

Comunicação Breve

Comparação do desempenho do sistema *mycobacteria growth indicator tube* e meio Löwenstein-Jensen na detecção de rotina de *Mycobacterium tuberculosis* em unidades do sistema único de saúde no Rio de Janeiro: resultados preliminares de um ensaio clínico pragmático*

Performance comparison between the mycobacteria growth indicator tube system and Löwenstein-Jensen medium in the routine detection of *Mycobacterium tuberculosis* at public health care facilities in Rio de Janeiro, Brazil: preliminary results of a pragmatic clinical trial

Adriana da Silva Rezende Moreira, Gisele Huf, Maria Armanda Vieira, Leila Fonseca, Monica Ricks, Afrânio Lineu Kritski

Resumo

Em razão da recomendação da Organização Mundial da Saúde sobre o uso do sistema *mycobacteria growth indicator tube* (MGIT) 960 para o diagnóstico de tuberculose e da falta de evidências sobre o impacto clínico de sua incorporação em sistemas de saúde, um ensaio clínico pragmático está sendo conduzido para avaliar o desempenho clínico e a relação custo-efetividade do MGIT 960 em duas unidades do Sistema Único de Saúde na cidade do Rio de Janeiro, que tem uma elevada incidência de tuberculose. Apresentamos aqui, de forma sintética, o método e resultados preliminares do ensaio.

(ISRCTN.org Identifier: ISRCTN79888843 [<http://isrctn.org/>])

Descritores: Ensaio clínico controlado; Tuberculose; Testes diagnósticos de rotina.

Abstract

In view of the fact that the World Health Organization has recommended the use of the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) 960 system for the diagnosis of tuberculosis and that there is as yet no evidence regarding the clinical impact of its use in health care systems, we conducted a pragmatic clinical trial to evaluate the clinical performance and cost-effectiveness of the use of MGIT 960 at two health care facilities in the city of Rio de Janeiro, Brazil, where the incidence of tuberculosis is high. Here, we summarize the methodology and preliminary results of the trial.

(ISRCTN.org Identifier: ISRCTN79888843 [<http://isrctn.org/>])

Keywords: Controlled clinical trial; Tuberculosis; Diagnostic tests, routine.

O diagnóstico rápido da tuberculose é fundamental para a diminuição do tempo de transmissão da doença e, conseqüentemente, do número de pessoas infectadas pelo indivíduo doente. A baciloscopia possui baixa sensibilidade, e o maior problema da cultura para micobactérias é o longo tempo de incubação necessário.^(1,2) Novos testes, apesar do custo elevado, podem representar um avanço no combate à doença,

principalmente em pacientes infectados por HIV, ou aqueles atendidos em nível hospitalar.⁽³⁾

Em 2008, a Organização Mundial da Saúde⁽⁴⁾ recomendou o uso de meios líquidos, como *mycobacteria growth indicator tube* (MGIT, sistema tubo indicador de crescimento micobacteriano), pois, em estudos de acurácia diagnóstica, o MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) tem demonstrado resultados

* Trabalho realizado no Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Afrânio L. Kritski. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Ilha do Fundão, CEP 21541-912, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2562-2426. E-mail: kritskia@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Projeto CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT, processo no. 559081/2009. Recebido para publicação em 22/1/2013. Aprovado, após revisão, em 30/1/2013.

similares àqueles observados com o padrão ouro – meio sólido Löwenstein-Jensen (LJ), – seja na detecção de *Mycobacterium tuberculosis*, seja na identificação de cepas resistentes aos dois fármacos mais importantes nos regimes de tratamento antituberculose de primeira linha – rifampicina e isoniazida. Além disso, o espaço de tempo para liberar o resultado positivo (10 a 15 dias) é inferior ao do exame realizado em LJ, que varia de 20 a 40 dias.

Usualmente, quando os kits diagnósticos são validados pelo Food and Drug Administration dos EUA ou por organismos regulatórios europeus, os órgãos regulatórios de países em desenvolvimento tendem a prover o registro para a comercialização desses, desde que no instrumento de uso (bula) sejam incluídos os mesmos itens constantes dos produtos comercializados no país de origem. Entretanto, nos últimos anos, no Brasil, pesquisadores da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (Rede TB) têm proposto que, antes da liberação do registro de novos métodos diagnósticos relacionados a enfermidades de impacto em saúde pública, de sua alocação no mercado nacional e, principalmente, de sua incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS), esses sejam submetidos a uma avaliação de seu desempenho clínico e de sua relação de custo-efetividade, em condições de rotina, por meio de ensaios clínicos pragmáticos. Por meio desses estudos, é possível avaliar as intervenções de forma mais próxima possível às condições reais em que elas são aplicadas na prática clínica, servindo de amparo à tomada de decisões, em oposição aos ensaios clínicos ditos explanatórios, realizados em condições mais controladas, que respondem a questões sobre se e como uma intervenção funciona, necessárias para a obtenção de registro e comercialização de produtos. Estudos pragmáticos, por serem desenvolvidos em condições de rotina, não complicam a prática usual, não competem com as atividades de rotina e, por isso, são baratos e conseguem a colaboração voluntária da equipe.⁽⁵⁾

A Rede TB, com apoio do Ministério da Saúde, conduziu um ensaio clínico pragmático para avaliar o desempenho clínico e a relação custo-efetividade do MGIT 960 em duas unidades do SUS na cidade do Rio de Janeiro, que apresenta uma elevada incidência de tuberculose (85/100,000 habitantes). O presente estudo foi motivado pelas seguintes razões: a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso do MGIT 960 para o diagnóstico de tuberculose; até onde sabemos,

não há dados na literatura quanto à avaliação do impacto clínico do uso desse método diagnóstico ou quanto à análise econômica de sua incorporação em sistemas de saúde⁽⁶⁾; e esse método diagnóstico ainda não foi incorporado ao SUS no Brasil. O presente estudo envolveu pacientes internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pacientes ambulatoriais em uma unidade de saúde de nível secundário – Policlínica de Guadalupe (PG) da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Uma análise de custo-efetividade está atualmente em curso. A seguir, são apresentados, de forma sintética, o método e os resultados parciais do ensaio clínico. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRJ, sob número de 020/07, e o ensaio clínico foi registrado sob o identificador ISRCTN79888843.

Nos dois sítios do estudo, o principal critério de inclusão foi a suspeita de tuberculose em maiores de 16 anos; foram excluídos aqueles que já estavam em tratamento para tuberculose. O MGIT 960 foi comparado ao método tradicional (LJ). O desfecho principal foi a alteração da conduta inicial (iniciar ou interromper o tratamento) em dois meses após a inclusão do paciente no estudo. Os participantes foram randomizados e não houve cegamento, exceto para os avaliadores do desfecho. Medidas foram tomadas para garantir o sucesso da ocultação da randomização.

No HUCFF e na PG, respectivamente, 427 e 266 pacientes com suspeita de tuberculose foram randomizados entre abril de 2008 e outubro de 2010 e entre abril de 2008 e julho de 2009. Em ambos os sítios, o processo de randomização foi bem sucedido em produzir grupos com características clínicas e sociodemográficas semelhantes. No HUCFF, a população do estudo era composta de pacientes internados, enquanto, na PG, essa era composta de pacientes ambulatoriais. No HUCFF, a média da idade (51 vs. 45) e a proporção de participantes do sexo masculino (55% vs. 50%) foram um pouco maiores do que na PG. Além disso, a avaliação presuntiva de tuberculose, realizada por uma enfermeira experiente e bem treinada no momento da inclusão dos pacientes no estudo, foi bem maior no HUCFF que na PG (20% vs. 4%). Os resultados parciais são apresentados na Tabela 1.

Alguns aspectos relevantes foram observados. A baciloscopia foi ineficaz para os pacientes

Tabela 1 – Comparação do desempenho do teste MGIT 960 e meio sólido Löwenstein-Jensen no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e na Policlínica de Guadalupe, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.^a

Variáveis	HUCFF		PG	
	MGIT	LJ	MGIT	LJ
	(n = 214)	(n = 213)	(n = 134)	(n = 132)
Baciloscopia positiva	6 (2,8)	10 (4,7)	29 (21,6)	24 (19,0)
Cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i>	25 (11,7)	20 (10,0)	38 (28,3)	31 (23,5)
Tempo para resultado, dias ^b	10,7 ± 5,7 (4-25)	31,7 ± 8,9 (19-49)	10,6 ± 7,0 (2-31)	29,5 ± 8,9 (14-55)

HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho; PG: Policlínica de Guadalupe; MGIT: *mycobacteria growth indicator tube*; e LJ: Löwenstein-Jensen. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp (variação).

do HUCFF, que eram, em geral, paucibacilares. Os resultados parecem indicar uma vantagem para o MGIT nos dois locais do estudo, visto que a comunicação dos resultados ao médico assistente foi mais rápida. No momento, a análise final do desempenho clínico dos testes em relação a desfechos importantes para os pacientes (morbidade, mortalidade, tempo de internação, uso de medicamentos desnecessários e, nos pacientes diagnosticados com tuberculose, conversão bacteriológica e resposta ao tratamento medicamentoso) está sendo realizada.

Referências

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Fair E, Hopewell PC, Pai M. International Standards for Tuberculosis Care: revisiting the cornerstones of tuberculosis care and control. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(1):61-5. PMID:17266454. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.1.61>
3. World Health Organization. New Laboratory Diagnostic Tools for Tuberculosis control. Geneva: World Health Organization; 2008.
4. World Health Organization. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Geneva: World Health Organization; 2007.
5. Huf G, Kritski A. Evaluation of the clinical utility of new diagnostic tests for tuberculosis: the role of pragmatic clinical trials. *J Bras Pneumol.* 2012;38(2):237-45. PMID:22576433. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000200014>
6. Ferrante di Ruffano L, Hyde CJ, McCaffery KJ, Bossuyt PM, Deeks JJ. Assessing the value of diagnostic tests: a framework for designing and evaluating trials. *BMJ.* 2012;344:e686. PMID:22354600. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e686>

Sobre os autores

Adriana da Silva Rezende Moreira

Enfermeira. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Gisele Huf

Pesquisadora. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Maria Armanda Vieira

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Leila Fonseca

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Monica Ricks

Pesquisadora. Programa Acadêmico de Tuberculose, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Afrânio Lineu Kritski

Professor Titular em Tisiologia e Pneumologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.