade do esquema de tratamento padrão versus encurtado, análise de custo-utilidade, diagrama de tornado da razão de custo-efetividade incremental (ICER), diagrama de tornado do benefício líquido monetário, dispersão do custo-efetividade, sensibilidade probabilística, relatório do *SCATTER PLOT* de custo-efetividade, curva de aceitabilidade considerado um limiar de até 40.000,00 reais, frequência ótima da aceitabilidade de Monte Carlo, pode-se estimar que para 1 custo aproximado de 82.500,00 reais é possível conseguir 28,6 QALY a um custo incremental de 780,00 reais e uma efetividade incremental de 0,01 quando comparada ao esquema encurtado, gastando-se aproximadamente 11.200,00 reais para ganhar um ano a mais de QALY, pelo estudo, ambos os esquemas poderão ser custo efetivas e dependerá da disposição de pagar, a variável que impactou no estudo foi o início do tratamento, podendo modificar o ICER e tudo dependerá da disposição a pagar; **Conclusão:** Custos relacionados ao tratamento encurtado da TB-MDR se mostraram menores comparados ao padrão, embora com efetividade discretamente inferior; a escolha da opção terapêutica na tomada de decisão, deverá se pautar como base no PIB *per capita* de cada Município e não no PIB Nacional, caso se faça necessário definir um limiar de disposição de pagar; os esquemas encurtados podem ser uma estratégia custo-efetiva para TB-MDR pulmonar em estados e Municípios com menor PIB per capita e com elevadas taxas de infecção; apesar dos benefícios de um tratamento a outro, cabe ressaltar a importância de medidas profiláticas e de fortalecimento das Unidades de Atenção Primária a fim de que se possa atingir as metas da OMS e do PNCT; a utilização dos esquemas encurtados poderiam ser utilizados, pelos governos, para considerar políticas de assistência financeira aos pacientes no intuito de evitar que tratamentos longos determinem perdas de seguimento; na literatura os esquemas encurtados se mostraram eficazes tanto na cura quanto na redução das taxas de abandono, necessitando de mais estudos para corroborar a redução dos custos diretos, indiretos e intangíveis dispensados.

Descritores: 1. Tratamentos encurtados tuberculose multidroga resistente. 2. Esquemas encurtados TB-MDR. 3. Tratamento TB-MDR. 4. Tuberculose multidroga resistente. 5. TB-MDR

PORTELA, Alessandra Santos. **COST- UTILITY OF USING SHORT REGIMENS FOR TREATMENT OF RESISTANT MULTI-DRUG TUBERCULOSIS.** 137f Thesis (Doctorate in Nursing and Biosciences). Center for Biological and Health Sciences. Graduate Program in Nursing and Biosciences, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

ABSTRACT

Introduction: In view of the worldwide and Brazilian perspectives of the increasing incidence of MDR-TB, studies are needed to incorporate new shorter therapeutic regimens, in order to reduce the high costs currently attributed to standard treatment, low adherence and side effects developed by long exposure to medications. **Theoretical Mark:** For the treatment of MDR-TB, the use of shortened regimens from 09 to 12 months is cost-effective when compared to the standard treatment scheme used by the Brazilian Unified Health System lasting 18 to 20 months? **Objectives:** To evaluate the cost-effectiveness / utility of shortened schemes for the treatment of MDR-TB; Estimate the incremental cost-effectiveness ratio (RCEI) and the net monetary benefit (BLM). **Methodology:** Design through a mathematical modeling for cost-utility analysis, applying a dynamic model in the form of a Markov chain; using the TreeAge Pro HealthCare® 2020 software, for modeling and all analyzes performed; with cost estimates based on macro-costing; and analyzes with half-cycle correction were carried out with the pay-offs with the variables costs and QALY / With the threshold of paying at 1 GDP per capita 31,833.00. **Results and Data Discussion:** based on graphs generated on the cost-effectiveness ranking of the standard versus shortened treatment scheme, cost-utility analysis, Tornado diagram of the incremental cost-effectiveness ratio (RCEI), tornado diagram of the net monetary benefit, dispersion of cost-effectiveness, probabilistic sensitivity, SCATTER PLOT report of cost-effectiveness, acceptability curve considered a threshold of up to R \$ 40,000.00, optimal frequency of Monte Carlo acceptability, it can be estimated that for 1 approximate cost of R \$ 82,500.00 it is possible to obtain 28.6 QALY at an incremental cost of R \$ 780.00 and an incremental effectiveness of 0.01 when compared to the shortened scheme, spending approximately R \$ 11,200.00 to earn a year from more than QALY, for the study, both schemes may be cost effective and will depend on the willingness to pay, the variable that impacted the study was the start of treatment, which may modify the ICER and everything will depend on the willingness to pay; **Conclusion:** Costs related to the shortened treatment of MDR-TB proved to be lower compared to the standard, although with slightly lower effectiveness; the choice of the therapeutic option in decision making, should be based on the GDP per capita of each Municipality and not on the National GDP, if it is necessary to define a willingness to pay threshold; shortened schemes can be a cost-effective strategy for pulmonary MDR-TB in states and municipalities with lower GDP per capita and with high rates of infection; despite the benefits of one treatment to another, it is important to emphasize the importance of prophylactic measures and the strengthening of Primary Care Units in order to achieve the goals of WHO and PNCT; the use of shortened schemes could be used by governments to consider financial assistance policies for patients in order to prevent long treatments from causing loss of follow-up; in the literature, shortened schemes have been shown to be effective both in curing and reducing dropout rates, requiring further studies to corroborate the reduction of direct, indirect and intangible costs dispensed.

Descriptors: 1. Shortened treatments resistant multidrug tuberculosis. 2. Shortened TB-MDR schemes. 3. TB-MDR treatment. 4. Resistant multidrug tuberculosis. 5. TB-MDR

PORTELA, Alessandra Santos. COSTO-UTILIDAD DEL USO DE ESQUEMAS CURRICULADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A DROGAS MÚLTIPLES. 137f Tesis (Doctorado en Enfermería y Biociencias). Centro de Ciencias Biológicas y de la Salud. Programa de Postgrado en Enfermería y Biociencias, Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro, Río de Janeiro, 2020.

RESUMEN

Introducción: En vista de las perspectivas mundiales y brasileñas de la creciente incidencia de TB-MDR, se necesitan estudios para incorporar nuevos regímenes terapéuticos más cortos, con el fin de reducir los altos costos que actualmente se atribuyen al tratamiento estándar, la baja adherencia y los efectos secundarios desarrollados por largo tiempo. **exposición a medicamentos** **Marca teórica:** Para el tratamiento de la MDR-TB, el uso de regímenes abreviados de 09 a 12 meses es costo-efectivo en comparación con el esquema de tratamiento estándar utilizado por el Sistema Único de Salud de Brasil que dura 18 a 20 meses? **Objetivos:** Evaluar la rentabilidad / utilidad de los esquemas abreviados para el tratamiento de la MDR-TB; Estime la relación costo-efectividad incremental (RCEI) y el beneficio monetario neto (BLM). **Metodología:** Diseño a través de un modelo matemático para el análisis de costo-utilidad, aplicando un modelo dinámico en forma de cadena de Markov; utilizando el software TreeAge Pro HealthCare® 2020, para el modelado y todos los análisis realizados; con estimaciones de costos basadas en macrocostes; y se realizaron análisis con corrección de medio ciclo con los pagos con las variables costos y AVAC / Con el umbral de pago a 1 PIB per cápita 31.833,00. **Resultados y discusión de datos:** basado en gráficos generados en la clasificación de costo-efectividad del esquema de tratamiento estándar versus acortado, análisis de costo-utilidad, diagrama Tornado de la relación costo-efectividad incremental (RCEI), diagrama tornado del beneficio monetario neto, dispersión de costo-efectividad, sensibilidad probabilística, informe SCATTER PLOT de costo-efectividad, curva de aceptabilidad considerada un umbral de hasta R \$ 40.000,00, frecuencia óptima de aceptabilidad Monte Carlo, se puede estimar que por 1 costo aproximado de R \$ 82.500,00 es posible obtener 28,6 AVAC a un costo incremental de R \$ 780,00 y una efectividad incremental de 0,01 en comparación con el esquema abreviado, gastando aproximadamente R \$ 11.200,00 para ganar un año de más de AVAC, para el estudio, ambos esquemas pueden ser rentables y dependerá de la disposición a pagar, la variable que impactó el estudio fue el inicio del tratamiento, lo que puede modificar el ICER y todo dependerá de la disposición a pagar; **Conclusión:** Los costos relacionados con el tratamiento abreviado de la MDR-TB resultaron ser más bajos en comparación con el estándar, aunque con una efectividad ligeramente menor; la elección de la opción terapéutica en la toma de decisiones, debe basarse en el PIB per cápita de cada Municipio y no en el PIB Nacional, si es necesario definir un umbral de disposición a pagar; Los esquemas abreviados pueden ser una estrategia rentable para la MDR-TB pulmonar en estados y municipios con un PIB per cápita más bajo y con altas tasas de infección; a pesar de los beneficios de un tratamiento para otro, es importante destacar la importancia de las medidas profilácticas y el fortalecimiento de las Unidades de Atención Primaria para lograr los objetivos de la OMS y el PNCT; los gobiernos podrían utilizar el uso de esquemas abreviados para considerar políticas de asistencia financiera para los pacientes con el fin de evitar que los tratamientos prolongados provoquen la pérdida del seguimiento; En la literatura, los esquemas abreviados han demostrado ser efectivos tanto para curar como para reducir las tasas de deserción, requiriendo más estudios para corroborar la reducción de los costos directos, indirectos e intangibles dispensados.

Descriptores: 1. Tuberculosis multidroga resistente a tratamientos abreviados. 2. Esquemas reducidos de TB-MDR. 3. Tratamiento TB-MDR. 4. Tuberculosis resistente a múltiples fármacos. 5. TB-MDR

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pela a pesquisadora.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medicamentos recomendados pela OMS para tratamento TB-MDR (Ministério da Saúde, 2019).

Quadro 2. Plataformas de busca.

Quadro 3. Sumário dos dados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática. Fonte. Revisão sistemática, 2020.

Quadro 4. Características do modelo de análise de Markov.

Quadro 5. Estimativas de custos das intervenções em Reais.

Quadro 6. Variáveis de custo consideradas no modelo.

Quadro 7. Variáveis e estimativas de valores imputadas no modelo de Markov.

Quadro 8. Distribuições das variáveis e respectivos tipos.

Quadro 9. Ranking de Custo-Efetividade comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Quadro 10. Relatório do *Scatter Plot* de Custo-Efetividade comparando o esquema de tratamento padrão (no comparador) versus esquema encurtado (na base) para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose, todas as formas, por Unidades Federativas, 2017. (SES/SINAN e IBGE, 2017)

Figura 2. Coeficiente de mortalidade de tuberculose por Unidades Federativas, 2016. (SES/SINAN e IBGE, 2016).

Figura 3. Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período de 2015 a 2035. (Manual controle da tuberculose, 2019).

Figura 4. Mecanismos de ação das drogas utilizadas para o tratamento da TB-MDR. (Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil, 2019).

Figura 5. Fluxograma da seleção dos artigos (*Prisma Flow*).

Figura 6. Representação dos estados da cadeia de Markov do modelo.

Figura 7. Modelo de Markov.

Figura 8. Resultado da análise de custo-utilidade comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Figura 9. Diagrama de Tornado da Razão de Custo-Efetividade Incremental comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Figura 10. Diagrama de Tornado do Benefício Líquido Monetário (BML) comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS. A referência de disposição de pagar foi de 1 PIB per capita.

Figura 11. *Scatter Plot* do Custo-Efetividade Incremental do esquema de tratamento padrão comparado ao esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS (1.000 iterações).

Figura 12. Gráfico de dispersão do Custo-Efetividade do esquema de tratamento padrão comparado ao esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Figura 13. Curva de aceitabilidade comparando a probabilidade do esquema de tratamento padrão ser custo-efetivo para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

comparado ao esquema encurtado, considerando um limiar de até R\$ 40.000,00 para se obter 01 QALY.

Figura 14. Frequência ótima da aceitabilidade de Monte Carlo considerando a disposição de pagar de R\$ 31.833,00, comparando o esquema de tratamento padrão e o esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS (1.000 iterações).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Antes de Cristo
ADA	Adenosina Deaminase
AE	Avaliação Econômica
Amx/Cl	Amoxicilina com Clavulanato
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção primária a Saúde
ATS	Avaliação em Tecnologias em Saúde
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
Bdq	Bedaquilina
BK	Bacilo de Kock
BML	Benefício Monetário Líquido
BPA	Boletim de Produção Ambulatorial
Cfx	Clofazimina
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
Cm	Capreomicina
CNRAC	Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em
CONITEC	Saúde <i>Disability-Adjusted life-years/Anos de Vida Ajustados</i>
DALY	pela Incapacidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCT	Diretriz de Controle da Tuberculose
Dlm	Delamanid
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOTS	<i>Directly Observed Therapy Short Course</i>
E	Etambutol
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ESF	Estratégia de Saúde da Família
Eto	Etionamida
GBD	<i>Global Burden Disease</i>

H	Isoniazida
H ^h	Isoniazida altas doses
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
IC	Intervalo de Confiança
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
Imp/C	Imipenem com Ciclastina
IPD	Dados Individuais de Pacientes
L	Linezolida
Lfx	Levofloxacino
Mfx	Moxifloxacino
Mr	Meropenem
MS	Ministério da Saúde
NMA	<i>Network Meta-Analysis</i>
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	Ácido Aninossalicílico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCT	Programa de Controle Tuberculose
PIB	Produto Interno Bruto
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PVC	Programa de Volta para Casa
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
QALY	<i>Quality-Adjusted Life-Years</i> /Anos de Vida Ajustado pela Qualidade
RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
RDAMO	Relação de Doadores não Aparentados de Medula Óssea
RV	Revisão Sistemática
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SCD-SUS	Sistema de Captação de Dados do SUS
SCR	Sistema de Centrais de Regulação

SDSEMS	Sistema Destinado às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SPD	Serviço de Processamento de Dados
SUS	Sistema Único de Saúde
SV-SIASUS	Sistema de Verificação do SIASUS
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose Multidroga Resistente
TB-RR	Tuberculose Resistente a Rifampicina
TB-XDR	Tuberculose com Resistência Extensiva
Trd	Terizidona
TRM-TB	Teste Rápido Molecular para Tuberculose
TSA	Teste Sensibilidade Antimicrobianos
UF	Unidades Federativas
Z	Pirazinamida

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	19
SEÇÃO I	25
CAPÍTULO 1	25
TUBERCULOSE NO MUNDO E NO BRASIL	25
1. HISTÓRIA DA TUBERCULOSE	25
1.1 APRESENTAÇÃO GERAL	27
1.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	28
1.3 TRANSMISSÃO	31
1.4 RISCO DE ADOECIMENTO	33
1.5 PROBLEMA DA TUBERCULOSE NO MUNDO.....	34
1.6 PROBLEMA DA TUBERCULOSE NO BRASIL	36
1.7 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	42
1.7.1 Tuberculose Pulmonar	43
1.7.2 Tuberculose Pleural.....	44
1.7.3 Tuberculose Ganglionar	44
1.7.4 Tuberculose Meningoencefálica	44
1.7.5 Tuberculose Pericárdica	45
1.7.6 Tuberculose Óssea	45
1.8 DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO	45
1.8.1 Exame microscópico direto ou Baciloscopia Direta	45
1.8.2 Teste Rápido Molecular (TRM-TB)	46
1.8.3 Cultura para Micobactérias, Identificação e Teste de Sensibilidade.....	47
1.9 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	47
1.9.1 Radiografia de Tórax.....	47
1.9.2 Tomografia Computadorizada de Tórax	48
1.10 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	48
1.10.1 Diagnóstico Histopatológico.....	48
1.10.2 Adenosina Deaminase.....	49
1.10.3 IGRA	49
CAPÍTULO 2	49
1. DEFINIÇÃO E IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	49
2. IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AO TRATAMENTO	51
3. MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO.....	52
4. ESCOLHA QUANTO AO NÚMERO DE MEDICAMENTOS PARA AS FORMAS RESISTENTES	56
5. ESCOLHA QUANTO A SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA AS FORMAS RESISTENTES.....	56
6. ESCOLHA QUANTO À DURAÇÃO DO TRATAMENTO	57
7. ESCOLHA QUANTO AO REGIME DE TRATAMENTO	57
CAPÍTULO 3	58
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	58
CAPÍTULO 4	62
1. CUSTO EFETIVIDADE	62
1.1 Modelo de Markov.....	62

1.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	65
1.3 QUANTIFICAÇÃO DOS DESFECHOS RELACIONADOS À SAÚDE.....	66
1.4 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	66
SEÇÃO II	69
1. MATERIAIS E MÉTODOS	69
2. A MODELAGEM	70
3. ESTIMANDO PROBABILIDADE E AS MEDIDAS DE UTILIDADE	71
4. ESTRATÉGIA DE BUSCA	73
5. CRITÉRIO DE INCLUSÃO.....	75
6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	75
7. COLETA E ANÁLISE DOS DADOS.....	75
8. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	75
9. SÍNTESE QUALITATIVA	80
10. OS PRESSUPOSTOS ASSUMIDOS NO MODELO.....	85
11. ESTIMATIVAS DE CUSTOS.....	88
12. APRESENTAÇÃO DO MODELO ECONÔMICO	92
13. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO E ESTIMATIVAS DE EFETIVIDADE.....	96
SEÇÃO III.....	100
1. RESULTADOS	100
1.1 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO MODELO	104
1.2 LIMITAÇÕES E PRESSUPOSTOS DO MODELO.....	117
SEÇÃO IV	118
DISCUSSÃO	118
CONCLUSÃO	124
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126

INTRODUÇÃO

Diante das perspectivas mundiais e principalmente do Brasil, esta Tese tem como objeto de estudo avaliar o custo-utilidade do uso de esquemas encurtados para o tratamento da TB-MDR.

A resistência natural ou adquirida do *Mycobacterium tuberculosis* aos antibióticos, tem sido descrita desde a época da introdução da Estreptomicina (S), e hoje representa um dos maiores desafios para o controle da doença em todo o mundo (MATTEELLI, 2014).

A resistência natural decorre de mutação genética ocorrida ao acaso, independente de tratamento prévio e é diretamente proporcional a carga bacilar infectante, sendo menos frequente para a Rifampicina (R), e um pouco mais frequentes para a Isoniazida (H) e o Etambutol (E), as mutações naturais reduzem-se drasticamente com a ação conjunta dos medicamentos, sobretudo aqueles com atividade bactericida precoce, com essa premissa, o esquema quimioterápico deve sempre conter dois ou mais componentes direcionados para que aqueles bacilos resistentes sejam destruídos. Já a resistência adquirida é observada quando ocorre o contato prévio com as medicações convencionais e este de maneira inadequada (CAMPOS, 2007; DALCOMO, 2007; DALCOMO, 2012).

A tuberculose (TB) tem-se tornado uma das doenças mais estudadas nos seus aspectos biológico, epidemiológico, diagnóstico, terapêutico e profilático e permanecendo como um desafio à saúde pública.

À luz dos conhecimentos atuais, baseadas em evidências arqueológicas e históricas, admite-se que a TB acometa a humanidade há mais de 5.000 anos a.C., perpassando-se ao longo das décadas.

Um fato histórico ao qual atribuiu-se sua expansão e globalização da doença foi a revolução industrial nos fins do século XVIII, onde os agregados urbanos associados a miséria e a desnutrição culminaram na alta morbimortalidade da doença, no entanto, no início da década de 80, dados alarmantes da doença foram notificados globalmente, principalmente em países desenvolvidos com alta renda per capita, decorrente da emergência de casos de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) enquanto que nos países com baixa renda per capita, a miséria, a aglomeração, a desnutrição e a infecção pelo HIV se somaram a urbanização descontrolada, a

desestruturação dos serviços de saúde e o dos programas de controle da TB (BLOOM, 1992; CDC, 1993; ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* com relevância epidemiológica para saúde pública refere-se ao contato pessoa a pessoa a partir de uma fonte bacilífera pulmonar cavitária. O risco de infecção e evolução para a doença reside, principalmente, entre os contactantes próximos dos casos infectantes (MORRISON, 2008).

A partir da década de 90 com o advento da aids, houve um expressivo aumento do número de casos de TB, sobretudo multidroga resistente (TB-MDR com resistência a pelo menos a H e a R) e de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), isto é, cepas de TB-MDR com resistência adicional as fluoroquinolonas e a pelo menos um dos fármacos injetáveis de segunda linha (WHO, 2019).

Globalmente, estima-se que aproximadamente 10 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose no ano de 2018, esse número tem sido relativamente estável nos últimos anos. O gravame da doença é discrepante entre países, variando de menos de 5 a 500 novos casos por 100 mil habitantes por ano. Em 2018, havia um número estimado de 1,2 milhão de mortes por tuberculose entre pessoas soronegativas para o HIV, totalizando uma redução de 27% em relação ao ano 2000 que era de 1,7 milhão. Quando se comparou com pacientes soropositivos para o HIV, pode-se notar que em 2018 houve uma redução significativa das mortes por tuberculose na faixa de 60% (620 mil mortes no ano de 2000 para 251 mil em 2018) (WHO, 2019).

A Tuberculose afeta indivíduos de ambos os sexos em todas as faixas etárias, com uma prevalência significativa em homens na faixa de maior produtividade econômica, equivalendo a 57% de todos os casos notificados mundialmente em 2018. Geograficamente, a maioria dos casos notificados ocorreu nas regiões do Sudeste Asiático e com percentagens menores nas Américas. Oito países representam dois terços do total global da doença, o Brasil não se inclui nestes, porém, inclui-se dentro dos 30 países com alto índice da doença.

Um problema adicional e relevante ao agravamento da TB e uma ameaça à saúde pública é o aparecimento da resistência antimicrobiana. Em 2018, houve cerca de meio milhão de novos casos resistentes à Rifampicina e destes, 78% se enquadravam em Tuberculose multirresistente (resistentes a R e a uma ou mais drogas adicionais), estando a Índia, a China e a Federação da Rússia, com as maiores parcelas da carga global.

No ano 2018, a incidência foi de 3,4% dos casos de tuberculose e 18% dos casos tratados, apresentavam resistência somente a Rifampicina (TB-RR) ou associada a Isoniazida (TB-MDR).

No cenário brasileiro, muito embora a mortalidade por TB esteja apresentando uma tendência de redução, valores informados em 2004, denotavam que o coeficiente de mortalidade pela doença era de 2,8/100.000 habitantes, em números absolutos, 4.981 óbitos, passando para 2,2/100.000, em números absolutos 4.374 óbitos em 2014, o que representou uma redução de 15,4%, valores que como acima descrito pela WHO 2019, corroboram a redução do números de mortes pela doença, o que não significa que a doença esteja devidamente controlada.

O risco de morte por tuberculose não é homogêneo entre as regiões e unidades federadas do Brasil. Em 2018, os maiores coeficientes de mortalidade por TB ainda se concentram nas regiões Nordeste, Norte e Sudeste, com valores superiores aos apresentados pelo somatório de todos os outros os estados brasileiros (MS, 2016; WHO, 2019).

Apesar da tendência a redução da doença no Brasil e no mundo, as formas TB-MDR e TB-XDR tornaram-se um grave problema de saúde pública impactando negativamente nos gastos em saúde.

A OMS em 2014 já havia detectado que os casos de TB-MDR triplicaram globalmente entre os anos de 2009 e 2013. Em 2013, 3,5% dos casos novos de tuberculose e 20,5% dos casos previamente tratados foram de TB-MDR. A TB-XDR correspondeu por 9% dos casos de TB-MDR notificados em 100 países, razão pela qual o Brasil passou a integrar o grupo dos 30 países definido pela Organização das Nações Unidas (ONU) como prioritário para o controle da TB (WHO, 2014).

Embora o Brasil não esteja entre os países que apresentam maiores taxas de incidência de TB-MDR ou TB-XDR, como a Índia, a China, a Federação Russa, a República da África do Sul e a de Bangladesh com mais de 300.000 casos, ainda assim é preocupante o fato do Brasil estar incluído entre os países cujas variabilidades dessas taxas estejam crescentes.

Essa preocupação se apoia essencialmente na alta incidência de eventos adversos das medicações utilizadas e o longo tempo de tratamento, fatos estes, que aumentam as chances de abandono e a tomada equivocada das doses possibilitando a falha terapêutica, somados a isso, tem-se o alto custo dos esquemas utilizados, a drenagem

dos recursos de saúde, o baixo investimento em atenção primária para o tratamento dos doentes no Brasil, concorrendo diretamente para o incremento de novos casos de TB.

A má adesão é responsável tanto pela falência terapêutica quanto pela seleção de germes resistentes e uma maior probabilidade de recidiva da doença, por essa razão a grande importância da otimização da quantidade de medicamentos e do tempo terapêutico para a adesão e o sucesso no combate à doença (MS, 2016).

A partir da criação do SUS em 1988, o acesso à saúde passou a ser universal, impactando nos custos ao país, visto que, com a introdução da quimioterapia específica para a TB, esta passou a ser considerada uma doença crônica infecciosa em contrapartida que, no século passado, apresentava uma alta letalidade, assim, a TB passa a impingir no aumento da demanda por cuidados de longo prazo e, concorrendo, juntamente com outras doenças crônicas não infecciosas, para o comprometimento da eficiência e sustentabilidade do SUS.

Com o surgimento e o crescente número de casos de TB-MDR e TB-XDR inovações tecnológicas para fins terapêuticos estão sendo desenvolvidos e incorporados utilizando novos e antigos medicamentos para a prática assistencial em diferentes países.

A terapia anti-TB é realizada a partir da utilização da combinação de vários grupos de medicações que atuam tanto como bactericidas como bacteriostáticas. A OMS classifica as medicações para TB-MDR, TB-XDR e para TB-RR em grupos de A à D, cada grupo se subdivide em medicações essenciais e acompanhantes (reforço) e dentre elas, ainda se subdivide as que seriam utilizadas como primeira linha ou mais efetivas e outras como segunda linha ou menos efetivas, e com poder toxicidade maior e que requerem um tempo mais prolongado de utilização (MIGLIORI, 2013; POORAN, 2013).

O Grupo A é representado pelas Fluoroquinolonas essenciais. Estão nesse grupo, a levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx) e a gatifloxacina (Gfx) (não disponível no Brasil).

O Grupo B é representado pelos Injetáveis de segunda linha essenciais. Estão nesse grupo, a amicacina (Am), capreomicina (Cm), kanamicina (Km) (não disponível no Brasil) e a considerada de exceção de primeira linha, a estreptomicina (S).

O Grupo C são aqueles considerados como sendo de outros grupos de segunda linha essenciais e acompanhantes. Entre os essenciais, está a linezolida (L) e entre as acompanhantes, a etionamida (Eto), protionamida (Pto) (não disponível no Brasil),

terizidona (Trd), cicloserina (Cs) (não disponível no Brasil), tiacetozona (Tz) e a clofazimina (Cfz).

O Grupo D, são os adicionais, subdividindo-se em Grupo D1, a pirazinamida (Z), o etambutol (E), e a isoniazida em altas doses (high-dose H). No grupo D2, a bedaquilina (Bdq) (não disponível no Brasil), e a delamanid (Dlm) (não disponível no Brasil). Por fim, no grupo D3, o ácido paraminosalissílico (PAS), o imipenem-cilastatina (Ipm/Cln), o meropenem (Mpm) e a amoxicilina com ácido clavulânico (Amx/Clv) (WHO, 2016; WHO, 2019, MS, 2019).

O tratamento para as formas TB-MDR e TB-XDR podem ser padronizados ou individualizados e são sugeridas pelos órgãos oficiais de cada país, com as características dos indicadores de saúde, como o padrão epidemiológico de resistência do germe circulante específico de cada micro ou macrorregião (WHO, 2014; MIGLIORI, 2013; MS PNCT, 2009).

A OMS recomenda que o tratamento preconizado da TB-MDR seja realizado em duas fases, sendo a primeira fase intensiva e a segunda fase de manutenção. Na primeira fase é preconizado que a duração seja de 8 meses e que deva incluir no mínimo quatro medicações potencialmente efetivas, sendo fundamental uma injetável do grupo B, mais uma do grupo A com mais duas contempladas no grupo C e/ou grupo D, após as escolhas, são associadas a pirazinamida (Z) (MS DCT, 2009; ZUMLA, 2015; FALZON, 2011; VELÁSQUEZ, 2014; MS, 2019).

A segunda fase chamada de manutenção, recomenda-se a retirada da medicação injetável, mantendo-se as demais escolhidas na fase intensiva por mais 10 meses após a negatificação de duas ou mais culturas do escarro durante o período de controle na fase intensiva, totalizando 18 meses de tratamento. Caso essas negatificações das culturas não ocorram, o tratamento anteriormente de 10 meses será prolongado podendo chegar ao tempo de tratamento de 24 meses.

Durante a fase de manutenção é necessário que se obtenha três ou mais culturas de escarro negativas. Segundo ZUMLA (2015), após a fase de manutenção, a negatificação das culturas previne a falência, a recidiva e a mortalidade pela doença.

No Brasil, é sabido que há várias combinações para o tratamento da TB-MDR, a estratégia com melhor resultado, padronizada e adotada pelo Ministério da Saúde (MS) é a estratégia de tratamento diretamente observado (DOTS) realizada pelo agente comunitário de saúde ou pelos familiares ou mesmo por pessoas designadas, durante

todo o tratamento, e o esquema terapêutico adotado como convencional é composto por: **8Cm₃ LfxTrdEZ + 10LfxTrdE** por 18 meses (MS PNCT, 2009; MS DVE, 2011).

Com base no exposto teórico narrado, a problemática desse estudo enfatiza não somente o expressivo aumento do número de casos de TB-MDR no Brasil e no mundo, mas também, sobretudo, a possibilidade de inserção de um esquema terapêutico alternativo para encurtar o tempo de dispensa de medicamentos e com isso incrementar a adesão para os casos de tuberculose TB-MDR, utilizando o tratamento encurtado de 12 meses.

A questão de pesquisa é: para o tratamento da TB-MDR, a utilização de esquemas encurtados de 09 a 12 meses de tratamento é custo-efetivo quando comparado ao esquema de tratamento padrão, com 18 a 20 meses de duração?

É neste contexto que se insere a ATS como ferramenta de gestão de tecnologias em saúde para informar a tomada de decisão quanto a melhor alternativa disponível para o tratamento da TB-MDR.

O objetivo dessa análise econômica é avaliar o custo-utilidade do esquema encurtado para o tratamento da TB-MDR.

SEÇÃO I

REVISÃO DA LITERATURA

CAPÍTULO 1

TUBERCULOSE NO MUNDO E NO BRASIL

1. História da Tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis* foi descrito pela primeira vez em 24 de março de 1882, pelo médico alemão Robert Koch, passando a também ser citado como bacilo de Koch, porém sua existência acompanha o homem desde tempos imemoriais. Há evidência de tuberculose em ossos humanos pré-históricos encontrados na Alemanha e datados de 8.000 anos antes de Cristo (AC). Também já fora encontrado em esqueletos Egípcios de coluna vertebral de 2.500 AC. Documentos antigos Hindus e Chineses já descreviam quadros de uma doença pulmonar muito semelhante a tuberculose (VIANNA, 2104)

Hipócrates, na Grécia antiga, em XXX AC, postulou o entendimento de que a Tuberculose era uma doença natural e passou a denominá-la de Tísica, pelo seu caráter determinante de um grande esgotamento físico (do grego phthisikos) e não como sendo resultado de castigo divino, a exemplo de outras doenças, que assim eram consideradas nos primórdios das civilizações.

Com as guerras os povos aumentavam seus territórios, entrando em contato com o bacilo da tuberculose. Esse fato se deu com alta frequência entre os povos, como no caso dos conquistadores romanos (MACIEL, 2012; HIJJAR, 2006)

Durante os séculos XIV e XV, como estava evidente a possibilidade de contágio da tuberculose entre as pessoas, os médicos da região atualmente correspondente à Itália procuraram criar condições de profilaxia da doença a partir do isolamento dos doentes e dos seus objetos pessoais, tentando evitar que a disseminação da doença e conseqüentemente as epidemias. Por volta do século XVI pouco era sabido sobre a tuberculose e seus mecanismos efetivos de transmissão, no período compreendido do final de Idade Média até o início de Renascentismo florentino.

Em 1750, a tuberculose chegou a apresentar taxas de 200 a 400 óbitos por 100.000 pessoas por ano na Europa Ocidental. Fernando VI, rei de Espanha, proclamou uma lei que obrigava os médicos a informarem às autoridades de saúde todos os casos de tuberculosos em 1751. Os que adoeciam eram isolados da coletividade. Os falecidos pela doença eram cremados e tinham todos os seus pertences incinerados (MARCEL, 2012).

A partir do século XVI começa a se generalizar a ideia de troca de trabalho por remuneração, ou seja, por salário, e não mais por produtos. Este processo alcança o seu apogeu justamente nesta época, a segunda metade do século XVIII, com a Revolução Industrial da Inglaterra. Os artesãos e as pequenas manufaturas começam a falir e todos passam a ser operários de fábricas. Os camponeses são empurrados das terras para os centros urbanos onde se localizam as chances de emprego. Ocorre o êxodo rural. As grandes cidades e centros urbanos se avolumam e empobrecem. Com a piora cada vez maior das condições sanitárias e alimentares, a tuberculose prolifera nestes locais.

Nos escritos de Plínio, o Velho, de Galeno e de Areteu da Capadócia (do tempo de Imperador romano Nero) a tuberculose era relativamente comum e citada, sendo descritos os hábitos tísicos e a possibilidade de cura pelo repouso, em regiões de climas ameno, como tratamento para os sintomas (MACIEL, 2012)

Está em voga para o tratamento a necessidade absoluta do isolamento dos pacientes em sanatórios, com repouso total e os climas de montanha e balneários, além de exposição ao sol, bem como a boa alimentação. Quinino, creosoto, enxofre, cálcio e preparados de ouro e bismuto são a base medicamentosa. A conduta sanatoriocêntrica/hospitalocêntrica fica evidente pelos dados de que em 1939, a França, dispunha de 30.000 leitos para tuberculose em 189 sanatórios e 20.000 leitos em hospitais sanatórios. Nesta época surgiram as grandes estâncias climáticas na Europa, na Côte D'Azur, nos Alpes etc., precedidas das instalações do Centro de Pesquisa em Davos na Suíça. No Brasil, Campos do Jordão em São Paulo e Itatiaia no Rio de Janeiro eram regiões de escolha para repouso e tratamento.

A tuberculose também foi associada às almas tristes e poéticas. Nesta época, é frequente a referência da tuberculose entre literatas, poetas, músicos e escritores. É a época de morrer cedo, de morrer jovem.

Nos anos de 1940, o tratamento da tuberculose era essencialmente constituído nos sanatórios de repouso e boa alimentação. Tratamentos cirúrgicos como a ressecção de pedaços de pulmão com tuberculose foram tentados. A injeção de ar no espaço

pleural promovendo o pneumotórax era outra tentativa com algum sucesso, pelo colapso das “cavernas” pulmonares. Logo a seguir, surgem os antibióticos e os quimioterápicos que finalmente curavam tuberculose.

A estreptomicina, descoberta em 1944, e a isoniazida, descrita desde 1912, tem sua eficácia contra a tuberculose comprovada. A chamada “peste branca” começa a ser efetivamente debelada. Nos idos de 1960 é instituído o esquema tríplice, usando três antibióticos ao mesmo tempo, que passa a curar 95% dos pacientes que os utilizaram diariamente, por 18 a 24 meses durante a internação em sanatórios (MARCEL, 2012)

Acreditava-se que no fim do século XX a tuberculose estaria, senão erradicada, pelo menos confinada aos países subdesenvolvidos. Nesses constata-se a triste realidade da falta de infraestrutura dos sistemas de saúde pública, que com surgimento da aids tornaram essa possibilidade uma realidade dificultadora para a erradicação da doença, em que pese o fato daquela doença, ter mantido prevalente a tuberculose presente mesmo nos países desenvolvidos (MARCEL, 2012)

1.1 Apresentação Geral

Qualificada como a peste branca por dizimar centenas de milhares de pessoas em todo o mundo, a partir da metade do século XX, mesmo contrariando as expectativas de crescimento da doença, houve uma redução da incidência e da mortalidade relacionadas à tuberculose, já observada àquela ocasião em países desenvolvidos, sobretudo pela melhoria dos meios de informação e conscientização quanto das condições de vida das populações (SAAVACOOOL, 1986).

Por volta dos anos de 1980, houve recrudescimento global da tuberculose fato esse determinado principalmente à emergência da infecção pelo HIV tornando países desenvolvidos e em desenvolvimentos susceptíveis ao incremento da tuberculose, (CDC, 1993; ROSSMAN, 1995). a tuberculose é uma doença que pode ser devidamente prevenida e curada, contudo, ainda prevalece em decorrência das desigualdades sociais (BRASIL, 2010).

1.2 Agente Etiológico

O gênero *Mycobacterium* é o único da família Mycobacteriaceae, compreende mais e 100 espécies e está relacionado a outros gêneros que possuem ácidos micólicos em sua parede celular, como: *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordoniae* e *Tsukamurella*.

A tuberculose pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* que se caracterizam por apresentar proximidade genética com mais de 95% de homologia DNA-DNA.

O complexo *M. tuberculosis* pode ser diferenciado das outras micobacterias pela presença se sequencias genéticas IS6110, IS1081 e mpb 70 e pela ausência de pigmentação das colônias, crescimento na presença de 500g/ml p-nitrobenzoato, crescimento em concentração de %5 de cloreto de sódio, crescimento a 45°C, catalase termoestável e arilsulfatase.

Algumas característica explicam os aspectos da história natural da tuberculose, como por exemplo, ser um parasita intracelular facultativo e por isso capaz de sobreviver e se multiplicar no interior de células fagocitárias e ser resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos como calor e a radiação ultravioleta mas não ao congelamento e a dessecação. Apresenta tempo de replicação longo variando de 14 a 20 horas podendo entrar em período de latência, no qual sobrevivem sem se dividir, característica própria que o faz ser um reservatório para futuras reativações da doença (COELHO, 2006).

As bactérias do complexo *M. tuberculosis* tem em sua estrutura bacilar o aspecto de um bacilo medindo 0,2-0,6mm de diâmetro e 1 a 10mm de comprimento. São imóveis, não esporulados, não encapsulados, aeróbios estritos e sua faixa de temperatura ideal para crescimento é de 35-37°C. uma característica importante é o agrupamento dos bacilos formando ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas e são caracterizadas por apresentar a presença de ésteres de dimicolato de 6,6` trealose, e são observadas ao exame microscópico da baciloscopia sendo uma indicação de que se trata de bactéria do complexo *M. tuberculosis*.

A morfologia das colônias apresenta-se com coloração creme, aspecto seco, rugoso, aveludado, sem produção de pigmento, em meio de Lowenstein-Jensen

A álcool-ácido resistência (propriedade utilizada na coloração de Ziehl-Neelsen com fucsina fenicada a quente) é uma característica decorrente da composição de sua

parede celular, constituída principalmente por ácidos micólicos (ácidos graxos de cadeia longa com cerca de 60-90 átomos de carbono), formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool-ácido e a diversos agentes químicos (o que permite que possam ser usados procedimentos de descontaminação de espécimes clínicos antes da realização do cultivo já que agentes químicos não afetam as micobactérias na mesma intensidade como afetam outros micro-organismos) e a antibióticos. O *M. tuberculosis* dificilmente pode ser corado pelo método de Gram, mas é considerado como Gram-positivo pelas características de sua parede celular (COURA,2013).

O conteúdo lipídico (ácidos micólicos, ceras e fosfatídeos) em sua parede celular também é responsável por efeitos biológicos como a formação do granuloma (ácidos micólicos) e indução de necrose caseosa (fosfolipídios).

O genoma de *M. tuberculosis* tem 4,4 Mb, e é rico em elementos de inserção (IS), sequências repetidas e famílias conservadas de multigenes. A sequência completa do genoma da cepa de referência de *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) foi publicada em 1998. Nessa sequência original, os autores identificaram 3974 genes, sendo 3924 genes codificadores de proteínas e 50 codificadores de RNA. Posteriormente, novos trabalhos aperfeiçoaram o estudo do genoma do bacilo tuberculoso, identificando a função de inúmeras proteínas. Atualmente, é possível estabelecer a função de 2058 proteínas, o que corresponde a 52% do proteoma. Cerca de 400 proteínas não mostram similaridades àqueles presentes em outros organismos e, desse modo, podem ser específicas do *M. tuberculosis*. Aproximadamente 170 genes codificam famílias de proteínas envolvidas em sua variação antigênica, enquanto cerca de 200 codificam enzimas para o metabolismo de ácidos graxos. Essa capacidade codificadora direcionada à produção de enzimas envolvidas no metabolismo dos ácidos graxos parece refletir a dependência da micobactéria na degradação de lipídeos do hospedeiro, o que, em última análise, tem o objetivo de obter nutrientes e precursores de constituintes da sua parede (PFYFFER, 2003).

O *M. tuberculosis* usa diferentes estratégias para desenvolver resistência aos antibióticos. De um modo geral, esses mecanismos de defesa podem ser divididos em três grupos: 1) mecanismos de "barreira" (redução da permeabilidade e bombas de efluxo); 2) degradação ou inativação de enzimas (β -lactamases, p. ex.); 3) modificação do "alvo" do fármaco (mutação de um gene chave) (NIKAIDO,1994).

As informações genéticas para tais propriedades podem ser adquiridas via elementos genéticos móveis exógenos (plasmídeos, p. ex.) ou podem residir nos cromossomos da bactéria. Basicamente, as micobactérias apresentam em sua parede celular a capacidade de variar sua permeabilidade a diferentes compostos, produzem enzimas que degradam ou modificam fármacos e modificam espontânea e previsivelmente cromossomos de genes alvos das drogas. Na maior parte das vezes, a resistência aos fármacos usados no tratamento da tuberculose depende desse terceiro mecanismo de resistência (KWON, 1995; NIKAIDO, 1994).

A TB-MDR reflete a acumulação de etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, e não a aquisição em bloco de resistência a múltiplas drogas (HEYM, 1994).

Durante o tratamento ininterrupto das drogas estabelecidas para o tratamento inicial da tuberculose são realizados, ciclos de destruição bacteriana são promovidos constantemente até o término do tratamento, porém, com uso irregular ou a suspensão das drogas passa-se a ter alternância de ciclos de destruição bacilar com crescimento bacilar, ocorrendo em cada um desses ciclos a seleção da bactéria, favorecendo os mutantes resistentes em detrimento dos sensíveis.

O recrudescimento da população bacteriana ao tamanho da população inicial, pré-início do tratamento, pode ocorrer com a presença de proporções crescentes de bacilos resistentes ao início de cada ciclo. Diferentes mecanismos, incluindo o efeito bactericida precoce das drogas usadas, a "monoterapia" durante a esterilização de populações bacterianas especiais (bacilos latentes) e inatividade metabólica da micobactéria pós-exposição ao fármaco favoreceriam a seleção de mutantes resistentes. O efeito bactericida precoce, ou seja, a velocidade com a qual a droga começa a destruir o bacilo é importante na redução da população bacteriana. Esquemas medicamentosos que contenham a isoniazida começam a destruir os *M. tuberculosis* mais rapidamente que esquemas somente com a rifampicina (DONALD, 1997; BOTHA, 1996)

Assim, nos primeiros dois dias de tratamento com um esquema contendo apenas H e R, os mutantes H-resistentes seriam selecionados, como a população inicial em tratamento são de indivíduos com tuberculose pulmonar com lesões cavitárias, e com isso, grande volume bacilar, o tempo de contato dos bacilos aos quimioterápicos também desenvolverá bacilos resistentes à R, e, em pouco tempo a lesão estará colonizada por uma população crescente e resistente às duas drogas (JINDANI, 1980).

Por esse motivo, um esquema terapêutico deve conter, pelo menos, três drogas na sua fase inicial e idealmente, todas com alto efeito bactericida precoce, o que reduziria a probabilidade de seleção de mutantes resistentes a uma ou mais drogas.

O papel particular da rifampicina e da pirazinamida sobre a população latente de bacilos, faz com que sejam consideradas drogas altamente esterilizantes. A rifampicina destrói o bacilo sensível que desenvolva atividade metabólica mínima e a pirazinamida destrói o bacilo localizado em ambientes ácidos (intramacrofágico).

O bacilo sofre um hiato metabólico de duração variável para cada fármaco após a exposição à droga. Se o intervalo entre as tomadas de remédio é superior a esse hiato, haverá recrudescimento da população bacteriana.

Pelas características morfológicas e metabólicas próprias do bacilo, na maioria das vezes, a resistência emerge primeiro de uma das drogas do esquema terapêutico, seguindo-se o desenvolvimento de resistência a outra(s), desenvolvendo a TB-MDR.

1.3 Transmissão

O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa infectante com tuberculose pulmonar ou laríngea, que elimina bacilos no ambiente, a outra pessoa, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro.

O termo “bacilífero” refere-se a pessoas com tuberculose pulmonar ou laríngea que apresenta baciloscopia positiva no escarro. Esses pacientes fonte apresentam maior probabilidade de transmissão importando para a saúde pública na cadeia epidemiológica da perpetuação da circulação bacteriana, entretanto, indivíduos com outros exames bacteriológicos positivos como cultura e/ou teste Rápido Molecular positivos também são fontes de infecção, porém, menos efetiva e, portanto, desprovidas de importância epidemiológica.

A transmissão por via aérea respiratória é a mais efetiva, ocorrendo pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com tuberculose ativa pulmonar ou laríngea através das gotículas exaladas chamadas de gotículas de Pflüger, que rapidamente se desidratam no ambiente e se transformam em pequenas partículas menores de 5-10 µm de diâmetro e que são chamadas de núcleos de Wells. Este contém um a dois bacilos, e que podem manter-se em suspensão no ar por muitas horas e são capazes de alcançar os alvéolos pulmonares, onde é grande o teor de oxigênio,

facilitando sua multiplicação e promovendo a chamada primo-infecção, que geralmente ocorre durante a infância. (RIEDER, 1999).

Os bacilos que após sua transmissão ao ambiente e que se depositam em roupas, lençóis, copos e outros objetos, dificilmente se dispersam em aerossóis e, por isso, não possui papel na transmissão da doença.

A susceptibilidade à infecção está relacionada a fatores exógenos e endógenos. Com relação aos fatores exógenos a duração do contato do caso fonte e o tipo de ambiente partilhado sustentam a cadeia de transmissão da doença enquanto, os fatores endógenos, a adequada resposta celular mediada por linfócitos T seja a responsável pelo controle do desenvolvimento da doença pulmonar ou das outras formas clínicas extrapulmonar.

Estima-se que um indivíduo bacilífero pulmonar sob a forma cavitária ou mais raramente a laríngea, infecte num período de um ano e em um determinado espaço geográfico, em média, de 10 a 15 pessoas. Aos indivíduos com baciloscopia de escarro negativa, mas com teste rápido ou cultura positivos, possuem infectividade menor, não sendo relevante na cadeia de transmissibilidade. Em relação aos indivíduos com cultura de escarro negativa e com as formas clínicas de tuberculose extrapulmonar e a forma pulmonar miliar exclusiva, são desprovidas de infectividade (GRZYBOWSKI, 1975). .

Pacientes com acometimento pulmonar e infecção pelo HIV comumente apresentam-se com uma forma intersticial pulmonar chamada de tuberculose miliar, por maior comprometimento da imunidade celular, podem ter menos, mas não excludente, o acometimento pulmonar cavitário, apresentando, assim, uma menor infectividade (GRZYBOWSKI, 1975).

A transmissibilidade perdura enquanto o indivíduo infectado eliminar bacilos no escarro. Com o início do tratamento, a transmissão tende a diminuir gradativamente e, em geral, após 15 dias de uso ininterruptos dos medicamentos, ela encontra-se muito reduzida. É importante o controle através da baciloscopia de escarro para a confirmação da eficácia do esquema terapêutico, mas também na avaliação de risco para os contatos. As medidas de controle da infecção pelo *M. tuberculosis* devem ser mantidas até que seja confirmada a negativação ou bacilos não viáveis à baciloscopia do caso fonte.

O bacilo é sensível à luz solar -ultravioleta-, e a circulação de ar possibilita a dispersão de partículas infectantes. Por conseguinte, ambientes bem ventilados e com luz natural onde permitam a entrada direta de sol diminuem o risco de transmissão.

1.4 Risco de Adoecimento

A progressão para doença ativa após primo-infecção, fica na dependência da integridade do sistema imune. Em saúde pública, a importância de um fator de risco reside na sua associação com a ocorrência da doença e na prevalência desse fator na população avaliada (RIEDER, 1999).

Um dos fatores que imputa um maior risco no desenvolvimento da doença é a infecção pelo HIV. Dentre outros fatores conhecidos, destacam-se o tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de doença ativa (maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após exposição), a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos e a presença de determinadas condições clínicas como doenças e/ou tratamentos imunossupressores, que predispõe a conversão da forma latente para doença ativa. No Brasil, assim como em outros países que possuem condições de vida semelhantes, alguns grupos populacionais predispõem maior vulnerabilidade para a tuberculose em comparação com a população em geral, esses grupos envolvem pessoas vivendo em situação de rua, pessoas vivendo com HIV, pessoas privadas de liberdade e a população indígena (RIEDER, 1999).

É estimado que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* em algum momento de suas vidas, adoçam e 5% dessas nos dois primeiros anos que sucedem a infecção. Uma vez infectado, o risco de adoecimento por tuberculose pode persistir por toda a vida (COMSTOCK, 1974).

A tuberculose primária é aquela que ocorre logo após a primo-infecção, é comum em crianças e nos pacientes com condições imunossupressoras primárias ou secundárias. Habitualmente, é uma forma grave, porém com baixo poder de transmissibilidade. A cura torna-se duradoura enquanto o sistema imune seja capaz de contê-la, pelo menos temporariamente, entretanto os bacilos podem permanecer como latentes nos focos primários resolutos por muitos anos até que ocorra a reativação, produzindo a chamada tuberculose pós-primária ou secundária.

A reinfeção pode ocorrer se o indivíduo for submetido a uma nova exposição, estando mais susceptível em áreas onde a prevalência da doença é alta. A infecção prévia não confere imunidade para o *M. tuberculosis* não evitando o adoecimento, concorrendo para recidivas.

1.5 Problema da Tuberculose no Mundo

Segundo a WHO 2019, estima-se que aproximadamente 10,4 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose em 2018, um número que tem sido relativamente estável nos últimos anos. O ônus da doença varia discrepantemente entre os países, variando a incidência de 5 casos a mais de 500 por 1000.000 habitantes por ano.

Em 2018, houve um número estimado de 1,2 milhão de mortes em pessoas soronegativas para o HIV e 251.000 mortes entre pessoas vivendo com HIV, números esses, que mesmo elevados, denotam uma redução quando comparado ao ano de 2000 onde ocorreram 1,7 milhão e 620.000 mortes respectivamente.

A tuberculose afeta a todos sem predileção por idade, por raça, por sexo, por opção sexual, por identidade ideológica etc. Porém, a carga mais alta está pautada nos homens adultos em idade plena laboral, correspondendo a 57% dos casos registrados em 2018, comparando-se com 32% dos casos em mulheres adultas. Entre todos os casos de tuberculose registrados 8,6% eram de pessoas vivendo com HIV. Geograficamente, a maioria dos casos ocorreram no Sudeste Asiático, perfazendo em torno de 44% dos casos, África 24%, e nas populações do Pacífico Ocidental 18%, e proporções menores no Mediterrâneo Oriental com 8%, Américas com 3% e Europa 3%. Trinta países fazem parte de uma lista determinada pela OMS com altos índices de tuberculose, correspondendo por 87% dos casos do mundo. Dentre esses, oito países representam dois terços do total global da doença, entre eles a Índia com 27% dos casos, China com 9%, Indonésia com 8%, Filipinas com 6%, Paquistão com 6%, Nigéria com 4%, Bangladesh com 4% e África do Sul com 3%. Os outros 22 países são: Angola, Brasil, Camboja, República Centro-Africana, Congo, República Popular Democrática da Coreia, República Democrática do Congo, Etiópia, Quênia, Lesoto, Libéria, Moçambique, Mianmar, Namíbia, Papua Nova Guiné, Federação Russa, Serra Leoa, Tailândia, República Unida da Tanzânia, Vietnã, Zâmbia e Zimbábue.

Especificamente a região das Américas representam cerca de 3,0% da carga mundial de tuberculose, com 268 mil novos casos estimados, os quais estão localizados em nações como Brasil (33,0%), Peru (14,0%), México (9,0%) e Haiti (8,0%).

A TB-MDR continua a ser uma ameaça à saúde pública. Em 2018, houve cerca de meio milhão de novos casos de TB-RR, dos quais 78% apresentavam TB-MDR.

Em todo o mundo, dos 3,4% novos casos de tuberculose diagnosticados e 18% dos casos já tratados anteriormente eram TB-RR ou TB-MDR, principalmente em países da antiga União Soviética.

Um total global de 186.772 casos de TB-RR e TB-MDR foram detectados e notificados em 2018, em comparação a 160.684 em 2017 e 156.071 casos foram incluídos no tratamento, em comparação a 139.114 em 2017, decorrentes à melhoria na qualidade do diagnóstico com confirmação bacteriológica, teste de resistência a medicamentos utilizando testes moleculares rápidos, métodos de cultura ou tecnologias de sequenciamento, e a assistência às pessoas com TB-RR e TB-MDR. Apesar dessas melhorias, o número de pessoas inscritas para realizar o tratamento em 2018 eram equivalentes a uma em cada três das cerca de meio milhão de pessoas que desenvolveram TB-RR ou TB-MDR em 2018. Os dados recentes sobre os resultados do tratamento para indivíduos com TB-RR ou TB-MDR mostraram uma taxa de sucesso global de 56%. Países como Bangladesh, Etiópia, Cazaquistão e Mianmar, onde as taxas de detecção de TB-RR e TB-MDR são altas, obtiveram as melhores taxas de sucesso no tratamento com mais de 70% de cura.

Ressalva-se que desde 1993, a OMS declarou a tuberculose como emergência mundial, recomendando, que todos os países adotassem a estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) como o caminho para o alcance do controle dela. Há de se lembrar que no ano de 2000, 189 países firmaram compromisso para combater a extrema pobreza e outros males da sociedade. Isso se concretizou nos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), que deveriam ser alcançados até o 2015. A tuberculose foi contemplada no sexto objetivo.

Determinado os objetivos em direção aos marcos da estratégia para acabar com a TB para 2020 e as quatro metas globais definidas na declaração política na reunião da ONU sobre TB, estatus mais recente de 2019 para as metas a serem alcançadas em comparação com 2015: Redução da incidência em 20%, redução da mortalidade em 35% até 2020, 100% de pacientes com TB que não enfrentarão custos catastróficos em 2020, 40 milhões de indivíduos doentes em tratamento de 2018 a 2022, pelo menos 30 milhões de indivíduos em tratamento preventivo para TB latente, financiamento de US\$ 13 bilhões anuais destinados para prevenção e tratamento da doença e financiamento de US\$ 2 bilhões anuais para pesquisa em tuberculose previsto para 2018 a 2022.

1.6 Problema da Tuberculose no Brasil

Segundo o manual vigente de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil de 2019, o Brasil está entre os 30 países de alta carga para tuberculose e para os coinfectados com HIV, considerados prioritários, pela OMS, para o controle da doença no mundo. Em 2015, o percentual de detecção da tuberculose no país, segundo a OMS, foi de 87,0%. Nos últimos 10 anos, foram diagnosticados, em média, 71 mil casos novos da doença. Em 2017, o número de casos notificados foi de 72.770 e os coeficientes de incidência variaram de 10,0 a 74,7 casos por 100 mil habitantes entre as Unidades Federadas (UF) (Figura 1) (WHO, 2017).

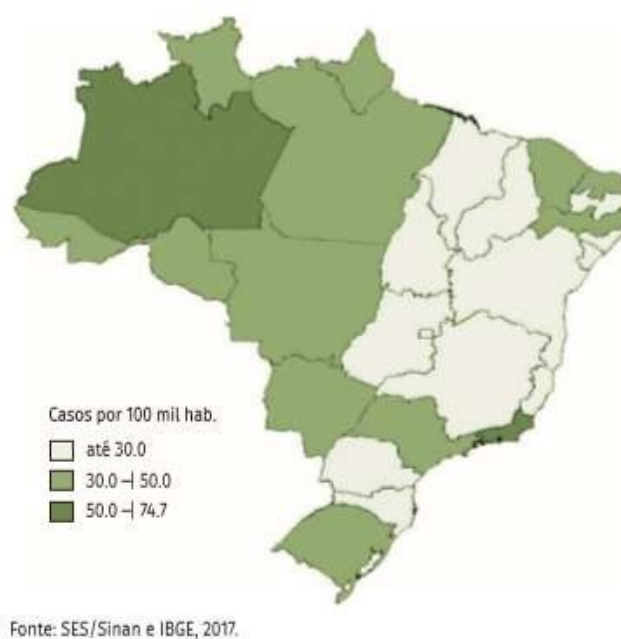


Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose, todas as formas, por Unidades Federativas, 2017. (SES/SINAN e IBGE, 2017)

No ano de 2016, foram notificados 4.483 óbitos por TB, o que corresponde ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes (Figura 2). O percentual de sucesso de tratamento reportado para os casos novos com confirmação laboratorial foi de 74,6%, em 2016, com 10,8% de abandono de tratamento, e 4,1% dos registros com informação ignorada quanto ao desfecho. Dos casos de TB notificados em 2017, 77,8% foram testados para HIV, apresentando 9,5% de coinfeção.

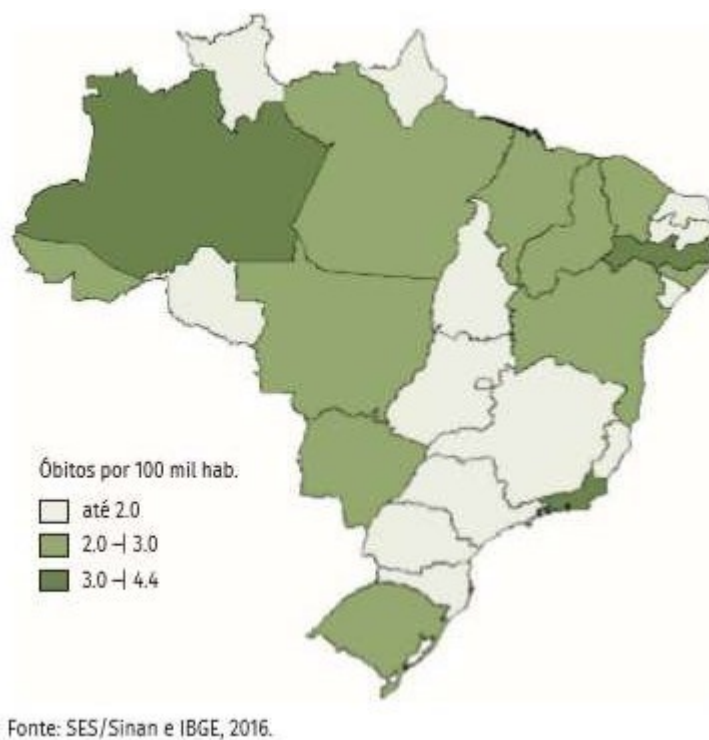


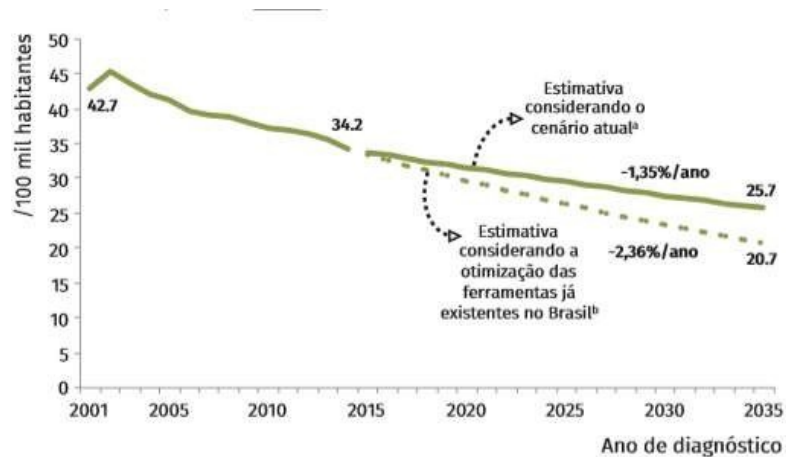
Figura 2. Coeficiente de mortalidade de tuberculose por Unidades Federativas, 2016. (SES/SINAN e IBGE, 2016).

Em 2017, foram diagnosticados e acompanhados no sistema de informação de tratamentos especiais de tuberculose (SITE-TB) 246 casos novos de monorresistência, 80 de polirresistência, 713 de TB-MDR ou TB-RR e 2 casos de TB-XDR. De acordo com a OMS, o Brasil atingiu as metas dos ODM relacionados à incidência e mortalidade por tuberculose, contribuindo, assim, para redução da carga da TB no mundo (WHO, 2015). Ainda de acordo com a OMS, o Brasil possui a maior taxa de detecção entre os países de alta carga da doença (WHO, 2017).

O crescimento econômico, as iniciativas governamentais para reduzir a desigualdade na saúde, ao compromisso político para garantir a cobertura universal do Sistema Único de Saúde (SUS) e ao aumento do financiamento para as ações destinadas ao controle da TB, tornaram possível se aproximar da meta estabelecida para o período na redução da incidência e da mortalidade pela doença. Entretanto, há, ainda, a necessidade de implementação da cobertura da testagem para HIV, a melhoria para a conscientização da adesão ao tratamento com a finalidade de promover a cura dos doentes e reduzir falhas terapêuticas e desenvolvimento de formas resistentes, promover educação médica para incrementar a expansão da oferta de tratamento para a infecção latente da TB.

O Brasil é endêmico para a TB concentrando casos em determinadas regiões ou populações, podemos citar dentro destas as pessoas vivendo com HIV (PVHIV), pessoas em situação de rua, indivíduos privados de liberdade, a população indígena e pessoas que vivem em aglomerados e em situação de extrema pobreza.

Apesar dos avanços conquistados nas últimas décadas, o país ainda permanece longe da meta estabelecida na Estratégia pelo Fim da TB até o ano de 2035. No boletim epidemiológico de março de 2016 do MS, a análise publicada demonstra que, caso ocorra uma melhoria progressiva dos indicadores que estão associados ao coeficiente de incidência (redução de até 90% no coeficiente de aids para 10 por 100 mil habitantes, no aumento da cobertura da Estratégia Saúde da Família (ESF) e na realização do tratamento diretamente observado (DOT)), o coeficiente de incidência de TB seria de 20,7/100 mil habitantes no ano de 2035 (Figura 3), valor acima da meta de menos de 10 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2016).



Fonte: Brasil, 2016.

^a Modelo de Poisson se o cenário atual das variáveis ano, coeficiente de incidência de aids, ESF e TDO, não sofrer alteração dos valores observados em 2014.

^b Modelo de Poisson ajustado por ano com a melhoria progressiva até 2035 das variáveis: coeficiente incidência de aids para 10/100 mil hab., ESF para 90,0% e TDO para 90,0%.

Figura 3. Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período de 2015 a 2035. (Manual controle da tuberculose, 2019).

Programa nacional de controle da tuberculose elaborou o plano nacional com o objetivo de acabar com a TB como problema de saúde pública. O documento, baseado no modelo proposto pela OMS, estabelece estratégias que apoiam o planejamento das ações programáticas em todos os níveis da atenção, buscando o alcance das metas de menos de 10 casos por 100 mil habitantes e menos de 1 óbito por 100 mil habitantes (BRASI, 2017).

O plano serve de instrumento norteador para estados e municípios no planejamento de ações que permitam a melhoria da situação da pessoa com TB que procure ou que esteja adscrita as unidades de atendimento da rede básica nos municípios.

A Estratégia do Plano Nacional pelo Fim da TB é baseada em três pilares centrais e cada qual com seus respectivos objetivos e estratégias de implementação.

O pilar 1 baseia-se na prevenção e cuidado integrado centrado na pessoa com os objetivos de diagnosticar precocemente todas as formas de tuberculose, com oferta universal de realização de cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, incluindo o uso de testes rápidos moleculares; tratar de forma adequada e oportuna todos os casos diagnosticados de tuberculose visando à integralidade do cuidado; intensificar as atividades colaborativas TB-HIV e intensificar as ações de prevenção.

O pilar 2 baseia-se nas políticas arrojadas e sistemas de apoio com os objetivos de fomentar ações para garantir a realização das atividades de cuidado e prevenção da doença com recursos humanos, infraestrutura e financeiros adequados; fortalecer a articulação intra e intersetorial para garantia dos direitos humanos e cidadania nas ações de controle da doença; fortalecer a participação da sociedade civil nas estratégias de enfrentamento da doença e melhorar a qualidade dos sistemas informatizados de registro de casos para tomada de decisão mais oportuna.

O pilar 3 baseia-se na intensificação da pesquisa e inovação com os objetivos de estabelecer parcerias para fomentar a realização de pesquisas no país em temas de interesse para saúde pública e promover a incorporação de iniciativas inovadoras para aprimorar o controle da tuberculose (Manual de tratamento da Tuberculose, 2019).

1.7 Diagnóstico Clínico

Baseia-se na busca ativa e passiva dos sintomáticos respiratórios, levando-se em consideração as particularidades de cada indivíduo ou população. Sintomático respiratório para a população em geral, é aquela que apresenta qualquer tipo de tosse

por 3 semanas ou mais, tosse por 2 semanas ou mais para população vulnerável incluídos PVHIV, população privada de liberdade e população indígena e qualquer tosse para uma população extremamente vulnerável onde se enquadra os profissionais da saúde e pessoas que vivem em situação de rua.

1.7.1 Tuberculose Pulmonar

Apresentação como forma primária, pós-primária (ou secundária) e miliar.

Sintomas clássicos, como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer em qualquer das três apresentações.

A TB pulmonar primária normalmente ocorre após o primeiro contato do indivíduo com o bacilo e, por isso, é mais comum em crianças. As manifestações clínicas podem ser insidiosas, apresentando irritabilidade, febre baixa, sudorese noturna e inapetência. Em crianças nem sempre a tosse está presente, sendo o exame físico inexpressivo necessitando a utilização de critérios para estimar a probabilidade da doença.

A TB pulmonar pós-primária ou secundária pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais prevalente no adolescente e no adulto principalmente durante o principal período produtivo laboral, causando prejuízos econômicos e elevando o custo intrafamiliar e para a saúde pública. Caracteriza-se principalmente por evoluir com tosse seca ou produtiva, podendo esta ser purulenta ou mucoide, com ou sem sangue. A febre vespertina, não é acompanhada por calafrios e não costuma ultrapassar 38,5 °C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns e no exame físico o paciente se encontra consumido com fácies de doença crônica, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam estar doentes. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo ser normal.

A TB miliar refere-se a um aspecto radiológico pulmonar específico, que pode ocorrer tanto na forma primária quanto na forma secundária da TB. É uma forma grave da doença, sendo mais comum em indivíduos imunocomprometidos. Pode se apresentar de forma aguda ou subaguda.

Como se trata de uma forma sistêmica disseminada em que acomete todos os órgãos, encontram-se concomitante ao quadro pulmonar, alterações hepáticas (35% dos casos), sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas incomuns do tipo eritemato-máculo-pápulo-vesiculosas.

1.7.2 Tuberculose Pleural

É a forma mais prevalente de TB extrapulmonar em pessoas não infectadas pelo HIV. Ocorre mais em jovens e cursa com dor torácica respiratória dependente do tipo pleurítica. A tríade composta por astenia, emagrecimento e anorexia ocorre em 70% dos pacientes, e febre com tosse seca, em 60% deles. O líquido pleural apresenta-se como um exsudato predominando linfócitos e com baixo rendimento tanto da pesquisa de BAAR (<5%) quanto da cultura (<15%). Níveis elevados de adenosina deaminase (ADA) no líquido pleural têm sido aceitos como critério diagnóstico de TB pleural. A cultura para TB do escarro induzido é positiva em até 50% dos pacientes, mesmo sem outra alteração visível na radiografia de tórax além do derrame pleural (CONDE, 2003).

1.7.3 Tuberculose Ganglionar

É a forma mais frequente de TB extrapulmonar em PVHIV e em crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos de idade. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervicais anterior e posterior, além da supraclavicular. Em PVHIV o acometimento ganglionar tende a ser bilateral, associado com maior comprometimento do estado geral. Os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para flutuação e/ou fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente (escrófulo). O diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha e/ou ressecção ganglionar, para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos. A biopsia de gânglio pode cursar com fístula no pós-operatório.

1.7.4 Tuberculose Meningoencefálica

Responsável por aproximadamente 3% dos casos de TB em pacientes não infectados pelo HIV e por até 10% em PVHIV.

Apresenta-se de forma subaguda ou crônica. Na forma subaguda, ocorre cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia e rigidez de nuca. Eventualmente, apresenta sinais focais relacionados a síndromes isquêmicas ou ao envolvimento dos nervos cranianos (pares II, III, IV, VI e VII), podendo-se apresentar sinais de

hipertensão intracraniana. Na forma crônica, o paciente com cefaleia prolongada, até que o acometimento dos pares cranianos remete à suspeita de meningite crônica. Pode ocorrer doença pulmonar concomitante em até 59% dos casos. Outra forma de TB do sistema nervoso central é a forma localizada caracterizadas por tuberculomas, produzindo sintomas compatíveis com efeito massa.

1.7.5 Tuberculose Pericárdica

Apresentação subaguda e geralmente não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente com a TB pleural. Os principais sintomas associados estão a dor torácica, a tosse seca e a dispneia. Pode haver febre, emagrecimento, astenia, vertigem, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito por congestão hepática e aumento do volume abdominal representada pela ascite. Raramente evolui com sinais clínicos de tamponamento cardíaco.

1.7.6 Tuberculose Óssea

É mais comum em crianças (10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância) ou em pessoas entre a quarta e a quinta década de vida. Acomete preferencialmente a coluna vertebral torácica baixa e lombar assim como as articulações coxofemoral e do joelho, embora possa ocorrer em outros locais. A TB de coluna é chamada de Mal de Pott e é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB e até 50% de todos os casos de TB óssea. Tríade característica de dor lombar, dor à palpação local e sudorese noturna.

1.8 Diagnóstico Bacteriológico

1.8.1 Exame microscópico direto ou Baciloscopia Direta

Pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente – BAAR, pelo método de Ziehl-Nielsen.

A pesquisa de BAAR no escarro permite detectar entre 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da

cadeia de transmissão. Está indicada a pesquisa do BAAR no sintomático respiratório, durante estratégia de busca ativa; em caso de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse; para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial (COURA, 2013).

Deve ser realizada em duas amostras: uma por ocasião do primeiro contato o tossidor crônico e outra, independentemente do resultado da primeira, no dia seguinte, com a coleta do material sendo feita preferencialmente ao despertar. Nos casos em que houver indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de colhidas apresentarem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais.

A baciloscopia também pode ser solicitada em outros materiais biológicos caso a suspeita seja TB extrapulmonar.

Os resultados da baciloscopia podem ser descritos como baciloscopia negativa, positiva +, positiva ++, positiva +++.

Baciloscopia positiva e quadro clínico compatível com tuberculose, autoriza o início de tratamento. É importante lembrar, contudo, que outros microrganismos podem ser evidenciados na baciloscopia direta e essa possibilidade deve ser considerada na interpretação de casos individualizados. Diagnóstico de certeza bacteriológica só é obtido com a cultura (que é o padrão ouro) e/ou testes moleculares (Ministério da Saúde, 2011)

1.8.2 Teste Rápido Molecular (TRM-TB)

Segundo Vassal (2011), o teste rápido é mais custo efetivo para o diagnóstico de TB.

É um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (WHO, 2019), sendo necessária somente uma amostra de escarro.

A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia para o diagnóstico, não servindo para o acompanhamento de cura. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95%. Está indicado para diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e laríngea maiores de 13 anos, diagnóstico em populações de maior vulnerabilidade, para formas extrapulmonares nos materiais biológicos já validados, triagem TB-RR nos

casos de retratamento, triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência medicamentosa

1.8.3 Cultura para Micobactérias, Identificação e Teste de Sensibilidade

Método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. Os métodos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos e líquidos. Os meios de cultura mais comumente utilizados são os sólidos à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh.

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares. Os métodos disponíveis para a realização da sensibilidade aos antimicrobianos são: o método das proporções que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação, e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 a 13 dias e sensíveis em 13 dias.

Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, Etambutol e Pirazinamida. Para os casos de TB-MDR são testados fármacos de segunda linha. O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para diferenciar o *M. tuberculosis* de outras micobactérias (MS, 2011)

1.9 Diagnóstico por Imagem

1.9.1 Radiografia de Tórax

É o de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da TB pulmonar. Observam-se vários padrões radiológicos sugestivos de atividade de doença, como cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial miliar, derrame pleural e alargamento de mediastino (BOMBARDA, 2001).

1.9.2 Tomografia Computadorizada de Tórax

É a mais sensível para demonstrar alterações anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos e é indicada na suspeita de TB pulmonar quando a radiografia de tórax inicial está dentro dos padrões de normalidade, e na diferenciação com outras doenças torácicas, especialmente em pacientes imunossuprimidos (BOMBARDA, 2003).

1.10 Diagnóstico Laboratorial

1.10.1 Diagnóstico Histopatológico

Segundo CONDE, 2011, está indicada a avaliação histológica de um fragmento de tecido obtido por biópsia na investigação das formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa e nas formas extrapulmonares. A identificação histológica de um granuloma com necrose caseosa é compatível com o diagnóstico de TB. Embora a baciloscopia do tecido seja usualmente negativa nos pacientes não imunossuprimidos, ela é positiva, com frequência, nos pacientes com imunossupressão mais avançada, onde a identificação de granuloma é incomum.

Na TB miliar – o rendimento do lavado broncoalveolar com biópsia transbrônquica através de broncofibroscopia ultrapassa os 70% de acurácia. A hemocultura é positiva em 20% a 40% dos casos, apresentando melhor rendimento em pacientes HIV soropositivos. A biópsia hepática tem rendimento 70-100%. A punção e a biópsia de medula óssea têm um rendimento de 16- 33%. A toracotomia está indicada na suspeita de outra doença, que não a TB como causa do infiltrado micronodular ou nos casos de biópsia transbrônquica inconclusiva.

TB pleural a análise histológica do fragmento de pleura obtido por biópsia identifica o granuloma em cerca de 70% dos casos. A cultura do fragmento que, isoladamente, tem rendimento entre 50-60% quando associada ao exame histopatológico do fragmento pleural permite o diagnóstico em até 90% casos.

Na TB laríngea o diagnóstico é feito por laringoscopia com biópsia, cujo rendimento histológico é elevado. Na presença de lesão visível na laringe, a biópsia deve ser realizada mesmo com a certeza de TB pulmonar, visando a excluir outros diagnósticos como paracoccidiodomicose e neoplasias malignas que podem ocorrer nesses pacientes.

1.10.2 Adenosina Deaminase

Em amostras de fluidos, a detecção da ADA, enzima intracelular presente particularmente no linfócito ativado, pode auxiliar no diagnóstico da TB ativa. É utilizada na determinação do aumento da atividade da ADA no líquido pleural ou ascítico, sobretudo se associado a alguns parâmetros, como idade menor 45 anos, predomínio de linfócitos acima de 80% e líquido exsudativo (DA SILVA, 2013).

1.10.3 IGRA

Baseiam-se na premissa de que as células anteriormente sensibilizadas com os antígenos da TB produzam altos níveis de interferon-gama (BROCK, 2001).

Detecção específica para o *M. tuberculosis*.

Segundo FERRARA, 2005, os IGRA têm demonstrado diversas vantagens, entre elas, destaca-se o fato de não ser influenciado pela vacinação prévia com BCG e de ser menos influenciado por infecção prévia por micobactérias não tuberculosas, o que confere elevada especificidade diagnóstica. Outra vantagem consiste no resultado não estar sujeito ao viés do leitor e no fato do teste ser realizado em amostra biológica, o que reduz o risco de efeitos adversos.

CAPÍTULO 2

TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE

1. Definição e Importância Epidemiológica

O conceito de TB-MDR baseia-se na identificação do *Mycobacterium tuberculosis* resistente *in vitro* à, pelo menos, R e H, os dois principais medicamentos utilizados, universalmente, para o tratamento da doença (WHO, 2019).

Em seu relatório global de TB de 2019, OMS estimou que dos 10,4 milhões de pessoas que adoeceram com TB em 2018, 1,67 milhão delas foram ao óbito.

A OMS, assim como o Programa de Controle Tuberculose (PCT) brasileiro, a partir do ano de 2009, considera como TB-MDR, todo indivíduo portador de TB, que apresente teste de sensibilidade que revele resistência bacilar à, pelo menos, R e H com combinação de resistência a outros medicamentos de segunda linha ou adicionais (ROCHA, 2008; Brasil, 2010c; WHO, 2019).

Os grupos alvo para o TSA variam de acordo com a política nacional, mas com frequência incluem pacientes previamente tratados que falharam ao primeiro tratamento ou a tratamentos subsequentes. Contatos de pacientes TB-MDR e pacientes infectados pelo HIV estão também incluídos na indicação para o TSA.

Partindo dessa premissa, a resistência primária é observada em indivíduos que nunca foram tratados anteriormente ou infectados por uma fonte doente com forma resistente, e a resistências secundária é observada em indivíduos que fizeram uso prévio de medicação de forma irregular ou inadequada, assim como, prescrição inadequada do esquema terapêutico ou por abandono do mesmo (WHO, 2019).

Conforme Gomes, 2008, há uma dificuldade em obter informações fidedignas sobre a incidência global da TB-MDR, pois a realização de cultura e teste de sensibilidade aos tuberculostáticos não é rotineiramente efetuada em áreas com recursos limitados e onde a doença apresenta sua maior prevalência. Na mesma linha de raciocínio, ROCHA, 2008 afirma que a magnitude da TB-MDR, no mundo, ainda não é completamente conhecida, pois muitos países não informam dados sobre a doença. Atualmente, a subnotificação de casos e consequente falha na cobertura de tratamento, ainda é uma realidade e evidencia uma faceta da situação da saúde pública (WHO, 2019).

Apesar das limitações no conhecimento epidemiológico das formas de resistência, estudos realizados pelo WHO anualmente, vem indicando que a doença é um problema crescente, mesmo que já haja declínio do número de casos registrados de TB, portanto, isso requer atenção e constante vigilância por parte das autoridades de saúde.

O panorama nacional brasileiro revela que a incidência de casos de TB-MDR é notadamente maior nos estados mais populosos, tendo o Rio de Janeiro a proporção mais significativa dos casos (37,4%), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará, que não ficam longe na expressividade da doença. Quanto à classificação desses casos notificados, foi detectado que 95,8% apresentam resistência secundária, ou seja, aquela desenvolvida nos indivíduos com tratamento prévio ou com história recente do uso desses medicamentos por mais de 30 dias. A proporção de casos novos de TB-MDR por

resistência primária, dentre os casos diagnosticados de TB, foi de 0,4% ao ano não tendo sido relatado a susceptibilidade dessa expressividade (ROCHA, 2008).

Com o intuito de avaliar o perfil de resistência às drogas tuberculostáticas, o MS realizou seu I Inquérito Epidemiológico em 13 Unidades Federativas entre os anos de 1995 e 1997, que, revelou à época, a proporção de resistência de 8,5% a qualquer droga em casos virgens de tratamento, sendo 4,4% relacionados a H e de 21,0% para casos que já haviam realizado tratamento prévio, sendo relacionados a H em 11,3%, e para multirresistência a H e R, 1,1% nos casos virgens de tratamento e 7,9% para tratados anteriormente.

Destaca-se a importância que a vigilância e o controle da TB-MDR vêm sendo realizados no Brasil desde 1995, a partir de um protocolo multicêntrico para a definição de um esquema padronizado para o tratamento desses casos, com a participação de importantes centros de referência para a TB no país (BRASIL, 2010c).

Uma medida de monitoramento ocorre desde 2006, com o qual o país conta com um sistema “*on line*” - Sistema de Informação da TB-MDR, que permite monitorar nacionalmente todos os casos notificados de TB, desde o diagnóstico até o resultado do tratamento dos portadores, assim como o acompanhamento pós-cura (BRASIL, 2010c).

Há uma grave preocupação atualmente que a epidemia mundial, incluindo a nacional, esteja se tornando resistente aos tratamentos existentes sendo um dos principais desafios à estratégia *Stop TB* da OMS, em razão da alta incidência de eventos adversos, do longo tempo de tratamento, do alto custo dos esquemas e da drenagem de recursos de saúde (FALZON, 2016).

Após um longo período de negligência na incorporação de novos fármacos, recentemente o MS vem fomentando novas pesquisas para a incorporação de novos medicamentos, visando melhorar os desfechos do tratamento da TB-MDR por meio de alteração da abordagem geral, redução do tempo de tratamento e desenvolvimento de um esquema universal inicial, assim como o preconizado para a TB em geral.

2. Importância da Adesão ao Tratamento

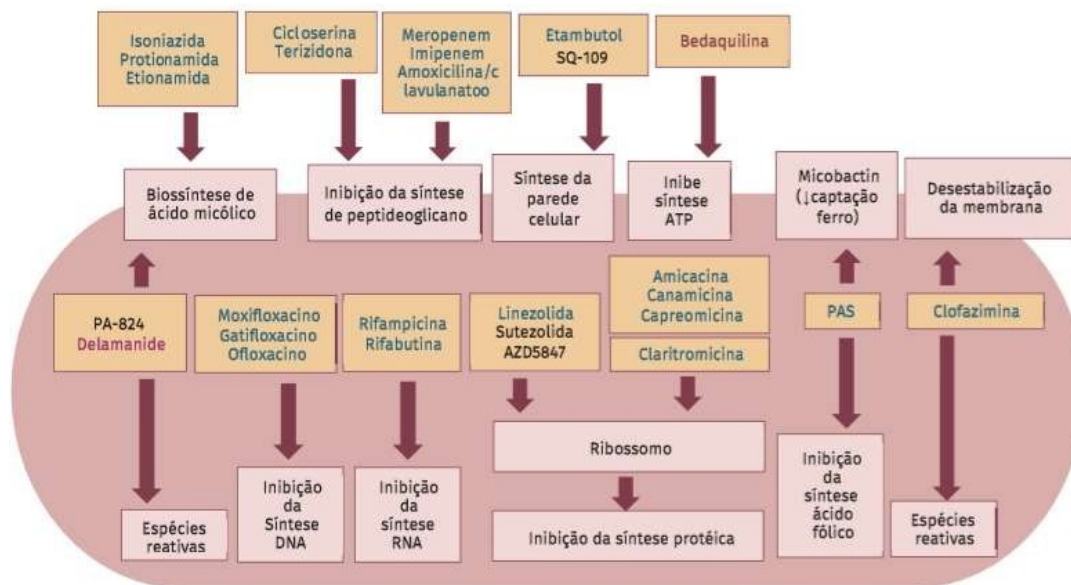
Visto que a adesão ao tratamento representa papel central no controle da doença, no contexto mundial, por recomendação da OMS, desde 1994 foi introduzida a DOTS com o intuito de melhorar a adesão e diminuir tratamentos inadequados, e integra o compromisso político dos governos, com uma rede complexa de fatores que envolvem

gestão pública, os serviços de saúde, aumentando o número de profissionais de saúde, os recursos financeiros, para garantir o controle da TB; a detecção de casos, por intermédio da baciloscopia, entre os sintomáticos respiratórios que buscam atenção à saúde (busca passiva), busca ativa na população adscrita às Unidades Básicas de Saúde; a introdução de uma quimioterapia de curta duração padronizada; o controle e vigilância da administração regular (DOTS); e, sistema de registro e notificação na obtenção dos benefícios de prestação continuada, transporte e alimentação que permita a adesão dos doentes (WHO, 2019; COSTA,2019)

O grande obstáculo a adesão ao esquema convencional para TB-MDR, mesmo adotando-se o DOTS, pauta-se no longo período de tratamento total, no comparecimento diário por cinco vezes na semana (de segunda à sexta-feira), nos primeiros dois meses, e duas vezes por semana até o final do tratamento (mínimo 18 meses e máximo de 24 meses), na falta de recursos financeiros para transporte e alimentação por parte dos portadores da doença com o esquema **8CmLfxTrdEZ (2CmsLfxTEZ + 6LfxTrdEZCm₂) + 10 LfxTrdE** (MS, 2018; COSTA,2019).

3. Medicamentos Utilizados para o tratamento

Os medicamentos anti-TB, em geral, interferem no sistema enzimático do bacilo ou bloqueiam a síntese de algum metabólito essencial para o seu crescimento. As drogas só atuam quando há atividade metabólica, ou seja, bacilos em atividade replicativa, e cada droga apresenta um sítio de ligação específico para promover sua atividade (Figura 4), e aos bacilos que estão em estado de latência não sofrerão ação ao conjunto de drogas utilizadas, contudo serão destruídos pelo próprio sistema imunológico do hospedeiro (TARANTINO, 2008).



Fonte: Adaptado de Olaru ID, et al. 2014.

Figura 4. Mecanismos de ação das drogas utilizadas para o tratamento da TB-MDR. (Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil, 2019).

No tratamento convencional da TB considera-se o comportamento metabólico e o órgão acometido pelo bacilo, o esquema terapêutico anti-TB, para ser mais efetivo, deve atender a três primordiais objetivos: ter atividade bactericida precoce; ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e ter atividade esterilizante. A atividade bactericida precoce é a capacidade de matar o maior número de bacilos, o mais rapidamente possível, sendo medida pela velocidade com que são mortos. Essa velocidade é identificada pela conversão da cultura de escarro no final da fase intensiva do tratamento (segundo mês) (COURA, 2013).

Em geral, após duas a três semanas de tratamento com esquema anti-TB que contenha fármacos com atividade bactericida precoce, ocorre significativa diminuição da capacidade de transmissão de bacilos pelos indivíduos doentes. Os medicamentos com maior atividade bactericida precoce são a H, S e a R (WHO, 2019).

Características desejáveis durante o tratamento é a rápida melhora clínica, redução das chances de óbito, diminuição rápida da capacidade infectante e redução da possibilidade de selecionar bacilos resistentes. São medicamentos importantes para alcançar a esterilidade bacilar em TB ou TB-MDR, em ordem de importância: H, R, fluoroquinolonas sendo a Lfx mais efetiva que a Mfx, injetáveis, L, Bdq, delamanid (não disponíveis no Brasil) e a Eto.

O tratamento da tuberculose TB-RR ou TB-MDR é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à R, isolada ou combinada a outros fármacos respectivamente, pois a R atua é a droga mais efetiva contra o bacilo da TB por unir-se ao RNA polimerase, bloqueando a síntese de RNA mensageiro que produz proteínas essenciais para a formação do DNA bacteriano (MARCUS, 2005).

Esquemas sem a rifampicina na sua composição, seja por resistência ou por intolerância, requerem o uso de fármacos de segunda linha, e resultam em tratamento com duração mais prolongada, com maior potencial de toxicidade e de pior prognóstico (WHO, 2016; WHO, 2019). Assim o desenho de esquemas terapêuticos preconizados atualmente pelo MS para TB-MDR deve contar com pelo menos quatro fármacos efetivos, de preferência não utilizados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis, de acordo com a classificação racional dos medicamentos (Quadro 1), contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) (CAMINERO, 2016).

GRUPOS	MEDICAMENTOS
Grupo A Fluoroquinolonas	Lfx, Mfx, Gfx
Grupo B Injetáveis de 2ª linha	Am, Cm, Km, S
Grupo C Outros 2ª linha	Eto, Pto, Trd, Cls, L, Cfz
Grupo D Adicionais	D1 Z, E, H ^b
	D2 Bdq, Dlm
	D3 PAS, Imp/c, Mr, Amx/cl

Quadro 1. Medicamentos recomendados pela OMS para tratamento TB-MDR (Ministério da Saúde, 2019).

Para a elaboração de esquemas terapêuticos para TB-RR, TB-MDR e TB-XDR, deve-se considerar a classificação dos medicamentos padronizados pela OMS para composição dos esquemas longos de tratamento por no mínimo 18 meses (Quadro 2).

4. Escolha quanto ao Número de Medicamentos para as Formas Resistentes.

Segundo o Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde (2019), deve-se incluir três a quatro medicamentos efetivos, que nunca deve ter sido usado anteriormente pelo paciente; ter sensibilidade comprovada pelo TSA, considerando a confiabilidade do teste e a possibilidade de resistências cruzadas, principalmente entre as fluoroquinolonas e os injetáveis, e entre a Eto e a H devido a compartilharem o mesmo gene de resistência, o gene *inhA*; ter pelo menos dois fármacos essenciais com capacidade bactericida e esterilizante; ter um ou dois fármacos acompanhantes para proteger os fármacos essenciais.

5. Escolha quanto a Seleção de Medicamentos para as Formas Resistentes.

Segundo o Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde (2019), utilizar, sempre que possível, a Z pela capacidade esterilizante, ótima ação em meio ácido, principalmente na fase inicial quando há mais reação inflamatória, por ter sido usada somente na fase intensiva do esquema anterior tradicional e pelos testes de sensibilidade guardarem pouca correlação clínico-laboratorial; usar quatro fármacos nunca usados ou efetivos sendo um do Grupo A + um do Grupo B + dois do Grupo C; deve-se considerar o E do Grupo D1 para os casos que somente receberam esquema básico; considerar também os fármacos dos Grupos D2 e D3 quando não houver quatro fármacos novos na composição do esquema, ou quando possibilidade de resistência cruzada entre os injetáveis e as fluoroquinolonas; além de considerar a H em altas doses (15 a 20 mg/Kg/dia), como uma alternativa para a composição do esquema.

6. Escolha quanto à Duração do Tratamento.

Segundo o Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde (2019), a duração do tratamento tradicionalmente será decidida de acordo com a evolução laboratorial e a disponibilidade de fármacos efetivos, e como regra na fase intensiva será de seis a oito meses, com pelo menos duas culturas negativas; considerar estender a fase intensiva, na demora na negatificação da baciloscopia na fase intensiva, se não houver três fármacos efetivos na fase de manutenção, ou quando houver suspeita de resistência à fluoroquinolona; a fase de manutenção prosseguirá até completar 18 meses com a expectativa de chegar a 24 meses, com pelo menos três culturas negativas.

7. Escolha quanto ao Regime de Tratamento

Segundo o Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde (2019), pacientes em tratamento de TB-MDR precisam de especial atenção no sentido de assegurar a adequada adesão e cumprimento rigoroso do tratamento, uma vez que o uso irregular dos medicamentos pode levar à amplificação da resistência e pouca disponibilidade de fármacos efetivos. Por esse motivo, recomenda-se a aplicação DOTS durante todo o tempo do tratamento, idealmente, cinco vezes por semana ou periodicidade mínima de três vezes por semana; sendo assim, os serviços devem se organizar para oferecer sempre o DOTS na unidade de saúde, no domicílio, ou em outro local acordado com o paciente; considerando a complexidade do tratamento, a proposta do cuidado conjunto deve ser sempre discutida com o paciente e seus familiares, de forma consciente e acolhedora.

Os esquemas padronizados para TB-MDR são elaborados segundo os princípios de uso racional de fármacos anti-TB relacionados nos quadros 1 e 2, com os seguintes princípios ativos (WHO, 2016a, 2019):

- pelo menos quatro fármacos novos (não usados anteriormente);
- uma fluoroquinolona (Grupo A);
- um injetável (Grupo B);
- dois medicamentos de 2ª linha (Grupo C);
- Pirazinamida (Grupo D1);
- Etambutol (Grupo D1).

Caso não seja possível compor um esquema com pelo menos quatro fármacos novos dentre os relacionados acima, utilizar medicamentos dos grupos D2 e D3.

A OMS recomenda que o tratamento preconizado da TB-MDR seja realizado em duas fases, sendo a primeira fase intensiva e a segunda fase de manutenção. Na primeira fase é preconizado que a duração seja de 8 meses e que deva incluir no mínimo quatro drogas potencialmente efetivas, sendo fundamental uma droga injetável do grupo B, mais uma droga do grupo A com mais duas drogas contempladas no grupo C e/ou grupo D, após as escolhas, são associadas a Pirazinamida (Z) (MS DCT, 2009; ZUMLA, 2015; FALZON, 2011; VELÁSQUEZ, 2014; MS, 2019).

A segunda fase chamada de manutenção, recomenda-se a retirada da droga injetável, mantendo-se as demais escolhidas na fase intensiva por mais 10 meses após a negatificação de duas ou mais culturas do escarro durante o período de controle na fase intensiva, totalizando 18 meses de tratamento.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Os sistemas de saúde dos diferentes países apresentam grande diversidade no que concerne às decisões sobre incorporação de tecnologias e as expectativas dos usuários dos serviços. Escolhas difíceis são enfrentadas por gestores em todos os níveis do sistema de saúde. O arsenal de intervenções na atenção à saúde é vasto, sendo continuamente ampliado com novos medicamentos, equipamentos, artigos e procedimentos médicos. Esta realidade faz com que, a cada ano, torne-se mais difícil para o sistema fornecer ao usuário a intervenção teoricamente mais eficaz disponível no mercado, em função das pressões colocadas sobre o sistema de saúde em relação ao aumento dos custos, à capacitação de recursos humanos, às necessidades de atualização dos instrumentos de regulação e certificação, e aos investimentos na infra-estrutura física (McDAID, 2003).

Segundo as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, MS (2014), a ATS surge nos países desenvolvidos em face dessa preocupação, com o objetivo de subsidiar as decisões políticas quanto ao impacto da tecnologia em saúde. Goodman

(1998) resume a ATS como sendo “(...) um campo multidisciplinar de análise de políticas, que estuda as implicações clínicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso da tecnologia em saúde”.

Para os países em desenvolvimento, o aparecimento contínuo de inovações tecnológicas no hemisfério norte representa uma dupla sobrecarga. Além do problema mencionado acima, a rápida difusão de informação técnico-científica que se observa atualmente e a ação de empresas multinacionais criam uma demanda local pela inovação por parte de profissionais de saúde, meios de comunicação e parcelas mais informadas da população, que pressiona ainda mais o sistema de saúde.

A ATS se constitui numa ferramenta para garantir os princípios básicos do SUS: descentralização, atendimento integral e participação da comunidade. A descentralização redistribui o poder e a responsabilidade entre os diferentes níveis de gestão, que passam a decidir em cada instância sobre questões ligadas à regulamentação do setor e alocação dos recursos disponíveis. Neste processo, a incorporação de uma tecnologia no setor saúde é regulamentada por diferentes atores. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no seu papel de regular a entrada da tecnologia no mercado, demanda informação quanto à segurança, benefício, indicação de uso e preço a ser praticado no mercado para autorizar a comercialização (registro) da tecnologia no país (BRASIL, 2004).

Uma vez registrada, a incorporação da tecnologia no SUS é regulamentada pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Em um processo racional de incorporação, ela deverá ter que agregar às informações necessárias ao registro informação quanto ao perfil epidemiológico da população a ser beneficiada pela tecnologia, infraestrutura necessária para uma adequada assistência, estimativa de custo e cobertura a ser oferecida.

Dada a limitação de recursos, a garantia de uma assistência integral à população representa um grande desafio para o sistema de saúde. Nesse sentido, para distribuir os recursos para os três níveis de atenção, o gestor deve considerar questões quais seriam os problemas de saúde da população; quais tecnologias estariam disponíveis no mercado, se as tecnologias identificadas como necessárias irão funcionar, se os recursos disponíveis serão suficientes para oferecer a tecnologia a todos que dela necessitarem; a quem e como deverão ser oferecidas essas tecnologias; uma vez distribuído os recursos e incorporadas as tecnologias identificadas como necessárias, avaliar os efeitos esperados em saúde.

Contemplando o controle social – é necessária a adoção de um processo claro e transparente de decisão nos processos de regulação, incorporação e utilização de tecnologias.

No Brasil o interesse de se estabelecer uma estrutura formal de avaliação para apoiar as atividades de incorporação de novas tecnologias no mercado e no SUS data dos anos 1980, bem como atividades de ensino e pesquisa em ATS. A partir de junho de 2003, o MS, passa a priorizar as ações de ATS no âmbito do SUS, estendendo-as aos estados e municípios (Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, MS 2010; 1º Seminário Internacional para Implementação de Atenção Farmacêutica no SUS, 2009).

Portanto, a ATS pode ser conceituada como um processo contínuo de avaliação que visa ao estudo sistemático das consequências tanto a curto quanto a longo prazo da utilização de uma determinada tecnologia ou de um grupo de tecnologias ou de um tema relacionado à tecnologia. O objetivo da ATS é prover informações para a tomada de decisão tanto política quanto clínica. As propriedades essenciais da ATS são a sua orientação para a tomada de decisão e o seu caráter multidisciplinar e abrangente (PANERAI; PEÑA-MOHR, 1989).

Dado o seu amplo espectro de atuação, a ATS não se constitui em uma disciplina ou um campo. De fato, a ATS é um processo interdisciplinar sistemático com base em evidência científica e outros tipos de informação. Apesar de sua orientação política, a ATS precisa ser enraizada na ciência e no método científico. O processo de avaliação de tecnologias em saúde precisa ser realizado com integridade e os resultados precisam ser válidos.

A avaliação de uma tecnologia em saúde deveria primariamente considerar os impactos sociais, éticos e legais associados à tecnologia, contudo outros atributos como a eficácia, efetividade, segurança e custo são básicos e resultados negativos ou não esperados acabam por serem suficientes para impedir a comercialização da tecnologia.

Para a realização de um estudo de avaliação de eficácia/efetividade, as seguintes questões devem ser tratadas: com que tecnologias a tecnologia a ser avaliada será comparada? Qual o delineamento do estudo, ou seja, como os grupos de pacientes serão organizados de modo a permitir a comparação das tecnologias? Que efeito da tecnologia, ou seja, medida de desfecho será utilizado para expressar a eficácia/efetividade? Como serão expressos os resultados do estudo? Como serão

comparados os resultados entre os grupos estudados? (Diretrizes Metodológicas em Avaliação Econômica, MS 2014)

A primeira questão diz respeito à natureza do problema de saúde considerado e às opções tecnológicas disponíveis por ocasião da realização do estudo e, portanto, é específica a cada cenário de avaliação. A segunda, é fundamental para estabelecer a validade dos resultados do estudo.

A eficácia pode ser a estimativa de uma medida como o efeito de uma tecnologia sobre uma variável fisiológica e a análise estatística poderá revelar a precisão dessas estimativas. Os indicadores de eficácia/efetividade refletem o impacto na vida diária do indivíduo, avaliando o efeito clínico, nas taxas de eventos e na qualidade de vida relativa à saúde (SECOLI, 2010)

Apesar de serem medidas relativamente objetivas, medidas fisiológicas ou físicas não refletem diretamente o impacto da tecnologia sobre a vida do paciente. Assim, alguns eventos podem ser caracterizados como importantes e serem avaliados para cada paciente envolvido no estudo. Assim, avaliar opções para o tratamento para TB-MDR, pode denotar eventos importantes relacionados ao desfecho do tratamento, que pode ser a ocorrência da cura, de recidiva pós cura ou não cura da doença ou mesmo morte.

Uma avaliação de tecnologias é orientada ao problema quando tem por objetivo questões sobre a melhor maneira de gerenciar um problema clínico ou de saúde, como no caso utilizar um novo esquema terapêutico encurtado para tratamento da TB-MDR. Esse tipo de orientação é destinado à elaboração de uma diretriz clínica para orientar o tratamento e aumentar a adesão medicamentosa e obtenção da redução de novos casos de TB-MDR. Segundo PORTELA, 2004, as ATS orientam a tomada de decisão clínica por pacientes e por médicos, educa indivíduos e grupos, avalia e garante a qualidade na assistência, orienta a alocação de recursos na assistência à saúde, e fornece elementos de boa prática médica.

CAPÍTULO 4

1. CUSTO EFETIVIDADE

1.1 Modelo de Markov

Os modelos de decisão econômica têm sido cada vez mais utilizados para avaliação das intervenções em saúde. Seu avanço baseia-se, principalmente, na capacidade de processamento de computadores, disponibilidade de softwares específicos para essas tarefas e técnicas matemáticas sofisticadas, agora mais bem difundidas. Na economia em saúde, os modelos de Markov consideram tanto o uso de recursos quando os desfechos (*outcomes*), sendo esse o ponto forte desse tipo de modelagem (SATO, 2010).

A avaliação dos desfechos da TB-MDR introduz uma estrutura para a aplicação do modelo de Markov e suas variáveis e estrutura de análise. Existe um consenso de que as avaliações econômicas em saúde devam ser feitas para lidar com a introdução de novas tecnologias por meio de um modelo de decisão analítica sob condições de incerteza. Esse modelo segue o seguinte processo de decisão: **estrutura**: deve refletir apropriadamente a possibilidade de prognóstico que os indivíduos possam experimentar, como os tratamentos e programas em saúde que devem ser avaliados possuem impacto nesses prognósticos. Nessa situação, os indivíduos são, no geral, pacientes com uma condição de saúde específica, mas que podem estar saudáveis ou assintomáticos; **evidência**: fornece uma estrutura analítica na qual as evidências relevantes para o estudo possam ser definidas. Isso pode ser obtido por meio do modelo e dos parâmetros de entrada; **avaliação**: fornece um meio de traduzir as evidências relevantes em estimativas de custos e efeitos das opções sendo comparadas (DRUMMOND, 2005).

Os principais tipos de estudo são o custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade. A melhor opção deve ser tratada com base nas evidências disponíveis; **incerteza e variabilidade**: facilita uma avaliação dos vários tipos de incerteza. Isso inclui as incertezas relativas ao modelo bem como aos parâmetros de entrada. Os modelos devem também apresentar flexibilidade para caracterizar a heterogeneidade por meio dos vários subgrupos de indivíduos; **pesquisas futuras**: por meio da avaliação das

incertezas, podem-se identificar as prioridades para pesquisas futuras, o que produzirá evidências para reavaliar a questão (DRUMMOND, 2005; SECOLI, 2010).

Seguindo esse processo de decisão, a avaliação econômica busca informações a respeito do processo de mensuração adequada dos dados e a informação apropriada sobre a alocação dos recursos conforme o tipo de incerteza presente.

A principal diferença dos modelos do tipo Markov em relação aos demais modelos de avaliação econômica em saúde é o estado que o paciente possui em determinado momento no tempo. O fator “tempo” transcorre de forma explícita com a probabilidade de o paciente ocupar determinados estados em uma série de períodos discretos. Esses períodos nos modelos do tipo Markov são chamados de “ciclos”, ou seja, a doença está dividida em estados distintos e são assinaladas probabilidades de transição entre esses estados (DRUMMOND, 2005; SECOLI, 2010).

As durações desses ciclos dependem da doença e das intervenções que estão sendo avaliadas, podendo ser ciclos mensais ou anuais, por exemplo. Do ponto de vista da avaliação econômica, cada ciclo possui um custo associado, a não ser nos estudos de custo-utilidade, nos quais o valor é a utilidade associada a cada ciclo.

O tempo médio que um paciente ocupa nos vários estados do modelo é, então, ponderado por seu custo ou utilidade, que serão utilizados para calcular os custos esperados e *outcomes*. A velocidade com que os pacientes se movem entre os estados do modelo é determinada pela probabilidade das transições. Assim, ao assinalar o uso dos recursos e os desfechos em saúde, é possível avaliar esses fatores associados à doença e à intervenção sendo realizada (DRUMMOND, 2005; SECOLI, 2010).

A primeira etapa na construção de um modelo do tipo Markov está em definir a doença em diferentes estados, os quais devem representar tanto clínica quanto economicamente os importantes efeitos produzidos pela doença, que devem ser incluídos no modelo. Uma importante consideração é que esses estados da doença são mutuamente exclusivos, pois o paciente não pode estar em mais de um estado de doença ao mesmo tempo. Os modelos de Markov são ferramentas importantes para o planejamento de programas de saúde (BOLCH, 2006).

O primeiro estado é definido como assintomático, indicando que o paciente possui a doença, porém não está vivenciando suas consequências e tampouco possui um risco de morte maior do que um sujeito sem a doença. A partir desse estado da doença, o paciente pode mover-se para o estado “morte”, baseado na probabilidade de transição ou progressão da doença. Na progressão da doença o paciente passa a vivenciar sua

condição deficitária de saúde com um aumento do risco de morte causado pelo resultado direto da doença sobre todas as outras causas de mortalidade.

Os estados no modelo em que é impossível sair são tecnicamente conhecidos como “*absorbing states*”; um exemplo disso, no modelo, é a morte. As setas que retrocedem representam a possibilidade de o paciente permanecer no estado, ou conforme o modelo é possível incluir melhorias nas condições clínicas do paciente, como nos casos de remissão das doenças. As probabilidades de transição são consideradas em cada ciclo do modelo, e podem ser representadas em uma matriz do tipo “ $n \times n$ ”. A soma das probabilidades de transição de cada ciclo deve somar igual a um, pois existe apenas um estado a cada momento discreto de tempo. Assim, a probabilidade de permanecer no mesmo estado é dada por um menos a probabilidade de transição.

A atribuição de pesos ao modelo é necessária para que os custos e *outcomes* sejam estimados. No caso da expectativa de vida, o peso 1 (um) é dado para cada estado do modelo em que o paciente está “vivo” e o peso 0 (zero) é dado para o estado “morto”. Ao executar o modelo sobre muitos ciclos e somar os pesos por meio desses ciclos é obtida uma estimativa média da expectativa de vida em termos do tamanho do ciclo do modelo. Isso multiplicado por tamanho do ciclo em anos produz a expectativa de vida em anos. Nas avaliações econômicas, é comum observar essa predição em termos de *Quality-Adjusted Life-Years* (QALY). A principal vantagem reside na ponderação da extensão de tempo em um estado de saúde particular representado pela qualidade de vida nesse estado de saúde. Isso torna o QALY adequado para uso nos modelos de Markov (TORRANCE, 2002; KASTIEN-HILKA, 2016).

O uso do custo segue a mesma metodologia, atribuindo os valores gastos em cada ciclo, e os custos são obtidos pela soma de todos os ciclos. Uma consideração é a possibilidade de atribuir custos não somente aos estados, mas também às transições, que podem representar tratamentos pontuais. Os pontos fortes desse tipo de modelagem são as constantes probabilidades de transição que podem ser resolvidas por meio da álgebra matricial, considerando a matriz de transição com o tempo gasto em cada estado e valor esperado de cada desfecho de maneira precisa. Entretanto, o ponto fraco dessa modelagem é também essa probabilidade estática. Conforme mencionado inicialmente, o uso desses modelos tem sido difundido pela maior capacidade de processamento dos computadores, que são capazes de superar a limitação estática da análise matricial.

Este método de decisão analítica consiste em quatro etapas:

1- Identificar e agrupar o problema considerando as estratégias alternativas disponíveis.

2- Estruturar o problema de decisão no formato de uma árvore, descrevendo todos os eventos que se seguem ou são consequência de cada uma das estratégias avaliadas.

3- Identificar as estimativas de probabilidade de cada um dos ramos da árvore e valores de custos correspondentes.

4- Determinar o desfecho final para cada um dos ramos da árvore e quantificá-los.

1.2 Análise de Custo-Efetividade

Na análise de custo-efetividade não se atribui valor monetário aos impactos das intervenções em saúde. Os impactos são medidos considerando o efeito natural mais apropriado ou unidades físicas. Unidades de medição para estes estudos podem incluir número de doenças evitadas, internações prevenidas, casos detectados da doença, número de vidas salvas ou anos de vida salvos (SECOLI, 2010)

A unidade de medida selecionada deve ser aquela com o impacto mais relevante para a análise. As análises de custo-efetividade, atualmente, são as análises de avaliação econômica de intervenções em saúde mais comumente realizadas. Os estudos de custo-efetividade de uma intervenção em saúde, por definição, comparam duas (ou mais) estratégias alternativas de intervenção para prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada condição de saúde.

Sua maior aplicabilidade na área da saúde é na comparação entre alternativas que competem entre si, ou seja, duas estratégias possíveis, mas que não podem ser implementadas concomitantemente, sendo as mesmas também chamadas exclusivas, como ocorre para as opções alternativas de tratamento encurtado para TB-MDR referida no capítulo 4, utilizando duas opções alternativas para o tratamento da TB-MDR versus tratamento convencional. Na avaliação de duas intervenções são calculadas razões que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico (SECOLI, 2010; MORAZ, 2015).

A razão de custo-efetividade é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde

(efetividade). A principal desvantagem deste tipo de estudo é na comparação entre resultados de estudos com unidades diferentes.

1.3 Quantificação dos Desfechos Relacionados à Saúde

Após a determinação do tipo de desfecho a ser avaliado e da sequência de eventos que se seguem a uma intervenção, é feita uma estimativa numérica dos efeitos das intervenções, medindo os desfechos relacionados à saúde. Os benefícios tradicionalmente mensurados são a redução da mortalidade, o aumento da expectativa de vida, anos de vida salvos etc.

Anos de vida salvos são umas das formas métricas de utilização mais convenientes em estudos de custo-efetividade e são também os desfechos mais relatados. Entretanto, em algumas circunstâncias, dados sobre sobrevida ou expectativa de vida não são suficientes para quantificar o benefício de uma intervenção.

Portanto, nos últimos anos tem surgido um grande interesse em outras formas de se quantificar o efeito das intervenções na saúde dos pacientes, procurando descrever não apenas anos de vida salvos, mas anos de vida em determinada condição de saúde. Dessa forma, dados de sobrevida ou expectativa de vida podem ser combinados com medidas de qualidade de vida, permitindo que o impacto de intervenções na saúde dos indivíduos possa ser avaliado em uma única medida.

1.4 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Qualidade de vida é um termo genérico que envolve aspectos relacionados às capacidades físicas e mentais de um indivíduo, abrangendo também componentes emocionais, sociais, econômicos e circunstanciais. Por conseguinte, o termo qualidade de vida é restrito aos atributos relacionados à saúde (LAMPENIUS, 2014).

A carga global de uma doença é uma medição complementar das estatísticas tradicionais de saúde (mortalidade e caracterização da produção hospitalar) que não traduzem o impacto de desfechos não fatais da doença ou lesão ao longo da vida. O interesse pela medição da qualidade de vida relacionada com a saúde manifestou-se em 1970, no desenvolvimento do índice do estado de saúde, mas o termo ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) foi usado primeiro em 1976, para indicar uma unidade de medição de saúde que combina duração e qualidade de vida. Para superar limitações

dos QALY, foram desenvolvidos os anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), que no léxico de saúde é a medida do impacto da doença por incapacidade, em anos, e (YLD) e anos de vida perdidos devido à morte prematura (YLL) (LAMPENIUS, 2014).

$$\text{DALY} = \text{YLD} + \text{YLL}$$

O índice YLL é uma medida de mortalidade prematura, calculada em relação à longevidade potencial, definida numa tabela padrão de esperança média de vida que tem sido ajustada à evolução da expectativa de vida, e não em relação ao *cut-off* de 70 anos, os anos potenciais de vida perdidos, ou 75 anos, em alguns países. O índice YLD corresponde aos anos vividos com incapacidade, ponderada, em que o ponderador (peso de invalidez) depende da gravidade da doença numa escala de zero (saúde) a um (morte).

Segundo MURRAY 2012, a DALY, preconizada pela OMS e pelo Banco Mundial, foi aplicada no primeiro estudo *Global Burden Disease* (GBD) 1990, ou carga global da doença e no Relatório de Desenvolvimento Mundial de 1993, que teve grande impacto na política de saúde, na medida em que evidenciou a carga oculta e negligenciada de algumas áreas da saúde, principalmente referente a TB.

O objetivo do projeto GBD é obter medidas comparáveis e abrangentes de saúde da população entre os países (diagnóstico e monitorização de tendências) e contribuir para decisões estratégicas a nível mundial (OMS, ONU), regional e nacional. Um dos objetivos específicos foi usar uma métrica que pudesse ser utilizada para avaliar o custo-efetividade das intervenções, em termos do custo por unidade da carga de doença evitada. No entanto, o constructo do estudo GBD é a perda de saúde, não o rendimento, nem a perda de produtividade. Os aspetos financeiros, da despesa com a saúde e a relação com os resultados (ganhos em saúde) não têm sido objeto do estudo GBD, mas, como os sistemas de saúde são avaliados em termos de acesso, qualidade e proteção financeira, é provável que no futuro venham a integrar as medidas de carga da doença.

Com a mesma abordagem do GBD 1990, maior âmbito, um consórcio de muitos colaboradores, refinamentos metodológicos e atualização de dados (doenças, fatores de risco, regiões, países), foi implementado o GBD 2010 *study*. Os dados do GBD 2010 foram úteis para aumentar o conhecimento do perfil de saúde a nível global, regional e nacional e, nessa medida, uma ferramenta importante para pensar de um modo abrangente, inovador no domínio da saúde global da população. Com avanços na metodologia que permitem medições mais robustas as atualizações das estimativas da carga das doenças no mundo como a mortalidade global, DALY, YLD e fatores de risco,

constituem um recurso importante dos sistemas de informação. Neste sentido, são uma base essencial para quantificar o progresso na saúde global, importante também para estimativa de incorporação de novas tecnologias para a tomada de decisão. Ao nível de cada país, permite medir sucessos, identificar lacunas, definir novas prioridades e ajudar decisores políticos, profissionais e outros parceiros a melhorar a saúde da população (GBD 2013 e 2015).

A investigação da carga da doença tem sido pouco desenvolvida em todo o mundo, mas alguns estudos têm contribuído para enriquecer a base de evidências e melhorar a tomada de decisão. Em destaque, a carga da doença atribuível à TB e a TB-MDR, revela novas necessidades e expectativas para a resolução de problemas em saúde (NA GUO, 2008; KITTIKRAISAK, 2012; FERRER, 2013)

SEÇÃO II

1. Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que pode ser entendido como uma forma abrangente de pesquisar as consequências técnicas no âmbito clínico, econômico e social, de curto e longo prazos, da utilização das tecnologias em saúde, bem como de seus efeitos diretos e indiretos, tanto desejáveis quanto indesejáveis. A ATS é delineada como técnica analítica formal para comparar diferentes alternativas dentro das tecnologias em saúde oferecidas, abalizando os custos e as influências resultantes para a saúde. A proposta metodológica está baseada nas recomendações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde/REBRATS (MS/DCT, 2009).

São objetivos da ATS, assegurar que as tecnologias sejam seguras e evitem danos; garantir que sejam eficazes e que tragam benefícios; garantir que sejam usadas de forma adequada (MS DCT, 2012).

A proposta foi de um estudo de custo-utilidade, a partir de uma modelagem dinâmica, no formato de cadeia de Markov, para analisar os custos e as consequências de esquemas para o tratamento da TB-MDR, em 2 diferentes cenários. O caso-base foi composto pelo cenário de referência utilizado no Brasil como esquema padrão de tratamento de pacientes com TB-MDR, com duração de 18 a 20 meses/ciclos de tratamento, e um cenário alternativo, com duração de 9 a 12 meses/ciclos de tratamento.

No cenário de referência, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde, considerou-se a possibilidade de utilização de uma geração posterior de fluoroquinolona e uma segunda linha injetável entre pelo menos cinco medicamentos antituberculosos considerados eficazes com base em testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA), ou, pelo menos, quatro consideradas eficazes mais a pirazinamida. Pode-se considerar ainda o uso da bedaquilina, linezolida, carbapenêmicos e delamanid como medicações eficazes, se disponíveis no serviços.

No cenário alternativo considerou-se o regimes mais curtos como com duração prevista de 9 a 12 meses, incluindo 4 a 6 meses de canamicina, moxifloxacina, protionamida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, e isoniazida em altas doses,

seguido por 5 a 8 meses de moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida, etambutol e, opcionalmente, etionamida.

Foram consideradas também no modelo, as seguintes substituições possíveis de medicações dentro da classe, mesmo considerando que algumas delas ainda não estão disponíveis no Brasil para uso no SUS, embora já possam existir evidências sobre a sua segurança e eficácia: gatifloxacina ou levofloxacina como opção a moxifloxacina; etionamida como opção a protionamida; amicacina ou capreomicina como opção a canamicina; e isoniazida na dose usual como opção a isoniazida em altas dose.

2. A Modelagem

Modelos são representações da realidade, e, no contexto da análise de custo-efetividade podem ser bastante úteis para informar decisões em saúde e alocação de recursos. São ferramentas analíticas que permitem, a partir de um caso-base (comparação de pelo menos dois cenários), comparar diferentes estratégias ou tecnologias em saúde, de forma a definir seus resultados e custos (MS DCT, 2012).

Na concepção dos modelos, a problemática do estudo apresenta como possibilidade o tratamento dos casos de TB-MDR utilizando esquemas encurtados com duração de 9 a 12 meses, em substituição ao esquema terapêutico proposto pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde e adotado no SUS, com duração de 18 a 20 meses, cujas drogas poderão ser alteradas de acordo com a disponibilidade em seus respectivos grupos.

As análises de custo-utilidade são ideais para identificar a tecnologia ou intervenção que pode produzir o máximo de efetividade para um dado custo ou, vice-versa, como se obter um dado objetivo ao menor custo (MS DCT, 2009).

A análise foi realizada na perspectiva do SUS. O horizonte temporal foi da expectativa de vida e os ciclos Markovianos, com duração de 1 mês. O método utilizado para a estimativa de custos foi baseado na abordagem de macro custeio. Os *pay-offs* foram os custos monetários e o QALY.

O limiar de disposição de pagar foi de 1 PIB *per capita*, tendo como referência os dados do IBGE relativos ao PIB brasileiro de 2017. Todos os custos foram estimados em moeda local, portanto, real. Os custos e a utilidade foram descontados no caso-base a uma taxa média anual de 4% (3-5%). De acordo com propostas metodológicas recentes

de limiares de custo-efetividade, o Brasil, não deveria considerar como custo-efetivas intervenções que ultrapassem o valor de 1 PIB per capita (Soarez, 2017).

Análises de sensibilidade determinística foram realizadas para avaliar a sensibilidade dos resultados do modelo, incluindo a análise do impacto dos pressupostos estruturais assumidos e os alternativos, sobre os resultados da simulação, considerando o horizonte temporal previamente definido, a partir de gráfico de Tornado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) e do Benefício Líquido Monetário (BML).

Análise de sensibilidade probabilística também foi realizada na forma de simulações de Monte Carlo, para estimar a incerteza paramétrica conjunta em torno dos custos incrementais, efetividade incremental e custo-efetividade incremental no caso-base.

Ainda em relação a análise de sensibilidade probabilística, foram admitidos que, para as variáveis de custo, as distribuições Gama e para as variáveis de efetividade, distribuições Beta. O α (alfa) e o β (beta) das distribuições Beta e o α e o λ (lambda) das distribuições Gama, foram estimados a partir das médias e dos desvios padrões das variáveis utilizadas nas análises. O Software *TreeAge Pro HealthCare 2020*[®] foi utilizado para a construção do modelo da Cadeia de Markov e para a análise de custo-utilidade.

3. Estimando Probabilidade e as Medidas de Utilidade

Para a condução desta análise econômica foi realizada uma revisão sistematizada com a seguinte pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]): Para pacientes com tuberculose multidroga resistente a utilização de esquemas encurtados de tratamento é mais eficaz e efetivo do que o tratamento padrão utilizado no SUS? A tabela 1 demonstra a pergunta PICO de forma estruturada.

População	Pacientes adultos com TB-MDR pulmonar e extrapulmonar, de ambos os sexos, exceto mulheres grávidas e lactantes, a partir de 10 anos de idade e sem limite superior, com ou sem imunodeficiência ou comorbidades associadas, na qual o exame bacteriológico detecta resistência " <i>in vitro</i> " à, pelo menos, Rifampicina, Isoniazida e a mais uma ou mais das medicações componentes dos esquemas com Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida ou com esquemas contendo Estreptomicina, Etambutol, Pirazinamida e Etionamida.
Intervenção	Uso de esquemas encurtados com duração de 09 a 12 ciclos de tratamento.
Comparador	Uso do esquema padrão com duração de 18 a 20 ciclos de tratamento.
Desfecho	Taxa de cura, de recidiva, de falha, de perda do seguimento, de mortalidade e a utilidade da doença.

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pela a pesquisadora.

Fonte: A Autora, 2020.

4. Estratégia de Busca

Com base na pergunta PICO, estruturada na tabela 1, foi realizada uma busca em agosto de 2020. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, BVS e Google Scholar. As estratégias de busca utilizadas estão descritas no quadro 2.

Base/Portal	Estratégia de Busca
Medline PUBMED	Pulmonary tuberculosis and "multidrug-resistant" or MDR-tb and shortened treatment AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter] OR spanish[Filter]))
EMBASE	'(multidrug resistant tuberculosis' OR 'mdr tb') AND pulmonary AND therapy AND ('amikacin'/dd OR 'aminoglycoside'/dd OR 'aminoglycoside antibiotic agent'/dd OR 'aminosalicylic acid'/dd OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/dd OR 'antibiotic agent'/dd OR 'azithromycin'/dd OR 'bedaquiline'/dd OR 'capreomycin'/dd OR 'ciprofloxacin'/dd OR 'clarithromycin'/dd OR 'clavulanic acid'/dd OR 'clofazimine'/dd OR 'cycloserine'/dd OR 'delamanid'/dd OR 'ethambutol'/dd OR 'ethionamide'/dd OR 'gatifloxacin'/dd OR 'imipenem'/dd OR 'isoniazid'/dd OR 'isoniazid plus rifampicin'/dd OR 'kanamycin'/dd OR 'levofloxacin'/dd OR 'linezolid'/dd OR 'macrolide'/dd OR 'meropenem'/dd OR 'moxifloxacin'/dd OR 'ofloxacin'/dd OR 'pretomanid'/dd OR 'protionamide'/dd OR 'pyrazinamide'/dd OR 'pyridoxine'/dd OR 'quinoline derived antiinfective agent'/dd OR 'quinolone derivative'/dd OR 'rifabutin'/dd OR 'rifampicin'/dd OR 'rifapentine'/dd OR 'streptomycin'/dd OR 'terizidone'/dd OR 'thioacetazone'/dd) AND 'multidrug resistant tuberculosis'/dm AND ('clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) AND ('drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug therapy'/lnk) AND 'article'/it AND [adult]/lim AND 'lung tuberculosis'/dm
COCHRANE	#1 - "pulmonary tuberculosis" #2- "multidrug-resistant" or "MDR-tb" #3- treatment #4- #1 and #2 and #3
BVS Brasil	"esquema de tratamento" AND tuberculose AND resistente
Google Scholar	"esquema de tratamento" AND encurtado AND "tuberculose pulmonar" AND multirresistente

Quadro 2. Plataformas de busca

5. Critério de Inclusão

Foram incluídos estudos do tipos *Clinical Study*, *Clinical Trial*, *Comparative Study*, *Controlled Clinical Trial*, *Evaluation Studies*, *Meta-Analysis*, *Multicenter Study*, *Observational Study*, *Pragmatic Clinical Trial*, *Randomized Controlled Trial*, *Systematic Review*, guias nacionais e internacionais, relatórios de agências brasileiras e outras agências de ATS, filtrados para textos completos, publicados nos últimos 10 anos, envolvendo participantes humanos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 10 anos, nos idiomas inglês, espanhol e português.

6. Critérios de Exclusão

Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos transversais, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), estudos farmacocinéticos, teses e dissertações.

7. Coleta e Análise dos Dados

Os estudos recuperados foram organizados em uma única base, para exclusão das duplicatas no Rayyan QCRI[®], que é um aplicativo gratuito Web desenvolvido para realização de revisões sistemáticas, que auxilia nas etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Todas as fases da revisão sistematizada foram realizadas por um único revisor.

Os desfechos foram descritos a partir de síntese qualitativa, tendo em vista a diversidade metodológica dos estudos incluídos, impossibilitando a combinação das estimativas por meta-análise, sendo, portanto, mais recomendado a síntese descritiva.

8. Resultados da Revisão Sistemática

Foram recuperadas 417 publicações, após a remoção de 61 duplicatas, permaneceram 356 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 22 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma apresentado na figura 5.

Foram incluídos oito estudos (03 meta-análises de dados individuais de pacientes, 01 relatório de agência de ATS, 01 modelo de Markov, 01 estudo transversal e 02 estudos ecológicos de tendência temporal).

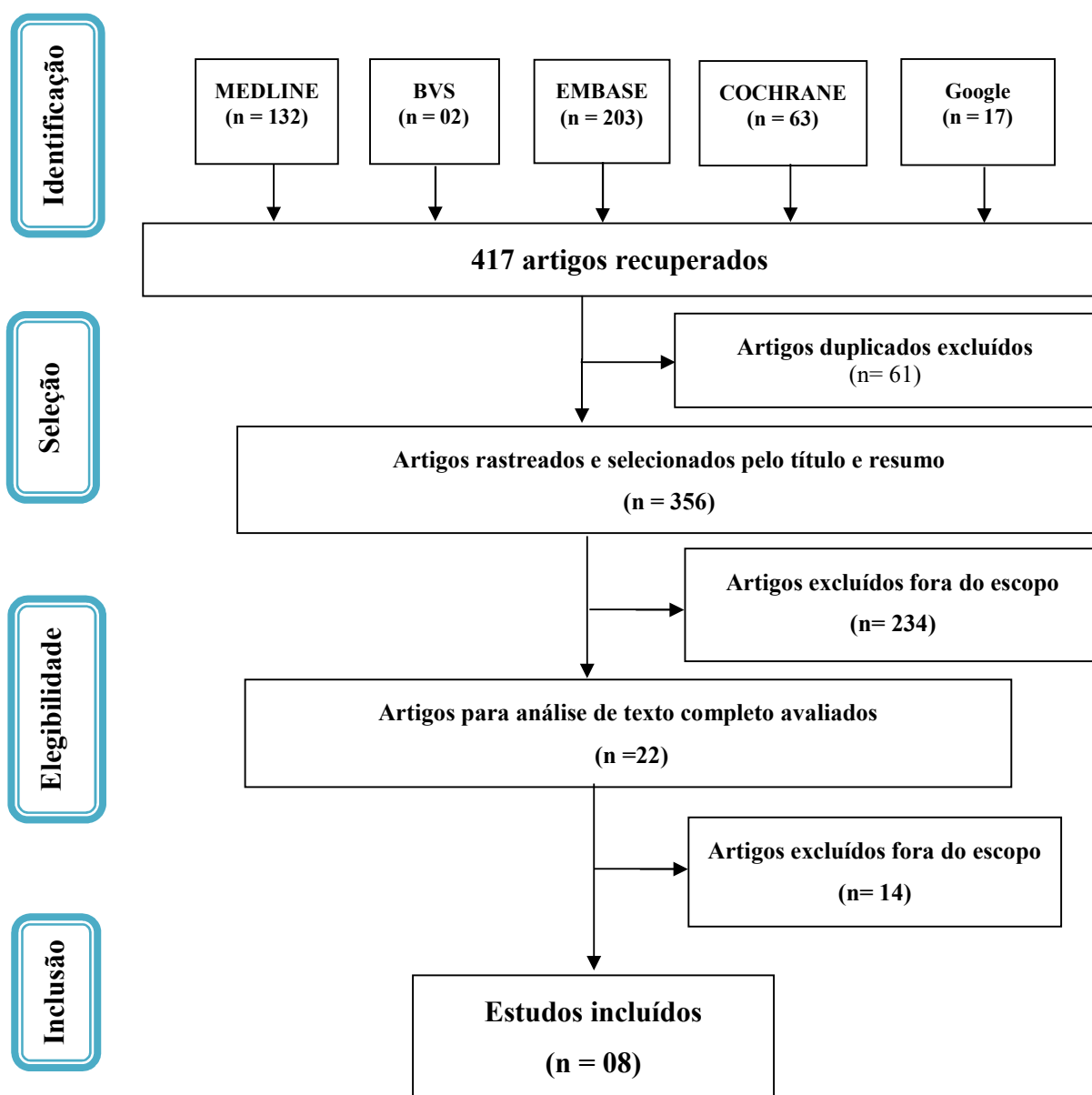


Figura 5 - Fluxograma da seleção dos artigos (*Prisma Flow*)

As principais informações extraídas dos oito estudos incluídos na revisão estão descritas no quadro 3. As informações são relativas aos nomes dos autores, país da publicação, objetivos dos estudos, métodos, conclusões.

Autores	Objetivo	Método	Conclusão
Melo 2020	Analisar a tendência temporal das taxas de incidência da tuberculose nos estados e regiões brasileiras para identificar padrões e desigualdades.	Ecológico de tendência temporal	Os resultados deste estudo mostraram um declínio na incidência da tuberculose no Brasil. Entretanto, foram observadas diferenças regionais e intrarregionais.
Cortez 2020	Identificar os determinantes da tuberculose nas diversas regiões do Brasil e avaliar as tendências dessas variáveis ao longo dos dez anos anteriores ao término do prazo definido para os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) das Nações Unidas.	Análítico ecológico	A situação da tuberculose difere entre as cinco regiões do Brasil. Essas diferenças podem dificultar o controle da doença no país e podem explicar o fato de o Brasil não ter atingido o ODM de mortalidade por tuberculose.
Ahmad 2018	Estimar a associação do sucesso do tratamento e da morte com o uso de drogas individuais, e o número e duração ideais do tratamento com essas drogas em pacientes com tuberculose multirresistente.	Mata-análise de dados individuais de pacientes provenientes de estudos observacionais	Embora as inferências sejam limitadas pela natureza observacional desses dados, os resultados do tratamento foram significativamente melhores com o uso de linezolida, fluoroquinolonas de última geração, bedaquilina, clofazimina e carbapenêmicos para o tratamento da tuberculose multirresistente.
Abidi 2019	Comparar a eficácia de dois regimes recomendados pela OMS para o tratamento da TB-RR, TB-MDR): um regime padronizado de 9-12 meses (regime mais curto"), e regimes individualizados de ≥ 18 meses ("regimes mais longos").	Mata-análise de dados individuais de pacientes provenientes de estudos observacionais	O sucesso foi maior com o regime mais curto (proporções combinadas: 80,0% vs. 75,3%), devido à menor perda de acompanhamento com os primeiros (aRD, -0,15 95%CI:-0,17 a -0,12). A diferença de risco para falha ou recaída foi ligeiramente maior com o regime mais curto em geral (0,02, 95%CI:0 a 0,05).
Khan 2017	Avaliamos a eficácia e segurança de regimes padronizados e mais curtos de tuberculose multirresistente (TB-MDR).	Mata-análise de dados individuais de pacientes provenientes de estudos observacionais	Regimes mais curtos foram eficazes no tratamento da TB-MDR. Há incerteza em torno da generalização da alta taxa de sucesso do tratamento para populações menos selecionadas, para ambientes programáticos e na ausência de testes de suscetibilidade a drogas de componentes-chave.
Zuur 2018	Comparar a estratégia de tratamento em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) em um país de baixa renda com alta prevalência TB-MDR (Belarus) e Holanda.	Modelo Markov compreendendo 14 estados de saúde.	A estratégia utilizada na Holanda demonstrou ser econômica para a Bielorrússia, mas não para a Holanda.
CONITEC 2020	Avaliar a eficácia e a segurança Bdq associada ao tratamento padrão para pacientes adultos com TB-RR, TB-MDR ou TB-XDR comparado ao tratamento padrão utilizado pelo SUS.	Parecer Técnico Científico	Os tratamentos com Bdq foram dominados na avaliação de custo-efetividade, para o desfecho cura. Os tratamentos do SUS dominaram todos com Bdq, mais caros e menos efetivos que os tratamentos do SUS para obter a cura.
Porto 2017	Descrever os casos de internações por tuberculose pulmonar na Bahia no período de 2010 a 2014, quanto às características sociodemográficas e os custos da hospitalização.	Transversal	Foram registrados no SIH/SUS, 5.488 internação na Bahia, correspondendo a 0,16% dos casos de internação geral nesse período. A letalidade hospitalar foi maior entre as mulheres e na faixa etária de idosos.

Quadro 3 - Sumário dos dados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Fonte. A Autora a partir da revisão sistemática, 2020.

9. Síntese Qualitativa

Melo et al, 2020 observaram um declínio nas taxas de incidência da TB no Brasil. Entretanto, constataram uma incidência com diferenças intrarregionais, que segundo os autores, pode ser explorada na análise epidemiológica e contextos de qualidade e acesso aos serviços de saúde em cada estado.

Os autores relataram um total de 69.661 casos de TB registrados em 2017 no Brasil, com a menor incidência na série histórica (55,2/100.000 habitantes). Dentre as taxas de incidência nas regiões brasileiras, região norte apresentou a taxa mais alta (69,2 por 100.000 habitantes) e a região central, a mais baixa (32,1 por 100.000 habitantes).

Cortez et al, 2020, em um estudo analítico ecológico utilizando oito bancos de dados públicos nacionais para investigar os 716.971 casos novos de tuberculose notificados entre 2006 e 2015, observou ligeiras reduções na prevalência, incidência e mortalidade associadas à tuberculose. Ressaltaram os autores que o Brasil não atingiu o Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) de mortalidade por tuberculose, observando-se discreta melhora apenas naqueles relacionados a tratamento e abandono de tratamento.

Em termos da magnitude da tuberculose, os autores destacaram diferenças regionais substanciais, com taxa de incidência maior na região Norte, que também apresentou a segunda menor média do índice de desenvolvimento humano, a menor cobertura de atenção primária à saúde (APS) e o menor número de hospitalizações por tuberculose.

A região Nordeste apresentou a maior cobertura de APS, o maior número de hospitalizações por condições sensíveis à atenção primária e a maior taxa de mortalidade por tuberculose. A região Sul foi a região que apresentou as menores reduções nos indicadores epidemiológicos, juntamente com os maiores aumentos na frequência de abandono de tratamento e de retratamento, enquanto a região Centro-Oeste apresentou a menor magnitude geral de tuberculose e melhores indicadores de monitoramento.

Em uma meta-análise de dados individuais de pacientes, Ahmad et al, 2018, em pesquisas no MEDLINE, Embase e a Biblioteca Cochrane, identificaram estudos observacionais e experimentais potencialmente elegíveis publicados entre 1 de janeiro de 2009 e 30 de abril de 2016 e usando modelos de propensão de efeitos logísticos mistos generalizados, ou regressão linear, estimaram os índices de probabilidade ajustados e as diferenças de risco ajustadas para o sucesso ou morte durante o tratamento

da TB-MDR, considerando algumas medicações atualmente usadas, bem como o número de drogas usadas e duração tratamento.

Dos 12 030 pacientes de 25 países em 50 estudos, 7346 (61%) tiveram sucesso no tratamento, 1017 (8%) fracassaram ou recidivaram, e 1729 (14%) morreram. Em comparação com o fracasso ou recaída, o sucesso do tratamento foi positivamente associado ao uso de linezolida (diferença de risco ajustada 0-15, 95% IC 0,11 a 0,18), levofloxacina (0,15, 0,13 a 0,18), carbapenêmicos (0,14, 0,06 a 0,21), moxifloxacina (0,11, 0,08 a 0,14), bedaquilina (0,10, 0,05 a 0,14), e clofazimina (0,06, 0,01 a 0,10).

Os autores observaram uma associação significativa entre redução da mortalidade e uso de linezolida (-0,20, -0,23 a -0,16), levofloxacina (-0,06, -0,09 a -0,04), moxifloxacina (-0,07, -0,10 a -0,04), ou bedaquilina (-0,14, -0,19 a -0,10). Em comparação com regimes sem nenhuma droga injetável, a amicacina proporcionou benefícios modestos, mas a canamicina e a capreomicina foram associadas com resultados piores. Os medicamentos restantes foram associados com ligeiras ou nenhuma melhorias nos resultados.

Os autores sugeriram que o número ideal de medicamentos eficazes pareciam ser cinco na fase inicial, e quatro na fase de manutenção. Nessas análises ajustadas, a heterogeneidade, baseada em um método I^2 simulado, foi alta para aproximadamente metade das estimativas para medicamentos específicos, embora relativamente baixo para o número de medicamentos e análises de duração.

A conclusão do estudo é que os resultados do tratamento foram significativamente melhores com o uso de linezolida, fluoroquinolonas de última geração, bedaquilina, clofazimina, e carbapenêmicos para o tratamento da TB-MDR. Estas descobertas enfatizam a necessidade de ensaios para determinar a combinação ideal e a duração desses medicamentos para o tratamento dessa condição.

Abidi et al, 2019 compararam a eficácia de dois regimes recomendados pela OMS para o tratamento da TB-MDR e da TB-RR: um regime padronizado de 9-12 meses, e regimes individualizados de ≥ 18 meses.

Para o estudo, os autores coletaram dados individuais de pacientes a partir de estudos observacionais identificados através de revisões sistemáticas e uma chamada pública de dados. Foram incluídos pacientes que satisfaziam os critérios de elegibilidade da OMS para o regime mais curto, não previamente tratados com medicamentos de segunda linha e com fluoroquinolona e agentes injetáveis de segunda linha susceptíveis

para TB-RR e TB-MDR. Foram analisados os seguintes desfechos: falha ou recaída, morte dentro de 12 meses de início do tratamento, e perda para acompanhamento.

A meta-análise incluiu dados de 2625/3378 (77,7%) indivíduos extraídos de 9 estudos de regimes mais curtos, e 2717/13104 (20,7%) de 53 estudos de regimes mais longos. O sucesso do tratamento foi maior com o regime mais curto do que com regimes mais longos (proporções combinadas: 80,0% vs. 75,3%), devido à menor perda de acompanhamento com os primeiros (aRD¹, -0,15 95%CI:-0,17 a -0,12).

A diferença de risco para falha ou recaída foi ligeiramente maior com o regime mais curto em geral (0,02, 95% IC:0 a 0,05), e maior em magnitude com resistência de base a pirazinamida (0,12, 95% IC :0,07 a 0,16), protionamida/etionamida (0,07, 95% IC:-0,01 a 0,16), ou etambutol (0,09, 95% IC:0,04 a 0,13).

Em pacientes que atendem aos critérios da OMS para seu uso, o regime padronizado mais curto foi associado a menos perdas para acompanhamento durante o tratamento, em comparação com regimes individualizados mais longos, e com mais falhas/recidivas na presença de resistência aos medicamentos.

Em 2017, Khan et al avaliaram a eficácia e segurança de regimes de tratamentos padronizados mais longos e mais curtos para pacientes com TB-MDR através do agrupamento de dados oriundos de estudos observacionais.

Os estudos publicados foram identificados a partir de bancos de dados médicos e os estudos não publicados foram identificados a partir de consulta a especialistas, autores dos estudos. Uma meta-análise de dados agregados estimou as proporções combinadas de resultados de tratamentos e Dados Individuais de Pacientes (IPD) e uma meta-regressão foi realizada para identificar fatores de risco para tratamento mal sucedido em pacientes tratados com regimes MDR-TB de 9 a 12 meses compostos por uma segunda linha de injetável, gatifloxacina/moxifloxacina, protionamida, clofazimina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

Os autores incluíram cinco estudos nos quais 796 de 1279 (62,2%) indivíduos com TB-MDR confirmado (98,4%) ou TB-RR (1,6%), e não expostos anteriormente a medicamentos de segunda linha, que foram considerados elegíveis para regimes mais curtos. Foram registrados como sucesso de tratamento, 669 dos 796 participantes (83,0%, 95% IC 71,9-90,3%).

¹ diferenças de risco ajustadas

A meta-regressão IPD (três estudos, n=497), demonstrou que a falha/recidiva foi associada à resistência à fluoroquinolona (OR bruto 46, 95% IC 8-273), resistência à pirazinamida (OR 8, 95% IC 2-38) e nenhuma conversão de cultura no mês 2 de tratamento (OR 7, 95% CI 3-202). Dois participantes adquiriram TB-XDR. Quatro estudos relataram eventos adversos em 55 dos 304 (18,1%) participantes.

Regimes mais curtos foram eficazes no tratamento da TB-MDR; entretanto, há incerteza em torno da generalizabilidade da alta taxa de sucesso do tratamento para populações menos selecionadas, para ambientes programáticos e na ausência de testes de suscetibilidade a drogas de componentes-chave dos esquemas de tratamento.

Zuur, 2018, em uma análise econômica avaliou o impacto de uma estratégia para o tratamento de pacientes com tuberculose na Holanda, sobre anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e os custos, comparando a utilização desta mesma estratégia em um país de renda mais baixa e com alta prevalência de pacientes com TB-MDR.

Os autores utilizaram um modelo de Markov compreendendo 14 estados de saúde para simular resultados e custos de tratamento, considerando um horizonte temporal de 5 anos e uma coorte hipotética de 10.000 pacientes. Foram realizadas análises de sensibilidade unidirecional, probabilística e uma análise de cenário.

Os resultados do modelo sugeriram que a estratégia holandesa pode ser econômica para um país de baixa renda e com altas taxas de TB-MDR, mas não para a Holanda. Em um cenário de disposição de pagar de 50.000 euros por QALY, a probabilidade da estratégia ser custo-efetiva foi de 50% para a Holanda e 57% para o país de menor renda e com altas taxas de TB-MDR.

Em agosto de 2020, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou o Relatório de avaliação da Bedaquilina (Sirturo®) para o tratamento da TB-RR, TB-MDR e TB-XDR.

O Relatório foi norteado pela seguinte pergunta de pesquisa: A Bdq associada ao tratamento padrão para pacientes adultos com TB-RR, TB-MDR ou TB-XDR, é mais eficaz, efetiva e segura comparada as medicações padrão utilizadas pelo SUS (levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, rifampicina e paraminossalicílico) ou placebo?

Para síntese de evidências científicas, foi realizada uma revisão sistematizada que recuperou nove estudos (uma revisão sistemática [RS] com meta-análise em rede

[network meta-analysis - NMA], um ensaio clínico randomizado [ECR] com dois relatos e sete estudos de coorte [seis retrospectivas e uma prospectiva]).

Na avaliação econômica (AE), o Relatório apontou que os tratamentos com a Bdq comparado aos tratamentos do SUS mostraram-se dominados na avaliação de custo-efetividade, para o desfecho paciente curado. Assim, os tratamentos do SUS para TB-RR, TB-MDR e TB-XDR dominaram todos os tratamentos com Bdq, ou seja, todos os tratamentos com Bdq foram menos efetivos e mais caros que os tratamentos do SUS para obter a cura dos indivíduos com TB-RR, TB-MDR e TB-XDR.

O Relatório destaca, em relação as experiências internacionais, que as agências *National Institute for Clinical Excellence and Health*, *Scottish Medicines Consortium*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* ainda não avaliaram a Bdq, mas que a agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* ainda não tivesse avaliado, publicou uma revisão rápida que elenca nove revisões sistemáticas e quatro diretrizes que tratam sobre o tema.

Já as agências *All Wales Medicines Strategy Group* e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P recomendaram a Bdq para pacientes com TB-MDR. Destacaram ainda, que a agência *Pharmaceutical Management Agency* recomenda o uso da Bdq no tratamento de pacientes com TB-MDR e TB-XDR.

O Relatório conclui que embora haja resultados conflitantes nas evidências encontradas na revisão, o que pode sugerir alto risco de viés (Risk of Bias 2.0), o ensaio clínico randomizado incluído no estudo mostrou que a Bdq associada ao tratamento padrão é eficaz em comparação ao grupo de tratamento placebo associado ao tratamento padrão, porém com maior número de mortes e episódios de náusea em comparação ao grupo de tratamento sem a Bdq.

Com relação aos resultados da RS de qualidade moderada, esses não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as tecnologias avaliadas. Os resultados das meta-análises dos estudos de coorte foram considerados de baixa qualidade metodológica (*Newcastle-Ottawa Scale*). Os desfechos sucesso no tratamento, tratamento completo, cura, conversão da cultura do escarro e mortalidade não foram estatisticamente significantes no modelo de efeito randômico na meta-análise.

A AE demonstrou que os tratamentos com Bdq foram dominados em relação aos tratamentos disponibilizados no SUS sem Bdq, para o desfecho paciente tratado, sendo, portanto, mais custosos e menos efetivos. Mesmo assim, a recomendação preliminar da

CONITEC foi favorável à incorporação no SUS da bdq para pacientes com tuberculose TB-RR, TB-MDR e para TB-XDR-TB, condicionada ao monitoramento e apresentação dos dados de vida real, efetividade e segurança, da utilização da bdq pela população brasileira e conforme critérios estabelecidos em protocolo do Ministério da Saúde.

Por fim, Porto et al, 2017 descreveram os casos de internações por TB pulmonar na Bahia no período de 2010 a 2014, quanto às características sociodemográficas e os custos da hospitalização, através de um estudo epidemiológico descritivo e transversal realizado com base em dados de morbimortalidade hospitalar por TB pulmonar na Bahia, entre 2010 e 2014.

Os dados foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalar (SIH), disponibilizados e consolidados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Os autores reportaram que, entre os anos estudados foram registrados no SIH/SUS, 5.488 casos de internação por TB pulmonar na Bahia, correspondendo a 0,16% dos casos de internação geral nesse período.

A TB pulmonar é a principal causa de internação representando 90,6% (n=5.488) com maior prevalência de internações e óbitos na população masculina, faixa etária entre 30 e 59 anos e cor/raça ignorada. A letalidade hospitalar foi maior entre as mulheres e na faixa etária de idosos. O valor médio de internação passou de R\$ 1.871,98 em 2010 para R\$ 1.552,34 em 2014.

Concluíram os autores que o perfil de hospitalizações e mortes decorrentes da TB pulmonar na Bahia nos últimos cinco anos, segue um padrão durante o período estudado, atingindo homens e em idade produtiva, com elevado percentual de informações ignoradas para raça/cor e com valor médio de hospitalização decrescente.

10. Os pressupostos assumidos no modelo

O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde na perspectiva do SUS e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS).

A população alvo da Coorte de Markov, foi hipoteticamente formada por pacientes, de ambos os sexos, maiores de 10 anos de idade e sem limite superior, com teste de sensibilidade disponível detectando resistência isolada à Isoniazida, à Rifampicina ou a resistência combinada de Isoniazida e Rifampicina, ou mesmo, a quaisquer outras drogas de 1ª linha utilizadas no tratamento convencional.

No modelo, foram consideradas as seguintes variáveis: taxa de cura, taxa de mortalidade, taxa de falha ou recidiva e perda do seguimento. Os Anos de Vida Ganho Ajustados a Qualidade (QALY) foi considerado como medida de utilidade. As probabilidades de todas as variáveis assim como as medidas de utilidade foram extraídas de estudos recuperados em uma revisão sistemática.

O modelo foi criado para avaliar a custo-utilidade de estratégias do tratamento utilizando esquemas encurtados, de pessoas vivendo com TB-MDR, em comparação ao tratamento padrão no SUS, conforme já descrito na tabela do PICO (Tabela 1) e cujas características são apresentadas no quadro 4.

Na análise, não foram definidos *à priori* valores como limiar de disposição de pagar. Somente nas análises de sensibilidade determinística e probabilística diferentes limiares de disposição de pagar, foram explorados, mas todos abaixo de 1 PIB *per capita* e, portanto, não superior a R\$ 40.000,00.

Antecedentes e objetivos	A tuberculose é uma doença causada por algumas espécies de <i>Mycobacterium</i> . A mais importante, do ponto de vista de saúde pública é a <i>M. tuberculosis</i> . No Brasil, a incidência é superior a 34 casos por 100 mil habitantes. A TB pode ser classificada como pulmonar e extrapulmonar, sendo a primeira forma mais prevalente, sendo classificada conforme a resistência à medicamentos. Alguns pacientes, evoluem para uma multirresistência aos tratamentos disponíveis no SUS, que utiliza esquemas com no mínimo 18 meses de duração. As taxa de óbito, abandono e perda do seguimento, ainda são elevadas no Brasil. Conseqüentemente, é necessário avaliar a custo-utilidade de esquemas encurtados de tratamentos para indivíduos com TB-MDR.
População-Alvo	Indivíduos com idade igual ou superior a 10 anos, de ambos os sexos, com TB-MDR, com ou sem outras doenças associadas.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde – Nível Federal.
Comparadores	Esquemas encurtados com duração de 9 a 12 meses de tratamento, independentemente dos medicamentos utilizados estarem ou não incorporados ao SUS.
Horizonte temporal	Considerados os esquemas de tratamentos do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, foi adotado um horizonte de 18 a 20 meses com ciclo mensais.
Taxas de desconto	5 %
Medidas de efetividade	Cura, redução da perda do seguimento e de falhas ou recidivas
Estimativas de custo	Custos médicos diretos
Moeda	Real
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Quadro 4. Características do modelo de análise de Markov

Fonte: A autora, 2020.

11. Estimativas de custos

Em ambos os cenários, foram considerados apenas os custos médicos diretos por ciclo de tratamento, conforme descrito no quadro abaixo. Os custos relativos ao esquema encurtado consideraram os custos médios para o tratamento com duração de 12 meses e os custos relativos ao tratamento padrão, considerou os custos de 18 meses de tratamento, incluindo os custos com os medicamentos, consultas e exames (Quadro 5).

Todos os custos foram extraídos do Relatório da CONITEC N° 546 de Agosto/2020 sobre a Bedaquilina. Este Relatório considerou os custos relativos ao procedimentos para tratamento da tuberculose foram oriundos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS disponível no Software SIGTAP.

SUS - TB-MDR					
Ciclos	Custos	Ciclos	Custos	Ciclos	Custos
1	1101,04	7	635,34	13	636,6
2	1101,04	8	635,34	14	636,6
3	1100,99	9	642,22	15	635,34
4	1100,99	10	642,22	16	635,34
5	1107,87	11	635,34	17	642,22
6	1107,87	12	635,34	18	642,22

Quadro 5. Estimativas de custos das intervenções em reais.

Fonte:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf

O Relatório considerou os procedimentos para o diagnósticos recomendados pelo Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e os custos do tratamento diretamente observado (DOTS) foram considerados como as visitas dos agentes comunitários de saúde (piso salarial de R\$ 1.400,00). As variáveis de custo são apresentadas o quadro 6.

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	VALORES	MENOR	MAIOR
C_HOSP	Custo com internação hospitalar	2.604,1	502,73	4.705,47
CUST_CICLO_ESQ_ENCURTADO	Custo por ciclo de tratamento no esquema encurtado	868,61	635,34	1.101,87
CUST_CICLO_ESQ_PADRAO	Custo por ciclo de tratamento no esquema padrão	871,63	642,22	1.107,87

Quadro 6. variáveis de custo consideradas no modelo.

Fonte:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf

12. Apresentação do modelo econômico

O modelo foi composto por cinco estados de saúde, dos quais, além da morte, outros dois estados foram considerados como absorvedores: Cura e Perda do Seguimento, muito embora, no mundo real, saibamos da possibilidade dos pacientes com TB-MDR migrarem desses dois estados de saúde para os outros estados assumidos no modelo. Entretanto, a falta de parâmetros acerca das probabilidades destas transições, inviabilizaria o modelo, caso elas fossem consideradas.

A Cadeia de Markov foi constituída por 05 estados de saúde cujas transições do modelo são apresentadas na figura 6. Os indivíduos na Coorte simulada poderão transitar entre esses estados de saúde, considerando que os ciclos Markovianos são fixos e terão duração de 1 ano. Transições para o estado de morte são possíveis a partir de cada estado. A Figura 6 mostra a estrutura do Modelo.

As estimativas sobre a efetividade dos esquemas de tratamentos, no caso-base, as taxas de mortalidade, falha ou recidiva e perda de seguimento, foram baseadas na literatura e serão obtidos a partir da mesma revisão sistemática rápida.

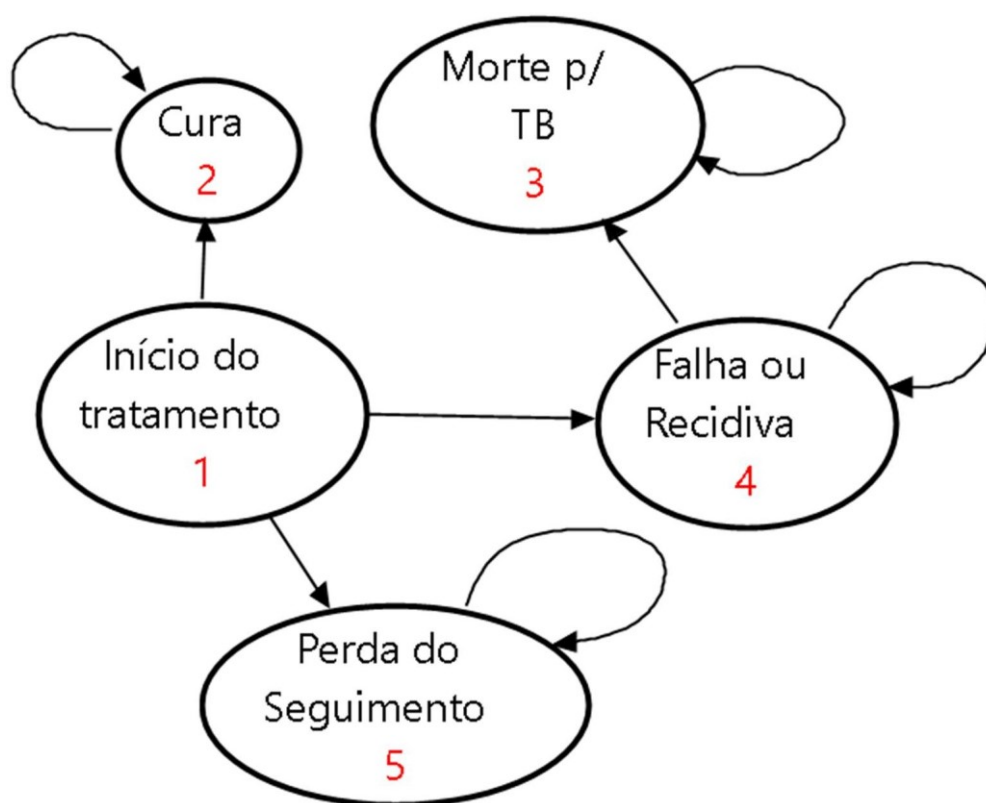


Figura 6. Representação dos estados da cadeia de Markov do modelo.

Fonte: A Autora, 2020

A figura 7 mostra a árvore de decisão a partir da qual se construiu o modelo de Markov. Os nós de chance do nó de decisão “ESQUEMA ENCURTADO” foram escondidos a fim de otimizar o tamanho da figura, mas são os mesmos existentes no nó de chance “ESQUEMA PADRÃO”.

Todos os pacientes considerados em uma coorte hipotética com as características já apresentadas na pergunta PICO que norteou a análise econômica, iniciam o tratamento para TB-MDR em nível ambulatorial. O tratamento pode resultar em sucesso ou insucesso em ambos os cenários do caso-base.

Caso haja sucesso no tratamento, o paciente segue para o estado de saúde cura e por lá permanece, tendo em vista que esse foi considerado no modelo como um estado absorvedor.

Caso ocorra insucesso no tratamento, o paciente poderá ser submetido a um novo tratamento (retratamento) que poderá acontecer em nível ambulatorial ou necessitar de internação hospitalar. Caso o tratamento exija internação hospitalar, o paciente poderá ter sucesso no tratamento e transicionar para o estado de cura. Não havendo a cura, o paciente poderá transicionar para os estados de morte ou de falha ou recidiva, também considerado no modelo, à exemplo da cura, como estados absorvedores.

Caso o retratamento ocorra em nível ambulatorial, o paciente também poderá ter sucesso no tratamento e transicionar para o estado de cura. O que muda nesse caso, é que, não havendo a cura, o paciente poderá transicionar para os estados de morte, falha ou recidiva e perda de seguimento.

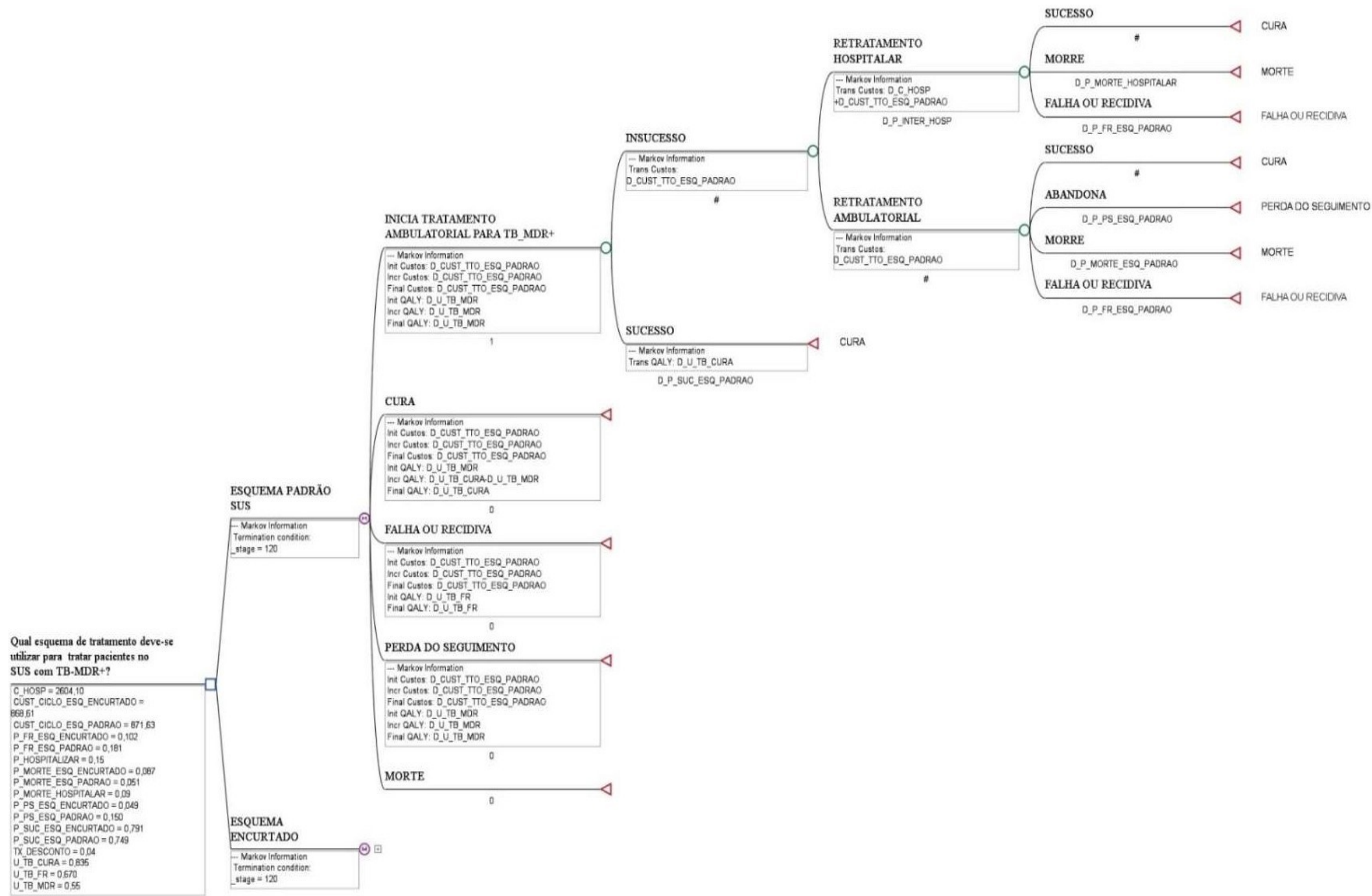


Figura 7. Árvore de decisão do Modelo de MarkovFonte: A Autora, 2020

Em relação aos custos dos tratamentos, cujas variáveis e valores estão descritos no quadro 5, o modelo considerou que, havendo a necessidade de retratamento, os custos em cada um dos cenários deveriam ser dobrados, ou seja, deveriam representar duas vezes os custos do tratamento inicial. A esses custos deveriam ser acrescentados os custos com a hospitalização, caso houvesse a necessidade de internação hospitalar.

Todos os custos apurados levaram em consideração o custo por ciclo de tratamento. Ou seja, os custos referem-se aos custos mensais por cada paciente. Portanto, para se obter o custo total do tratamento considerando apenas o número de ciclos, basta multiplicar o custo por ciclo pelo número de meses que durar o tratamento.

13. Probabilidades de transição e estimativas de efetividade.

As probabilidades de transição dos pacientes nos estados de saúde bem como as estimativas de efetividade e utilidade no caso-base, extraídos da revisão sistemática encontram-se descritas no quadro 7 como variáveis que foram assumidas no modelo.

Importante destacar que as estimativas de probabilidade de transição de alguns estados de saúde foram extrapoladas de estudos desenvolvidos fora do Brasil, como é o caso das variáveis falha ou recidiva no esquema encurtado, falha ou recidiva no esquema padrão, hospitalização por TB, morte no esquema encurtado ambulatorial, morte no esquema padrão ambulatorial, perda de seguimento no esquema encurtado, perda seguimento no esquema padrão, sucesso (cura) no esquema encurtado, sucesso (cura) no esquema padrão.

Por não ter sido encontrado na literatura a utilidade da doença para cada uma dos esquemas avaliados, foram considerados no modelo, para ambas as intervenções, as mesmas estimativas para as medidas de utilidade sucesso no pós-tratamento, falha ou recidiva e para a utilidade da doença no início do tratamento. Ambas as estimativas foram extrapoladas de estudos desenvolvidos fora do Brasil.

Nome	Descrição
C_HOSP	Custo com internação hospitalar
CUST_CICLO_ESQ_ENCURTADO	Custo por ciclo de tratamento no esquema encurtado
CUST_CICLO_ESQ_PADRAO	Custo por ciclo de tratamento no esquema padrão
P_FR_ESQ_ENCURTADO	Probabilidade de falha ou recidiva no esquema encurtado
P_FR_ESQ_PADRAO	Probabilidade de falha ou recidiva no esquema padrão
P_HOSPITALIZAR	Probabilidade de hospitalização por TB
P_MORTE_ESQ_ENCURTADO	Probabilidade de morte no esquema encurtado ambulatorial
P_MORTE_ESQ_PADRAO	Probabilidade de morte no esquema padrão ambulatorial
P_MORTE_HOSPITALAR	Probabilidade de morrer hospitalizado
P_PS_ESQ_ENCURTADO	Probabilidade de perda de seguimento no esquema encurtado
P_PS_ESQ_PADRAO	Probabilidade de perda seguimento no esquema padrão
P_SUC_ESQ_ENCURTADO	Probabilidade de sucesso no esquema encurtado
P_SUC_ESQ_PADRAO	Probabilidade de sucesso do esquema padrão
TX_DESCONTO	Taxa de desconto anual
U_TB_CURA	Utilidade da doença com sucesso no pós-tratamento
U_TB_FR	Utilidade da doença na falha ou recidiva do tratamento
U_TB_MDR	Utilidade da doença no início do tratamento

Quadro 7. Variáveis e estimativas de valores imputadas no modelo de Markov

Fonte: A Autora, 2020

Para a análise probabilística, as variáveis foram transformadas em distribuições, de acordo com o tipo de variável. Para as variáveis relativas as probabilidades e medidas de efetividade e de utilidade, foi considerada a distribuição Beta e para as variáveis de custo, a distribuição Gama.

Para que essas distribuições fossem possíveis, foram extraídos as médias e os desvios padrões relativos aos valores máximos e mínimos imputados para cada uma das variáveis e os seus respectivos alfa e lambda foram calculados pelo próprio software utilizado na análise.

As distribuições das variáveis, tipos e suas respectivas descrições são apresentadas no quadro 8.

Name	Description
D_C_HOSP	Distribuição dos custos da hospitalização
D_CUST_TTO_ESQ_ENCURTADO	Distribuição dos custos do tratamento encurtado
D_CUST_TTO_ESQ_PADRAO	Distribuição dos custos do tratamento padrão
D_P_SUC_ESQ_ENCURTADO	Distribuição da probabilidade de sucesso no esquema encurtado
D_P_SUC_ESQ_PADRAO	Distribuição da probabilidade de sucesso no esquema padrão
D_P_FR_ESQ_ENCURTADO	Distribuição da probabilidade de falha no esquema encurtado
D_P_FR_ESQ_PADRAO	Distribuição da probabilidade de falha no esquema padrão
D_P_PS_ESQ_ENCURTADO	Distribuição da probabilidade de perda de seguimento no esquema encurtado
D_P_PS_ESQ_PADRAO	Distribuição da probabilidade de perda do seguimento no esquema padrão
D_P_MORTE_ESQ_ENCURTADO	Distribuição da probabilidade de morte no esquema encurtado
D_P_MORTE_ESQ_PADRAO	Distribuição da probabilidade de morte no esquema padrão
D_U_TB_MDR	Distribuição da utilidade TB_MDR
D_U_TB_CURA	Distribuição da utilidade da cura no pós tratamento
D_U_TB_FR	Distribuição da utilidade do tratamento na falha ou recidiva
D_P_INTER_HOSP	Distribuição da probabilidade de internação hospitalar
D_P_MORTE_HOSPITALAR	Distribuição da probabilidade de morte hospitalar por tuberculose
D_TAXA_DESCONTO	Distribuição da taxa de desconto anual

Quadro 8. Distribuições das variáveis e respectivos tipos.

Fonte: A Autora, 2020

SEÇÃO III

1. RESULTADOS

A RCEI, adotando a perspectiva com desconto de 5%, do tratamento com esquema de tratamento do SUS comparado ao esquema encurtado foi de R\$ 11.178,01, com um custo incremental de R\$ 780,82 e uma efetividade incremental de 0,01 em relação ao esquema encurtado.

Com o esquema do SUS, a um custo de R\$ 81.639,12 é possível conseguir 28,6 QALY, o que representa um custo de R\$ 2.881,81 por QALY a cada ciclo de tratamento. O custo por QALY em cada ciclo no esquema encurtado foi de R\$ 2.864,53.

O custo para cada ano de vida ganho ajustado a qualidade (QALY) adicional por ciclo de tratamento é representado pela RCEI. Portanto, para cada QALY adicional que se pretende oferecer ao paciente, o custo com a estratégia do SUS será de R\$ 11.178,01

Assim, o tratamento do SUS para TB-MDR dominou o esquema encurtado, mas não de forma absoluta, visto que o esquema encurtado se mostrou com menor custo.

Pela análise do quadro 9, observa-se que o esquema de tratamento do SUS, embora mais custoso, se mostrou um pouco mais efetivo.

ESTRATÉGIA	CUSTO	CUSTO INCREMENTAL	EFETIVIDADE QALY	EFETIVIDADE INCREMENTAL	RCEI
ESQUEMA ENCURTADO	R\$ 81.639,12	R\$ 0,00	28,5	0,00	R\$ 0,00
ESQUEMA PADRÃO	R\$ 82.419,95	R\$ 780,82	28,6	0,01	R\$ 11.178,01

Quadro 9. Ranking de Custo-Efetividade comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS

Fonte:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf

O gráfico de custo-efetividade (figura 8) mostra que as alternativas estão dispostas no plano de custo-efetividade, unidas por uma linha que representa o limiar de disposição de pagar, sugerindo, portanto, que, dependendo da disposição de pagar, qualquer um das duas alternativas poderá ser custo efetiva, isso porque, embora o esquema de tratamento do SUS possa ser mais efetivo, ele também é de maior custo, enquanto que o esquema padrão, embora de menor custo, tenha menor efetividade.

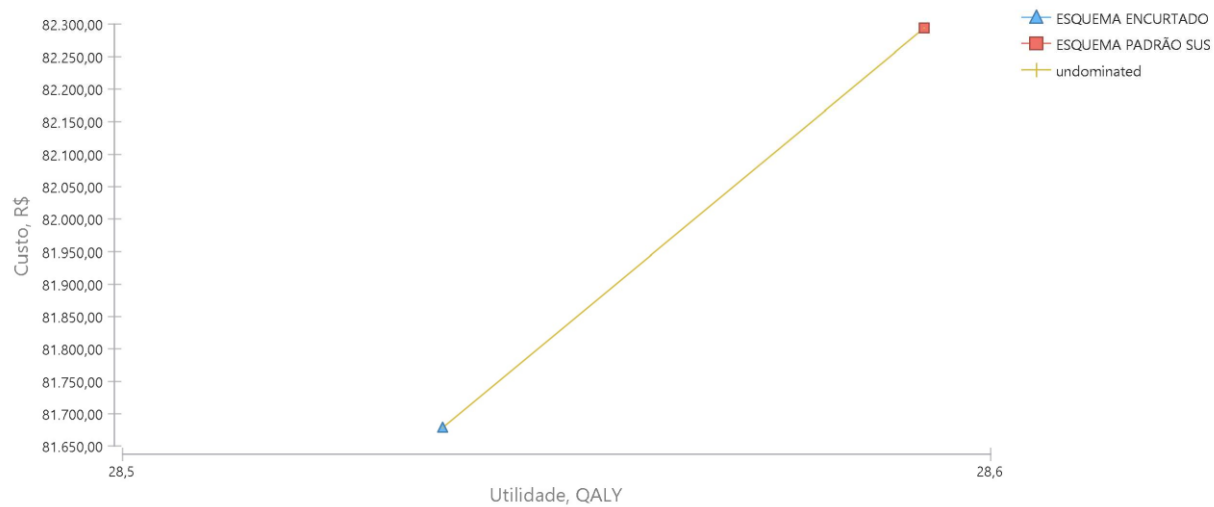


Figura 8. Resultado da análise de custo-utilidade comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS

Fonte: A Autora, 2020

1.1 Análise de sensibilidade do modelo

A análise de sensibilidade deve ser feita em todas as avaliações econômicas e sobretudo nos estudos de custo-efetividade, quando é possível então tratar as incertezas paramétricas e incertezas de segunda ordem normalmente presentes no modelo (NITA, 2010).

Para a análise de sensibilidade do modelo, consideramos todas as variáveis contempladas no modelo econômico, quer seja a respeito de custos ou de desfechos, entendidas como efetividade, com o objetivo de comprovar o grau de estabilidade ou robustez dos resultados e até que ponto o resultado da RCEI é mantido, quando valores das variáveis principais são modificados dentro de limites plausíveis estabelecidos no estudo, como valores esperados.

Nesta análise econômica, foram realizadas análises determinísticas univariadas e análises determinísticas, como previsto na metodologia. Para a análise determinística univariada foi utilizado o gráfico de Tornado tanto para avaliar o impacto das variáveis sobre a RCEI como também para avaliar os impactos sobre o Benefício Líquido Monetário (BLM).

A análise de sensibilidade probabilística é uma técnica mais elaborada que permitiu analisar todas as variáveis simultaneamente, indicando a probabilidade de o resultado ser custo-efetivo, possibilitando ao pesquisador a decisão definir se os resultados foram custo efetivos ou não para um das alternativas do caso-base.

Sendo assim, conforme demonstrado no Gráfico de Tornado, figura 9, a variável com maior impacto sobre os resultados do caso-base foi a utilidade da doença no início do tratamento (0,71 a 0,39). O gráfico de Tornado é um tipo de análise de sensibilidade determinística que permite identificar no modelo, a variável que mais impacta no resultado da análise.

Considerando as variações possíveis, o modelo apresentou uma amplitude alta da RCEI de R\$ 6.000,00 a mais de R\$ 28.000,00 considerando o valor esperado do RCEI que foi de R\$ 11.087,07, mas ainda dentro do limiar de disposição de pagar que foi de 1 PIB per capita para essa análise de sensibilidade.

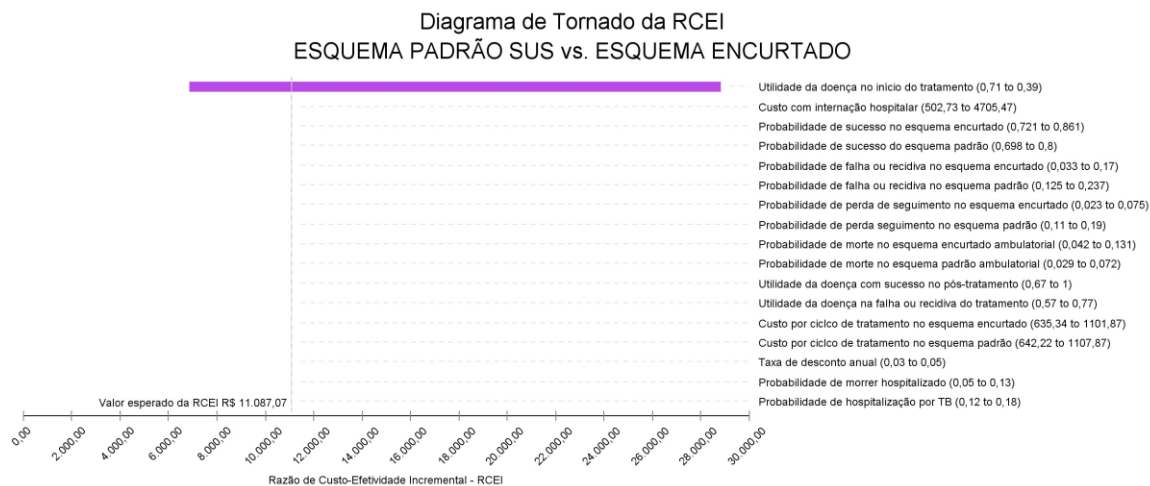


Figura 9. Diagrama de Tornado da Razão de Custo-Efetividade Incremental comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Fonte: A Autora, 2020

A variável utilidade da doença no início do tratamento (0,71 a 0,39) também impactou o resultado do caso-base, considerando o limiar de disposição de pagar de 1 PIB per capita e o Benefício Líquido Monetário (BLM). Conforme demonstrado no Gráfico de Tornado, figura 10. Considerando as variações possíveis, o modelo apresentou uma discreta amplitude do BLM de pouco mais de R\$ 826.000,00 a pouco mais de R\$ 828.800,00, considerando o valor esperado que foi de R\$ 827.886,18, mas nada que fosse capaz de mudar o resultado da análise.

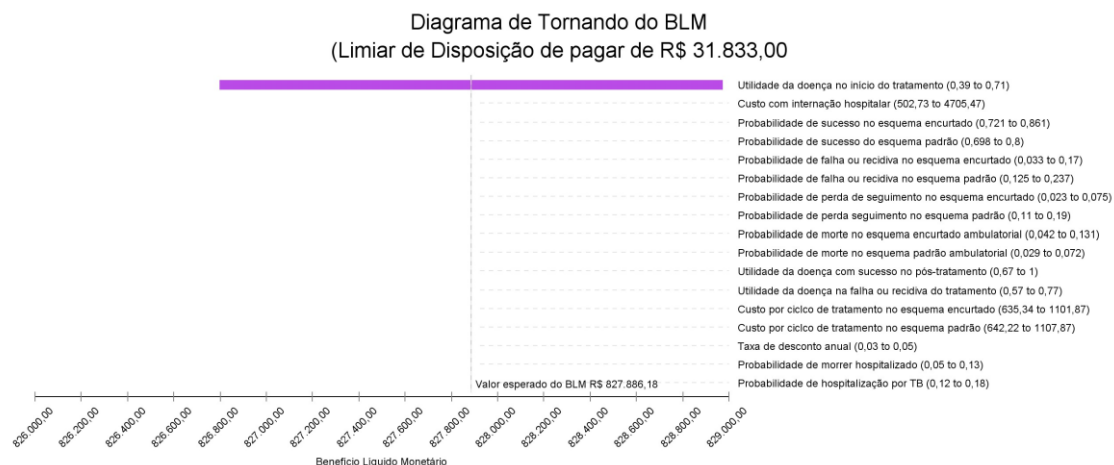


Figura 10. Diagrama de Tornando do Benefício Líquido Monetário (BML) comparando o esquema de tratamento padrão versus esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS. A referência de disposição de pagar foi de 1 PIB per capita

Fonte:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf

Com relação a análise de sensibilidade probabilística, após conduzidas 10.000 simulações pelo método de Monte Carlo, apenas 23,28% dos cenários colocam o esquema de tratamento do SUS no componente inferior (componente 6 quadrante II), no qual o incremento de custo é maior que zero, enquanto o incremento de efetividade é menor. Ou seja, aumenta-se o custo mais se reduz a efetividade com a utilização deste esquema de tratamento, o que não fala a favor da alternativa de tratamento.

Em contrapartida, 26,05% das simulação colocam o esquema de tratamento do SUS no componente superior no qual o incremento de efetividade é maior do que o incremento de custo (componente 1 quadrante IV). Nesse caso, a probabilidade desta alternativa ser custo-efetiva é maior do que a probabilidade dela não ser, considerando apenas os componentes superiores e inferiores.

Apenas 18,86% das simulações colocam as alternativas avaliadas acima da referência de limiar de disposição de pagar por RCEI, que foi estabelecida na análise como R\$ 31.833,5, que representa 1 PIB per capita. Nesta situação, constata-se que na maioria das faixas de disposição a pagar, a probabilidade de que a tecnologia seja custo-efetiva é baixa (quadro 10).

COMPONENTE	QUADRANTE	EFETIVIDADE INCREMENTAL	CUSTO INCREMENTAL	RCEI	FREQUÊNCIA	PROPORÇÃO
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	2605	0,2605
C2	I	IE>0	IC>0	RCEI<31.833,5	1718	0,1718
C3	III	IE<0	IC<0	RCEI>31.833,5	850	0,085
C4	I	IE>0	IC>0	RCEI>31.833,5	1036	0,1036
C5	III	IE<0	IC<0	RCEI<31.833,5	1463	0,1463
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	2328	0,2328

Quadro 10. Relatório do *Scatter Plot* de Custo-Efetividade comparando o esquema de tratamento padrão (no comparador) versus esquema encurtado (na base) para tratamento de pacientes com TB_MDR no SUS.

Fonte:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf

Importante destacar que, como não houve dominância absoluta, como qualquer uma das duas alternativas poderá ser custo-efetiva, dependendo da disposição de pagar, 31,81% (soma da proporções dos componentes C2 e C5) das simulações mostram que o esquema de tratamento do SUS pode apresentar cenários nos quais haverá o incremento de custo seguido de incremento da efetividade (componente 2) ou ainda, redução do incremento do custo com redução também do incremento de efetividade (componente 5), porém, em ambos os cenários, com RCEI abaixo do limiar de disposição de pagar, portanto, ainda custo-efetivo.

A figura 11 mostra o *Scatter Plot* da análise de sensibilidade do custo-efetividade incremental pelo método de Monte Carlo, que nada mais é do que a plotagem dos resultados descritos no quadro 9.

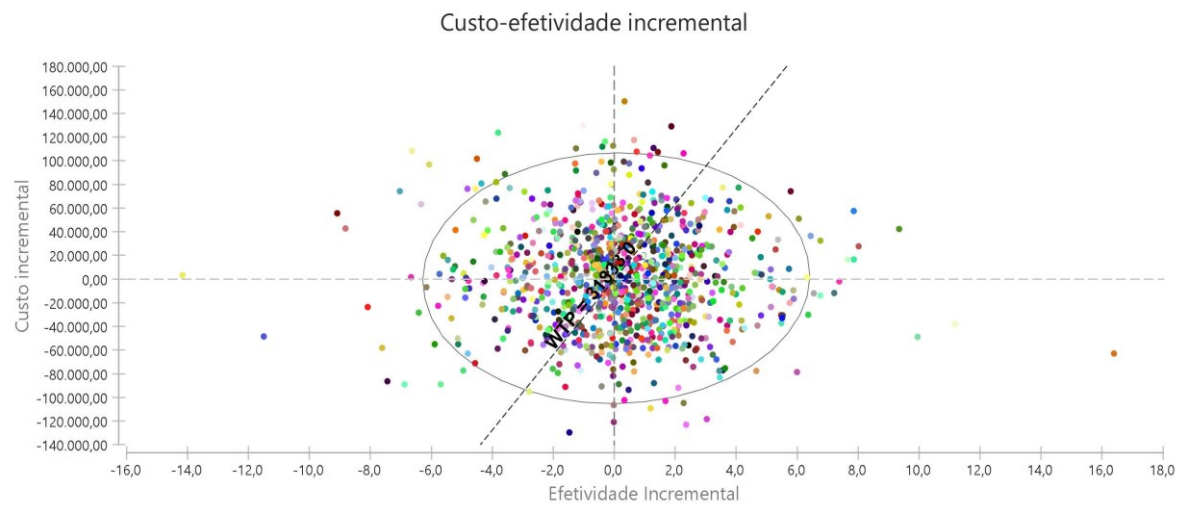


Figura 11. *Scatter Plot* do Custo-Efetividade Incremental do esquema de tratamento padrão comparado ao esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS (1.000 iterações).

Fonte: A Autora, 2020

O *Scatter Plot* do custo-efetividade incremental permite analisar a concentração/dispersão das 10.000 simulações no plano de custo-efetividade e os seus 4 quadrantes e 6 componentes. Pode identificar ainda a linha pontilhada que divide em dois os quadrantes I (quadrante superior direito) e o quadrante III (quadrante inferior esquerdo), definindo assim os dois componentes de cada um desses dois quadrantes (componentes 2 e 4 do quadrante I e componentes 3 e 5 do quadrante III). Esta mesma linha pontilhada representa o limiar de disposição de pagar.

O *Scatter Plot* deve ser analisado da seguinte forma: todas as iterações (combinações aleatórias de pares formados por um determinado valor de custo e um determinado valor efetividade de acordo com suas respectivas distribuições) representadas pelos pontos coloridos distribuídos entre os quadrantes do plano de custo-efetividade que estiverem dispostas abaixo e à direita da linha diagonal pontilhada (limiar de disposição de pagar), devem ser consideradas como custo-efetivas. Do contrário, não deverão ser consideradas como iterações custo-efetivas.

A elipse representa o intervalo de confiança (IC) da análise, que foi de 95%. Portanto, todas as iterações que estão localizadas fora da elipse, deverão ser consideradas como iterações/combinações fora do intervalo de confiança e desta forma, não confiáveis. É possível perceber que existe uma maior concentração de interações abaixo e a direita da linha diagonal do limiar de disposição de pagar.

A análise de sensibilidade probabilística permite ainda analisar a dispersão em termos de custo e de efetividade, das alternativas comparadas na análise econômica de custo-efetividade. A figura 12 mostra o gráfico de dispersão do custo-efetividade, no qual é possível perceber na análise probabilística, que é maior a dispersão tanto de custo quanto de efetividade no uso do esquema encurtado. Cabe destacar que quanto maior a dispersão, maior será a incerteza em termos de custo e de efetividade entorno das alternativas analisadas.

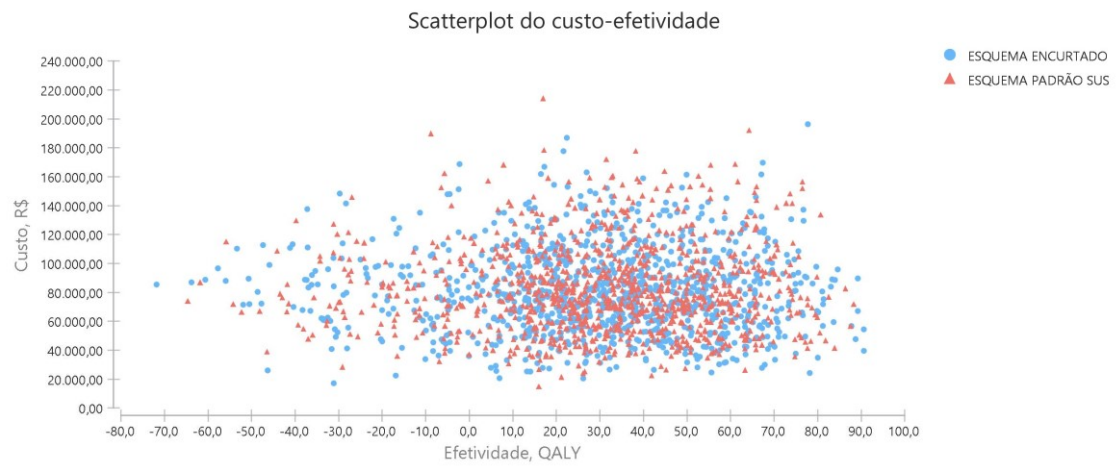


Figura 12. Gráfico de dispersão do Custo-Efetividade do esquema de tratamento padrão comparado ao esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS.

Fonte: A Autora, 2020

Ainda a partir da análise de sensibilidade probabilística, foi possível plotar um gráfico para avaliar a curva de aceitabilidade para incorporação de uma tecnologia, de acordo com a variação do limiar de disposição de pagar.

A figura 13 representa a probabilidade das alternativas serem custo-efetivas de acordo então com as faixas de disposição de pagar. A curva de aceitabilidade é plotada a partir dos resultados do Scatter Plot do custo-efetividade incremental (figura 11), com a vantagem de possibilitar a melhor análise quando se tem mais de duas alternativas avaliadas na análise econômica. Embora não seja esse a situação do caso-base analisado nesta Tese, a curva de aceitabilidade nos permitiu avaliar até que limite de disposição de pagar o esquema de tratamento de pacientes com TB-MDR deixa de ser custo-efetivo.

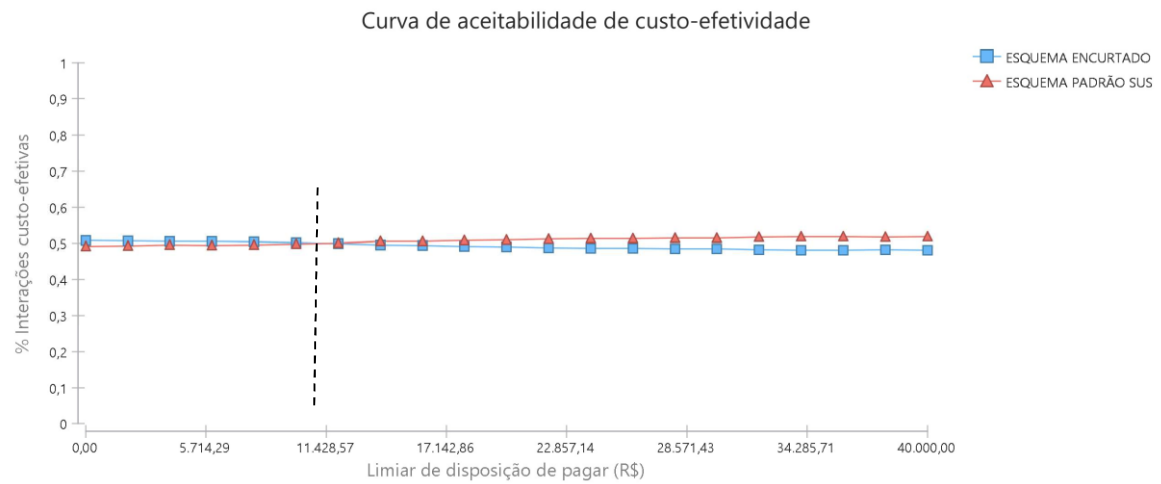


Figura 13. Curva de aceitabilidade comparando a probabilidade do esquema de tratamento padrão ser custo-efetivo para tratamento de pacientes com TB_MDR no SUS comparado ao esquema encurtado, considerando um limiar de até R\$ 40.000,00 para se obter 01 QALY.

Fonte: A Autora, 2020

A linha preta pontilha na figura, representa o ponto Q , no qual, com o que se está disposto a pagar (extremidade inferior da linha sobre o eixo horizontal do limiar de disposição de pagar), as alternativas (esquemas de tratamento) têm as mesmas probabilidades de ser custo-efetivas (50%).

Portanto, se a disposição de pagar é menor do que R\$ 11.400,00, qualquer um dos dois esquemas de tratamento poderá ser custo-efetivo. Abaixo deste valor, o esquema encurtado tem maior probabilidade de ser custo-efetivo. Entretanto, a medida em que se aumenta a disposição de pagar, a o esquema de tratamento do SUS passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetivo.

Importante destacar que o incremento dos valores de disposição de pagar acima de R\$ 34.285,271, não representam mais nenhum incremento na probabilidade do esquema de tratamento padrão do SUS ser custo-efetivo. Desse modo, com o limiar de disposição de pagar definido nas análises de sensibilidade (1 PIB per capita), é possível se conseguir o máximo em termos de probabilidade do esquema de tratamento do SUS ser custo-efetivo, sugerindo que não seria necessário elevar esse limiar, pois isso não aumentaria a probabilidade da estratégia ser custo-efetiva.

Por fim, foi plotado um gráfico (figura 14) que mostra a frequência considerada como ótima da aceitabilidade da simulação de Monte Carlos, o que deve ser interpretado como a probabilidade de cada um dos esquemas de tratamento analisados, ser custo-efetivo.

No gráfico, é possível constatar que a probabilidade do esquema de tratamento do SUS para pacientes com TB-MDR é maior do que a probabilidade do esquema encurtado (51,73% vs. 48,27%), considerando uma disposição de pagar de R\$ 31.833,00.

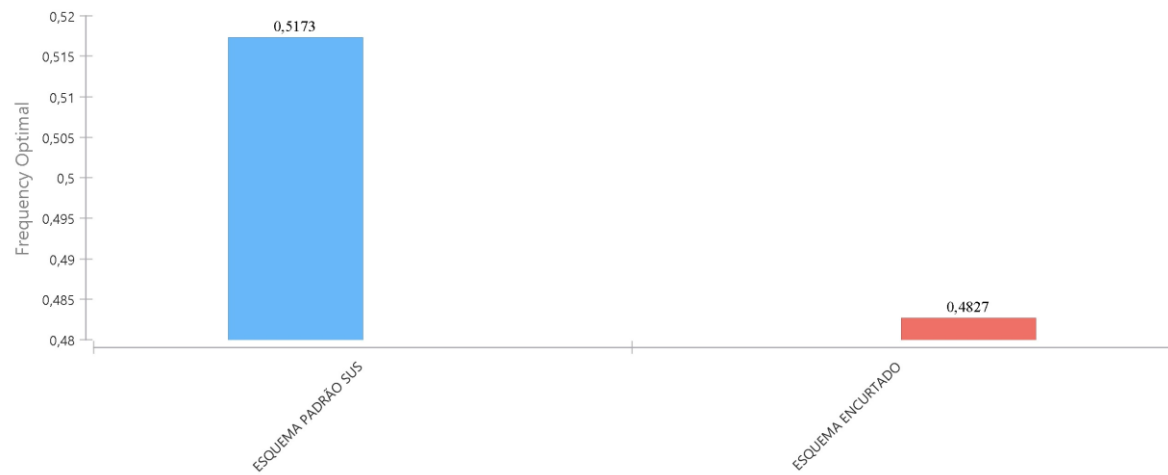


Figura 14. Frequência ótima da aceitabilidade de Monte Carlo considerando a disposição de pagar de R\$ 31.833,00, comparando o esquema de tratamento padrão e o esquema encurtado para tratamento de pacientes com TB_MDR no SUS (1.000 iterações).

Fonte: A Autora

1.2 Limitações e pressupostos do modelo

O modelo apresenta algumas limitações, tais como: devido diversidade de esquemas de tratamentos possíveis, a partir da combinação/substituição de medicamentos disponíveis, o modelo levou em consideração o tratamento mais usado no SUS para pacientes MDR-TB como esquema padrão, e não definiu um esquema específico como esquema alternativo encurtado.

Porém, em alguns estudos utilizados como referência para estimativa de valores para as variáveis consideradas como pressupostos no modelo, sobretudo nos pacientes que fizeram uso de esquemas encurtados, alguns pacientes fizeram uso de medicamentos ainda não utilizados no SUS ou ainda não registrados na ANVISA, como é o caso da bedaquilina, por exemplo, que só recentemente teve parecer favorável da CONITEC para incorporação no SUS.

Assim, devemos admitir e assumir, como pressuposto, que essas probabilidades representavam também a população de pacientes com TB-MDR e TB-XDR tratada com Bdq e Dlm no esquema encurtado e, gatifloxacina, protionamida e clofazimina em ambos os esquemas.

Portanto tais limitações deverão ser consideradas, sobretudo no que se refere às possíveis afirmações de que o tratamento de pacientes com TB-MDR utilizando o esquema do SUS é custo-efetivo, ou que o esquema encurtado pode ser custo-efetivos, a depender da disposição de pagar, utilizando apenas os medicamentos disponíveis no Brasil e já incorporadas pelo SUS para o tratamento desses pacientes.

Deve-se considerar ainda como limitação do estudo, a falta de estimativas de utilidade da doença para cada uma das alternativas analisadas no caso-base, fazendo com que uma única medida de utilidade fosse utilizada como resultante do tratamento em ambos os cenários.

SEÇÃO IV

DISCUSSÃO

Talvez por conta da elevada carga global da tuberculose, novos esquemas de tratamento, assim como novas medicações estão sendo avaliadas em todo o mundo. Esquemas de tratamento mais curtos devem ser considerados como alternativas que podem contribuir para o controle da doença.

Os longos períodos de duração do tratamento da tuberculose, podem estar relacionados com a má adesão e perda de seguimento e ajudar a explicar as baixas taxas de sucesso do tratamento da TB-MR decorrente ao grande número de ciclos previstos nos esquemas de tratamento desses pacientes, tornando o tratamento mais longo.

No Brasil, o tratamento para TB, independente da fase da doença, é realizado com antimicrobianos que interferem no sistema enzimático do BK ou que bloqueiam a síntese de algum metabólito essencial para o seu crescimento, e se resume, ainda, ao uso dos seguintes medicamentos, de acordo com a RENAME (Brasil, 2018) e o manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (Brasil, 2019): levofloxacino (Lfx), moxifloxacino (Mfx), amicacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Et), terizidona (Trd), linezolida (Lzd), clofazimina (Clz), pirazinamida (Z), etambutol (E), isoniazida (H), ácido paraminossalicílico (PAS) e rifampicina (R).

O tratamento para TB-MDR é sem dúvida alguma um dos maiores desafios para o SUS, especialmente a que envolve TB-RR isolada ou combinada a outras medicações, pois representa com ação mais ativa contra o BK. Os tratamentos sem a rifampicina na sua composição, seja por resistência ou por intolerância, requerem o uso de fármacos de segunda linha e com utilização mais prolongada.

Como já destacado na Tese, os tratamentos de pacientes TB-MDR, com perfis de resistência a rifampicina, isoniazida e etambutol, vão exigir tratamento com longos ciclos de duração, com o que há disponível em termos de medicamentos no SUS, sendo utilizado oito meses com capreomicina três vezes na semana associado a levofloxacino, terizidona, etambutol e pirazinamida (8 Cm³ Lfx Trd E Z), seguido de dez meses de tratamento com levofloxacino associado terizidona e etambutol uma vez na semana (10 Lfx Trd E).

Segundo Costa et al (2005), o preço dos medicamentos utilizados no tratamento da TB-MDR representa maior custo para o SUS do que os medicamentos utilizados no

esquema básico para tratar pacientes sem resistência, podendo custar até 27 vezes mais do que para um caso novo de tuberculose em um ano de tratamento.

Embora não se tenha conhecimento da utilização no Brasil, nem mesmo em estudos, os esquemas encurtados de tratamento para esses pacientes foi objeto desta Tese e abordado na perspectiva de uma análise econômica, cujos resultados parecem sugerir que os esquemas encurtados, ainda que utilizando outros medicamentos que não estão incorporados ao rol de medicamentos do SUS, ou que ainda não estejam registrados na ANVISA e, portanto, ainda não comercializados no Brasil, podem ser uma alternativa custo-efetiva.

Cabe destacar que além dos custos para o SUS considerados nesta Tese, também existem os custos para o paciente, que embora não tenham sido considerados neste estudo uma vez que a análise se deu na perspectiva do SUS, também são importantes no tratamento da tuberculose com ou sem a supervisão. Neste sentido, Steffen et al. (2010) estimaram os custos despendidos pelos pacientes familiares para 6 meses de tratamento com o esquema básico que pode variar de R\$ 158,22 a R\$ 413,82. Mais recentemente, em uma pesquisa em Ribeirão Preto-SP, os autores estimaram esse custo seria entre R\$ 479,43 e R\$ 1.780,88 (GOMES, 2013).

A análise de custo-efetividade revelou que não há dominância absoluta do esquema de tratamento do SUS em relação ao esquema encurtado. Mostrou ainda que a efetividade incremental do esquema de tratamento do SUS, com 18 a 20 ciclos de tratamento, foi de apenas 0,01% com custo incremental de R\$ 780,82 por ciclo.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística se mostraram coerentes e robustos. Observou-se que nenhuma das variáveis foi capaz de influenciar a análise de forma alterar significativamente os efeitos obtidos na simulação, ratificando a pequena diferença em termos de efetividade entre as alternativas nas simulações realizadas, não descartando, portanto, a possibilidade de esquemas encurtados de tratamento de pacientes com TB-MDR serem custo-efetivos, sobretudo em cenários nos quais a disposição de pagar é menor do que R\$ 11.000,00 por paciente curado.

Ainda que a razão de custo-efetividade incremental de R\$ 11.178,01, estimada na análise, possa estar bem abaixo do limiar de disposição de pagar de 1 PIB per capita, recomendado para países como o Brasil (R\$ 31.833,00, valor que deve ser considerado como disposto a pagar pelo sistema de saúde, para se obter uma unidade adicional de efetividade - 1 QALY) com o uso da alternativa custo-efetiva, deve-se pensar no quanto que a continuidade do uso deste esquema de tratamento de 18 a 20 meses, para tratar de

toda a população que poderá se beneficiar deste esquema de tratamento, pode representar em termos de impacto orçamentário e de custo de oportunidade, sobretudo para municípios nos quais o orçamento para a saúde é muito pequeno e as taxas de TB-MDR são elevadas.

De acordo com o DATSUS², 16,12% de todos os casos confirmados de tuberculose pulmonar registrados encontra-se na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro. De acordo com o IBGE³, a região metropolitana I do estado do Rio de Janeiro registrou em 2019, 10.221 casos confirmados de tuberculose. Desse total, 6,65% foram registrados no município de Japeri, que é o menor PIB per capita da região (R\$ 15.956,10).

Para se ter uma ideia do quanto que o custo do tratamento da tuberculose pode impactar em um município, na Cidade do Rio de Janeiro, no mesmo período, foram registrados 7.629 casos de tuberculose, o que representa 74% de todos os casos registrados na região. Porém, o PIB per capita da Cidade do Rio de Janeiro é de R\$ 51.776,18 mais de 3 vezes maior do que o do município de Japeri, o que nos faz pensar que poderia ser menos impactante para a Cidade do Rio de Janeiro considerar como limiares de disposição de pagar, valores mais próximos do PIB per capita nacional, diferentemente do município de Japeri.

O Brasil é um país de dimensões continentais e esse impacto pode ser ainda maior quando comparamos município em situações extremas no território nacional. Tomemos como exemplos as cidades de Nova Lima, no estado das Minas Gerais (MG), com um PIB per capita de R\$ 98.853,84 e a cidade de Fernando Falcão, no estado do Maranhão (MA), cujo PIB per capita é de R\$ 5.323,22, o menor do Brasil, que é quase 20 vezes menor do que o município com o maior PIB per capita do Brasil.

No município de Nova Lima – MG, foram registrados em 2019, 2.54% dos casos confirmados de pacientes com TB de um total de 1.356 casos. Por outro lado, no município de Fernando Falcão (MA), foram registrados 15% do total de casos confirmados de pacientes com tuberculose, na região da Barra do Corda, fora da região metropolitana do estado e onde se localiza o município. Esses dados também foram retirados do site do IBGE.

Esse último exemplo nos ajuda a entender melhor o quanto a disposição de pagar não deve ser considerada a mesma quando se pensa em estabelecer limiares de disposição

² <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercrj.def>

³ <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/>

de pagar, sobretudo quando envolve tecnologias ou alternativas terapêuticas para tratar doenças como a tuberculose, que além de alta prevalência e incidência no Brasil, apresenta distribuições sociodemográficas bem distintas.

O modelo econômico do estudo sugere que para cada QALY ganho ao se tratar paciente com TB-MDR utilizando o esquema padrão do SUS, o custo médio é de R\$ 2.881,81 contra R\$ 2.864,53 do encurtado por ciclo. Mesmo considerando as limitações do modelo sobretudo no que se refere a utilidade da doença no tratamento utilizando cada um dos esquemas, o que resultou em uma pequena diferença de efetividade entre as alternativas de tratamento analisados, podemos concluir que o esquema de tratamento utilizado no SUS, por ter um número maior de ciclo, resultará em um custo total bem superior ao custo total caso o esquema encurtado fosse utilizado.

Considerando 18 ciclos, o custo total para se conseguir 28.6 QALY utilizando o esquema de tratamento do SUS seria de R\$ 51.872,58, que é o produto da multiplicação do custo por ciclo pelo número de ciclos no esquema de tratamento. No cenário no qual apenas 9 ciclos seriam utilizados, o custo total seria de R\$ 25.780,77, o que representariam um custo pelo menos 50% menor, para se obter praticamente o mesmo número de QALY.

Pensando na necessária viabilidade econômica e na sustentabilidade dos sistemas e programas de saúde, em particular serviços administrados por entes públicos, nos diferentes municípios dos estados brasileiros, cada qual com o seu perfil de desenvolvimento socioeconômico e demográfico, bem como diferentes perfis epidemiológicos, tomar decisões quanto a incorporação ou não de qualquer que seja a tecnologias, nesses contextos e cenários, é prudente que se considere o impacto orçamentário para que seja possível uma melhor análise do custo de oportunidade desta incorporação.

Em 2018, segundo a WHO, 2019, a incidência de TB foi de 3,4% novos casos (IC 95%: 2,5 - 4,4%) e 18% de novos casos (IC95%: 7,6-31%), em pacientes que foram tratados anteriormente, apresentaram TB-MDR e TB-RR. No geral, a WHO estimou cerca de 484.000 novos casos (intervalo, 417.000 a 556.000) de TB-RR e TB-MDR em 2018.

No Brasil, segundo o último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, cerca de 548 novos casos de TB MDR/RR foram notificados em 2018 (Brasil, 2019). Os dados da WHO, publicados em 2019, sugerem que 1000 novos casos de TB- MDR e TB-RR.

De acordo com o Ministério da Saúde, a partir de consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAM), via informações disseminadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), em 2018 foram encontrados: 313 procedimentos para resistentes a Isoniazida; 126 procedimentos resistentes a Rifampicina; 180 procedimentos resistentes a Isoniazida e Rifampicina; e 276 procedimentos resistentes para drogas em primeira linha, sendo esses números bem mais próximos do total de novos casos reportados pela WHO em 2019.

Considerando uma coorte hipotética de pacientes portadores de TB-MDR elegíveis para o tratamento no SUS, utilizando esquema com 18 ciclos de tratamento, a um custo de tratamento de aproximadamente R\$ 51.872,58 por paciente, o custo total para tratar essa coorte seria de R\$ 51.872.580,00, sem considerar as taxas de mortalidade e de incidência da doença e um horizonte temporal maior do que 18 meses. Para o tratamento desta mesma coorte com esquema encurtado, o custo total seria pelo menos 50% menor, R\$ 25.780,770,00.

Para que se possa ter uma referência para a análise do eventual impacto da utilização do esquema de tratamento do SUS em diferentes contextos nacionais e o custo de oportunidade que isso pode representar, tomemos por base o impacto orçamentário da incorporação da Bdq para o tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS, o que pode melhorar a adesão ao tratamento, reduzindo as taxas de abandono, cujas altas taxas parecem estar associada ao uso de medicamento injetáveis para tratar esses pacientes no SUS, além, é claro, da eficácia e a segurança do medicamento que é administrado pela via oral.

O Relatório de Recomendação nº 546 de agosto de 2020, publicado pela CONITEC, que analisou demanda por incorporação da Bdq no tratamento de pacientes elegíveis com TB-MDR no SUS, estimou o impacto orçamentário da utilização deste medicamento, considerando o custo de tratamento sem Bdq durante cinco anos com taxa de difusão de 100% como ocorre atualmente no SUS. Para o tratamento de uma coorte de 1300 pacientes, no primeiro ano, seriam gastos aproximadamente R\$ 1 milhão e cerca de R\$ 5 milhões no final do quinto ano do horizonte temporal da análise.

Par estimar o impacto orçamentário incremental com a introdução da Bdq, os elaboradores referido Relatório criaram dois cenários adotando o custo de tratamento do esquema com Bdq que utiliza o preço sem variação, com taxa de difusão de 100% e outro cenário com o custo de tratamento fazendo uma variação da taxa inicial de difusão

da Bdq de 30%, com incrementos anuais de 10% até atingir 70% de difusão no quinto ano de incorporação.

Em contrapartida, os elaboradores do Relatório definiram que, no mesmo cenário, e de forma simultânea haveria uma redução gradativa da taxa de difusão do tratamento sem Bdq de 30% no primeiro ano com reduções anuais de 10% até atingir 30% no ano 2024.

A análise do impacto orçamentário sugere que, para pacientes com TB-MDR seria possível uma economia de - R\$ 44 mil no quinto ano do horizonte temporal analisado. Considerando as variações das taxas de difusão no mercado, a incorporação da Bdq para pacientes com TB-MDR no SUS teria um custo adicional de R\$ 110 mil no quinto ano.

A opção pelos custo da inclusão da Bdq no tratamento de pacientes com TB-MDR é por se tratar de um medicamento que já está sendo avaliado ou tem sido recomendado por algumas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde e que já tem parecer favorável da CONITEC para sua incorporação no SUS, com algumas evidências que sugerem efetividade e segurança do medicamento, que pode ser utilizado no esquema de tratamento de 18 ciclos ou esquemas encurtados.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, que embora ainda não tenha avaliado o medicamento, publicou uma resposta rápida para avaliar estudos sobre a eficácia clínica das intervenções usadas para tratar ou gerenciar pacientes com TB, bem como diretrizes baseadas em evidências (*Clinical Trials*, 2009).

A INFARMED, que recomendou a Bdq em 2018, para pacientes adultos como parte do tratamento para TB-MDR ou intolerabilidade aos tratamentos anteriores administrados (*Clinical Trials*, 2007).

E a *Pharmaceutical Management Agency*, que desde 2016 recomenda, recomenda a Bdq para o tratamento de pacientes com TB-XDR, que mesmo sendo uma doença rara na Nova Zelândia, já estão sendo documentas evidências do aumento de casos da doença no país. Através de consulta pública a PHARMAC, considerou possível o uso da Bdq para pacientes com TB-MDR para os casos de intolerância ou resistência aos tratamentos anteriores administrados (BORISOV, 2017).

A partir do exemplo acima ilustrado, os custos do tratamento com 18 ciclos utilizado como referência no SUS, seria suficiente para garantir o tratamento de um número maior de pacientes com tuberculose, não necessariamente TB-MDR, utilizando a inclusão de outros medicamento promissores no esquema de tratamento, a uma custo bem menor.

Sendo assim, a partir dos resultados da análise de custo-efetividade realizada nesse estudo, ainda que não tenha sido realizada uma análise do impacto orçamentário complementar, tal como é preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Análise do Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde, a Tese que emerge é que a escolha por esquemas de tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS considerando o número de ciclos, deverá ser uma decisão tomada tendo como base o PIB per capita de cada município e não o PIB per capita nacional, caso se faça necessário definir um limiar de disposição de pagar.

A partir desta Tese, uma vez sendo utilizado como critério para decidir sobre a alternativa de tratamento mais custo-efetiva para cada contexto/cenário municipal, possibilitará a incorporação de esquemas encurtados de tratamento, o que poderá representar o melhor custo de oportunidade possível para o município, considerando as outras demandas em saúde. Cabe destacar, entretanto que a análise econômica na área da saúde é somente uma das ferramentas utilizadas para tomada de decisões. Equidade, preferência do paciente, qualidade de vida, ética, recursos disponíveis e disponibilidade a pagar são outros aspectos a serem considerados.

CONCLUSÃO

Os custos relacionados ao tratamento da TB-MDR a partir da utilização de esquemas encurtados com até 12 ciclos se mostraram menores comparados ao esquema de tratamento padrão no SUS, como no mínimo 18 meses de duração, embora com efetividade discretamente inferior, o que permite reafirmar a Tese de que a escolha por esquemas de tratamento de pacientes com TB-MDR no SUS considerando o número de ciclos, deverá ser uma decisão tomada tendo como base o PIB per capita de cada município e não o PIB per capita nacional, caso se faça necessário definir um limiar de disposição de pagar.

Na literatura, os esquemas encurtados mostraram-se eficazes não somente no que se refere a cura, mas sobretudo a redução das taxas de abandono e perda do seguimento, o que pode concorrer para reduzir ainda mais os custos de tratamento na TB-MDR, principalmente se consideramos os custos diretos não médicos, os custos indiretos e os intangíveis.

O tratamento com esquemas encurtados pode ser uma estratégia custo-efetiva para os novos casos de TB-MDR pulmonar em estados e municípios com menor PIB *per capita* e com elevadas taxas de infecção por essa forma de TB, nos quais a RCEI poderia então ficar abaixo do valor limite de 1 vezes o PIB *per capita* do estado ou município.

Apesar dos benefícios associados a utilização de um esquema de tratamento ou de outro, cabe enfatizar que esta não deve ser a única estratégia a ser desenvolvida pelos governos a fim de atingir as metas da OMS e do PNCT tanto no que se refere a cura como também ao abandono do tratamento. Faz-se necessário melhorar também a qualidade do serviço nas unidades de atenção primária e certificar o processo de registro nas bases de dados no governo.

Os custos associados ao tratamento padrão com 18 ciclos no mínimo para o paciente e seus familiares poderiam ser considerados mais uma barreira para finalização do tratamento, resultando em aumento das taxas de abandono e perda do seguimento, o que poderia concorrer para o aumento das taxas de transmissibilidade. Assim, os custos evitados utilizando esquemas encurtados de tratamento poderiam ser utilizados pelos governos para considerar políticas de assistência financeira a esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIDI S, Achar J, Neino MMA, et al. **Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for multidrug-resistant TB.** Eur Respir J 2019; in press. doi. 10.1183/13993003.01467-2019.

AHMAD Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. **An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection.** Clin Infect Dis.2012;55(8):1154–63. doi. 10.1016/S0140-6736(18)31644-1

AHMAD Khan F, Salim MAH, du Cros P, et al. **Effectiveness and safety of standardized shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses.** Eur Respir J 2017; 50: 1700061. doi. 10.1183/13993003.00061-2017.

ARBEX Marcos Abdo, Siqueira Hélio Ribeiro de D'Ambrosio Lia, Migliori Giovanni Battista. **O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: um relato de três casos.** J. bras. pneumol. [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Oct 11]; 41(6): 554-559. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180637132015000600554&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562015000000299>. Acesso em Out 2019.

BOLCH, G S. Greiner, H. de Meer, and K. S. Trivedi. **Queueing Networks and Markov Chains: Modeling and Performance Evaluation with Computer Science Applications.** John Wiley & Sons, Second Edition, 2006.

BOMBARDA, S. et al. **Pulmonary Tuberculosis Imaging.** Jornal Brasileiro De Pneumologia, V. 27, N. 6, P. 329–340, 2001.

BOMBARDA, S. et al. **Pulmonary Tuberculosis: Tomographic Evaluation in the Active and Post-Treatment Phases.** São Paulo Medical Journal, V. 121, N. 5, P. 198–202, 2003.

BORISOV SE; Dheda K; Enwerem M; Romero Leyet R; D'ambrosio L; Centis R; et al. **Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study.** Eur Respir J [Internet]. Maio de 2017;49(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>

BOTHA FJH, Sirgel FA et cols. **Early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide and the fixed combination of isoniazide, rifampicine and pirazinamide. Rifater in patients with pulmonary tuberculosis.** S Afr Med J 1996; 86: 155-8.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública.** Boletim epidemiológico, V. 47, N. 13, P. 1-15, 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Boletim Epidemiológico 09 - **Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença** [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) | Ministério da Saúde (MS). 2019 [citado 11 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>

BRASIL. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** [Internet]. **Biblioteca Virtual de Saúde.** 2019 [citado 17 de outubro de 2019].

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.** Brasília: 2010c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Produtos para a Saúde: registro de produto.** 2004. Disponível em: Acesso em: 14 out. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relatório do 1º Seminário para Implementação da Atenção Farmacêutica no SUS - Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Hélio Fraga. Projeto MSH. **Tuberculose Multirresistente** – Guia de Vigilância Epidemiológica – Rio de Janeiro, 2007

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 126 p.: il. Disponível em: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf. Acesso em setembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

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, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - DCCI. Boletim Epidemiológico Especial - Brasília, mar. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria em Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [Internet]. Ministério da Saúde (MS). 2018 [citado 11 de novembro de 2020].

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação n. 546 - **Bedaquilina para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos**. 2020. Available from <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf>. access on 11 out. 2020.

BROCK, I. et al. **Performance Of Whole Blood Ifn- γ Test For Tuberculosis Diagnosis Based On Ppd Or The Specific Antigens Esat-6 And Cfp-10**. The International Journal Of Tuberculosis And Lung Disease, V. 5, N. 5, P. 462–467, 2001.

CAMINERO, JA. **Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar**. Revista Clínica Española, v. 216, n. 2, p. 76–84, 2016.

CDC, centers for disease control and prevention. **Tuberculosis Morbidity–United States**, 1992. mmwr. morbidity and mortality weekly report, v. 42, n. 36, p. 696-697,703-704, 1993.

CLINICAL TRIALS. TMC207-TiDP13-C208: **Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)** [Internet]. ClinicalTrials. 2007 [citado 11 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644>.

CLINICAL TRIALS. **To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB** [Internet]. ClinicalTrials. 2009 [citado 11 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871>

COELHO FS, Marques EA. **Etiologia**. REVISTA HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDRO ERNESTO. 2006;5(2):24-26

COMSTOCK, G.; Edwards, L.; Livesay, V. **Tuberculosis morbidity in the us navy: its distribution and decline**. American Review of Respiratory Disease, V. 110, N. 5, P. 572-580, 1974.

CONDE MB, Souza GM, Kritski AL. **Tuberculose sem Medo**. Editora Atheneu. 1ª ed. São Paulo: 2002.

CONDE, M. et al. **Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, V. 167, N. 5, P. 723–725, 2003.

CONDE, M.; Fiterman, J.; Lima, M. **Tuberculose**. Rio De Janeiro: Gen/Guanabara Koogan, 2011.

CORTEZ AO, Melo AC, Neves LO, Resende KA, Camargos P. **Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities**. J Bras Pneumol. 2021;47(2):e20200119. doi. 10.36416/1806-3756/e20200119

COSTA, João G. et al. **Tuberculose em Salvador: custos para o sistema de saúde e para as famílias**. Revista de Saúde Pública, v. 39, n. 1, p. 122-128, 2005.

COSTA, Patricia Valéria; MACHADO, Monica Tereza Christa; DUTRA DE OLIVEIRA, Luísa Gonçalves. **Adesão ao tratamento para Tuberculose Multidroga Resistente (TBMDR): estudo de caso em ambulatório de referência, Niterói (RJ), Brasil**. Cad. saúde colet., Rio de Janeiro , v. 27, n. 1, p. 108-115, Mar. 2019 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2019000100108&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Out. 2020. Epub Mar 21, 2019. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201900010292>.

COURA, JR. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. in: Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

DA SILVA JR, C. T. et al. **Evaluation Of Adenosine Deaminase Activity For The Diagnosis Of Pleural Tb In Lymphocytic Pleural Effusions.** *Biomarkers In Medicine*, V. 7, N. 1, P. 113–118, 2013.

DALCOMO MP. **Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente.** *Pulmão RJ* 2012; 21 (1): 55-9.

DIPERRI G, Bonora S. **Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis?** *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(3):593-602.

Diel R, Lampenius N. **Cost-effectiveness analysis of interventions for tuberculosis control: DALYs versus QALYs.** *Pharmacoeconomics.* 2014 Jul;32(7):617-26. doi: 10.1007/s40273-014-0159-5. PMID: 24849396.

DONALD PR, Sirgel FA, et cols. **The early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:859-900.

DRUMMOND MF, Sculpher MJ, Torrance GW, OBrien BJ, Stoddart GL. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** 3rd ed. Oxford: University Press; 2005.

FALZON D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. **WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis: 2011 update.** *Eur Respir J.* 2011;38(3):516-28. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073611>. Acesso julho 2019.

FALZON D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. **World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update.** *Eur Respir J.* 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>

FERRARA, G. et al. **Routine Hospital Use Of A New Commercial Whole Blood Interferon- Γ Assay For The Diagnosis Of Tuberculosis Infection.** *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, V. 172, N. 5, P. 631–635, 2005.

FERRER, Glenio Cesar Nunes et al . A carga de doença por tuberculose no estado de Santa Catarina. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 40, n. 1, p. 61-68, Feb. 2014 . Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132014000100061&lng=en&nrm=iso>. access on 09 Set. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100009>.

GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. **Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition.** *Lancet.*, 386 (2015), pp. 2145-2191 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X). Acesso em novembro 2019.

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. **Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.**

GOMES RDM. **Tuberculose Multirresistente** [dissertação]. Portugal: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; 2008.

GOMES, Michela Prestes. **Análise de custo-efetividade do tratamento supervisionado e autoadministrado da tuberculose.** 171 p. Ribeirão Preto, 2013. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde). Universidade de São Paulo.

GOODMAN, C. S. **Introduction to health care technology assessment: ten basic steps.** 1998. Disponível em: Acesso em 10 out 2019.

GRZYBOWSKI, S.; Barnett, G.; Styblo, K. **Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis.** *Bull Int Union Tuberc*, N. 50, P. 90-106, 1975.

Guo N, Marra CA, Marra F, Moadebi S, Elwood RK, Fitzgerald JM. Health state utilities in latent and active tuberculosis. *Value Health.* 2008 Dec;11(7):1154-61. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00355.x. Epub 2008 May 16. PMID: 18489493.

HEYM B, Honore N et cols. **Implications of multidrug resistance for future of short course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study.** *Lancet* 1994; 344: 293-8.

HIJJAR, Miguel A; PROCOPIO, Maria José. **Tuberculose – epidemiologia e controle no Brasil.** *Ver. Hosp. Univ. Pedro Ernesto.* v. 5, n. 2, dez. 2006. ISSN 1983-2567. Disponível em <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9201>. Acesso em 10 mai. 2020

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>

JINDANI A, Aber VR et cols. **The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis.** Am Rev Respir Dis 1980; 121: 939-49.

KASTIEN H t., Abulfathi, A., Rosenkranz, B., Bennett, B., Schwenkglens, M., & Sinanovic, E. **Health-Related Quality Of Life And Its Association With Medication Adherence In Active Pulmonary Tuberculosis – A Systematic Review Of Global Literature With Focus on South Africa.** Health And Quality Of Life Outcomes, (2016) 14(1). doi:10.1186/s12955-016-0442-6

Kittikraisak W, Kingkaew P, Teerawattananon Y, Yothasamut J, Natesuwan S, Manosuthi W, Chongsuvivatwong V, Whitehead SJ. **Health related quality of life among patients with tuberculosis and HIV in Thailand.** PLoS One. 2012;7(1):e29775. doi: 10.1371/journal.pone.0029775. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22253777; PMCID: PMC3256183.

KWON HH, Tomioka H, Saito H. **Distribution and characterization of -lactamases of mycobacteria and related organisms.** Tubercle Lung Dis 1995; 76: 141-8.

Lancet., 388 (2016), pp. 1459-1544 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1). Acesso em novembro 2019.

MACIEL, Marina de Souza, mendes, Plínio Duarte, Gomes, Andréia Patrícia, Siqueira-Batista, Rodrigo. **A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria.** Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 mai-jun;10(3):226-30

MARCUS Vinícius Nora de Souza. **Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose.** Rev. Bras. Farm., 86(3), 2005.

MATTEELLI A, Roggi A, Carvalho ACC. **Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management.** Clinical Epidemiology 2014; 6: 111-118.21.
Dalcomo MP, Andreade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev. Saúde Pública 2007; 41(Supl 1): 34-42.

McDAID, D. **Evaluating health interventions in the 21st century: old and new challenges.** Health Policy, [S.l.], v. 63, p. 117-120, 2003.

MELO, Márcio Cristiano de; Barros, Henrique; Donalísio, Maria Rita. **Temporal trend of tuberculosis in Brazil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, e00081319, 2020 . [doi. 10.1590/0102-311x00081319](https://doi.org/10.1590/0102-311x00081319).

MIGLIORI GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. **Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis**. Eur Respir J. 2013;42(1):169- 79. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060633doi.org/10.1183/09031936.00136312> Acesso em outubro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Casos de Tuberculose - Desde 2001 - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) [Internet]. Informações de Saúde (TABNET) - Ministério da Saúde (MS). 2019 [citado 12 de novembro de 2020]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31009407&VObj=htp://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tuberc>

MORAZ, Gabriele et al . **Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática**. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , v. 20, n. 10, p. 3211-3229, Oct. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001003211&lng=en&nrm=iso>. access on 06 Set. 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.00962015>.

MORRISON J, Pai M, Hopewell PC. **Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis**. Lancet Infect Dis 2008; 8: 359–68.<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>. Acessado em 18/11/19.

MURRAY CJ, T. Vos, R. Lozano, *et al*. **Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010**. Lancet., 380 (2012), pp. 2197-2223 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)

NIKAIDO H. **Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux**. Science 1994; 264: 328-88.

Nita ME, Secoli S, Sarti FM. Análise de sensibilidade. In: Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, Sarti FM, Nobre M, Costa AM, Ono-Nita SK, Carrilho FJ. Avaliação de tecnologias em saúde. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.368.

PANERAI, R. B.; Peña Mohr, J. P. **Health technology assessment: methodologies for developing countries**. Washington D.C.: PAHO, 1989

PFYFFER, GE.; Brown-Elliott, B.A.; Wallace JR, R.J. **Mycobacterium: General characteristics, isolation, and staining procedures**. In: Murray, P. R., Baron, E.J., Tenover, M.A. et al. (Eds.). Microbiology. 8a ed. Washington: ASM Press, 2003. p.532-59.

POORAN A, Pieterse E, Davids M, Theron G, Dheda K. **What is the cost of diagnosis and management of drug resistant tuberculosis in South Africa?** PLoS One. 2013;8(1):e54587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054587>. disponível em <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054587>. Acesso em outubro de 2018.

PORTELA, M. C. **Diretrizes clínicas como instrumento de melhoria da qualidade da assistência suplementar: o papel da Agência Nacional de Saúde**. In: MONTONE, J.; CASTRO, A. J. W. (Org.). Documentos técnicos de apoio ao fórum de saúde suplementar de 2003. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar; Brasília: Ministério da Saúde, 2004. v. 3, tomo 2, p. 177-210.

PORTO, Alana Oliveira et al. **Morbimortalidade hospitalar por tuberculose pulmonar na Bahia e entre 2010 a 2014**. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 3, ago. 2017. ISSN 2238-3360. doi. 10.17058/reci.v7i3.7697.

RIEDER, H. L.; others. **Epidemiologic basis of tuberculosis control**. [s.l.] International union against tuberculosis and lung disease (IUATLD), 1999.

ROCHA JL, Dalcolmo MP, Borga L, Fedele D, Marques MG. **Tuberculose Multirresistente**. Pulmão RJ. 2008;17(1):27-32.

ROSSMAN, MD; Macgregor, R. **Introduction and brief history**. 1. ed. Philadelphia: mcgraw-hill, 1995.

SAAVACOOOL, J. **Philadelphia and the white plague**. Trans Stud Coll Physicians Phila, v. 8, p. 147-182, 1986.

SATO, Renato Cesar; ZOUAIN, Désirée Moraes. **Modelos de Markov aplicados a saúde**. Einstein (São Paulo), São Paulo , v. 8, n. 3, p. 376-379, Sept. 2010 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000300376&lng=en&nrm=iso. access on 15 Jul. 2020. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rb1567>.

SECOLI, Silvia Regina et al . **Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade**. Arq. Gastroenterol., São Paulo , v. 47, n. 4, p. 329-333, Dec. 2010 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000400002&lng=en&nrm=iso. access on 03 Jun. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000400002>.

Soarez PCD, Novaes HMD. **Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System**. Cad Saude Publica [Internet]. 18 de maio de 2017;33(4):e00040717. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00040717>

STEFFEN, Ricardo et al. **Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in DOTS and non-DOTS facilities in Rio de Janeiro, Brazil**. PLoS One, v. 5, n. 11, p. e14014, 2010.

TARANTINO, A B. **Doenças Pulmonares**. in: Doenças pulmonares. 6 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008

TORRANCE GW, Furlong W, Feeny D. **Health utility estimation**. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2002;2(2):99-108.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Hospital das Clínicas. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Normas para o diagnóstico, tratamento, isolamento e prevenção da tuberculose. São Paulo: Hospital das Clínicas/FMUSP; 2009.

Vassall A, van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, Davis JL, Whitelaw A, Nicol MP, Gler MT, Khaliqov A, Zamudio C, Perkins MD, Boehme CC, Cobelens F. **Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis**. PLoS Med. 2011 Nov;8(11):e1001120. doi: 10.1371/journal.pmed.1001120. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22087078; PMCID: PMC3210757.

VELÁSQUEZ GE, Becerra MC, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, Yedilbayev A, Shin SS, et al. **Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death.** Clin Infect Dis. 2014;59(1):9-15. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu209>. Acesso julho 2019.

VIANNA, PV. Carnevale, Zanetti, Valéria and Papali, Maria Aparecida. **Geografia, saúde e desenvolvimento urbano no interior paulista na passagem para o século XX: Domingos Jaguaribe e a construção da Estância Climática de Campos do Jordão.** Dez 2014, vol.21, no.4.

WHO - World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.

WHO. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Organização Mundial em Saúde (WHO). 2019 [citado 11 de novembro de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

WHO. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Tuberculose Resistente e Multi-Droga Resistente. Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_tb2.pdf. Acesso em setembro de 2018.

World Health Organization. Global Tuberculosis: WHO report. Geneva; 2013.

World Health Organization. Global Tuberculosis: WHO report. Geneva; 2016.

World Health Organization. Global Tuberculosis: WHO report. Geneva; 2019.

World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.

World Health Organization. **Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011.** Geneva; 2011.

ZHANG Y, Yew WW. **Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(11):1320-30.

ZHANG Y. **The magic bullets and tuberculosis drug targets.** Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:529-64.

ZUMLA A, Chalaya K, Centis R, D'ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. **Tuberculosis treatment and management--an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies.** Lancet Respir Med. 2015;3(3):220-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6). Acesso em agosto 2019.

ZUUR MA, van Asselt ADI, van 't Boveneind-Vrubleuskaya N, Aleksa A, Postma MJ, Alffenaar JWC. **Cost-utility analysis of high-dose treatment for intermediate-susceptible, dose-dependent tuberculosis patients.** Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Sep 1;22(9):991-999. doi: 10.5588/ijtld.17.0523. PMID: 30092863.