

Análise de custo-efetividade de protocolos no diagnóstico da tuberculose bovina em um rebanho naturalmente infectado¹

Luciana S. Medeiros^{2*}, Yuri K. Carvalho², Raimundo Cláudio G. Maciel³
e Walter Lilenbaum⁴

ABSTRACT.- Medeiros L.S., Carvalho Y.K., Maciel R.C.G. & Lilenbaum W. 2016. [Cost-effectiveness of protocols for diagnosis of bovine tuberculosis in a naturally infected herd.] Análise de custo-efetividade de protocolos no diagnóstico da tuberculose bovina em um rebanho naturalmente infectado. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 36(6):485-491. Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre, Rodovia BR-364 Km 4, Rio Branco, AC 69915-900, Brazil. E-mail: lusmedeiros@yahoo.com.br

In several countries, bovine tuberculosis, caused by *Mycobacterium bovis*, is an economic and public health problem. Worldwide disease eradication programs are implemented with policies based on tuberculin testing and slaughter of reactive animals. However, little is known about the costs and the effectiveness of the eradication policies. We evaluated the cost-effectiveness of bovine tuberculosis diagnostic protocols on a multidisciplinary approach, applied in a naturally infected herd. Regarding the cost-effectiveness analysis (C/Ef) of *ante-mortem* diagnostic protocols, the Cervical Comparative Test (C/Ep=4.68), when used alone, is the diagnostic protocol most cost-effective for a naturally infected herd. For *post-mortem* confirmatory diagnostic, the histopathology (C/Ep=17.47) associated with the Cervical Simple Test and Cervical Comparative Test was the most cost-effective choice for the animals studied in this herd. However, the only diagnostic protocol that was able to identify 100% of the infected animals was the ELISA associated with the IFN test.

INDEX TERMS: Tuberculosis, cattle, diagnosis, cost-effectiveness.

RESUMO.- Em diversos países, a tuberculose bovina, causada por *Mycobacterium bovis*, é tanto um problema econômico quanto de saúde pública. Mundialmente, são implementados programas de erradicação da enfermidade com políticas baseadas em testes tuberculínicos e abate dos animais reativos, porém pouco se sabe sobre os custos e a efetividade das políticas de erradicação. O presente estudo avaliou a relação de custo-efetividade dos protocolos de diagnóstico da tuberculose bovina, em uma abordagem multidisciplinar, empregados em um rebanho naturalmente infectado. Após realização da análise de custo-efetividade (C/Ef) dos protocolos diagnósticos *ante-mortem*

observou-se que o Teste Cervical Comparativo (C/Ef=4,68), quando utilizado isoladamente, é a escolha diagnóstica mais custo-efetiva para um rebanho naturalmente infectado. Para os protocolos confirmatórios de diagnóstico *post-mortem* a histopatologia (C/Ef=17,47) associada ao Teste Cervical Simples e Teste Cervical Comparativo foi a escolha mais custo-efetiva para os animais do rebanho estudado. Entretanto, o único protocolo eficaz em diagnosticar 100% dos animais infectados foi o uso em conjunto do teste humoral ELISA associado ao teste celular IFN.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Tuberculose, bovinos, diagnóstico, custo-efetividade.

INTRODUÇÃO

A tuberculose bovina vem sendo alvo de intensa campanha de erradicação por meio de um programa nacional, o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT) (Brasil 2006). Porém apesar da instituição dos programas de sanidade animal em caráter nacional, não existe uma avaliação econômica prévia relatando os custos relacionados à sua aplicação (Sancho

¹ Recebido em 19 de junho de 2015.

Aceito para publicação em 1 de abril de 2016.

² Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rodovia BR-364 Km 4, Rio Branco, AC 69915-900, Brasil.
*Autor para correspondência: lusmedeiros@yahoo.com.br

³ Centro de Ciências Jurídicas e Sociais Aplicadas, Ufac, Rodovia BR-364 Km 4, Rio Branco, AC 69915-900, Brasil.

⁴ Laboratório de Bacteriologia Veterinária, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rua Hernani Mello 101, Sala 309, Niterói, RJ 24210-130, Brasil.

2008). Neste sentido é importante enfatizar o custo relacionado aos testes de diagnóstico dentro de um programa de erradicação da tuberculose bovina, já que, após o abate de animais reativos ao teste, este é reportado como o segundo maior contribuinte nos custos totais de um surto (Bennett & Cooke 2006).

Em paralelo aos estudos de custo para diagnóstico e controle de enfermidades dos animais, observa-se um incremento dos estudos relacionados à identificação do custo-benefício e custo-efetividade na área de medicina veterinária (Sohn et al. 2009, Boklund et al. 2013). No que diz respeito aos protocolos de diagnóstico, ambas as relações são cruciais para tomada de decisões em programas de prevenção e erradicação de enfermidades, e para o possível tratamento ou execução de sacrifício animal. Uma distinção primordial entre as análises custo-benefício e custo-efetividade reside na tipologia dos projetos/programas a serem avaliados, uma vez que a primeira é uma prática consagrada nas avaliações de projetos de investimento de capital, que necessariamente relaciona os benefícios aos custos em termos monetários. Já a análise custo-efetividade é mais indicada em projetos sociais ou governamentais, que prestam serviços complexos que envolvem vidas humanas – dimensão ética –, demandando uma relação qualitativa dos benefícios em virtude dos custos quantitativos (Brasil 2009, Vanni et al. 2009). Assim, a análise de custo-efetividade é a mais apropriada quando o objetivo da avaliação é comparar protocolos, como no caso dos diferentes testes para o diagnóstico da tuberculose bovina, e para identificar qual a intervenção que irá promover um maior impacto com o menor custo unitário (Sohn et al. 2009).

Apesar dos diversos estudos sobre a eficácia, vantagens e desvantagens dos diferentes protocolos de diagnóstico da tuberculose bovina (Waters et al. 2011, Marassi et al. 2013), são escassos os dados referentes aos custos do seu diagnóstico, e até o presente momento não existem estudos sobre custo-efetividade para esta enfermidade no Brasil. O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação econômica do uso de testes de diagnóstico utilizados *ante-mortem* e *post-mortem* em animais provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Em trabalho já publicado por nosso grupo (Marassi et al. 2013), um rebanho leiteiro compreendendo 274 vacas mestiças no Rio de Janeiro foi estudado. De acordo com o teste cervical comparativo (TCC) foram identificadas 32 vacas reativas. Entre os 242 animais negativos aos testes intradérmicos foram selecionadas aleatoriamente 18 vacas para realização do teste do gama-interferon (IFN) e ELISA conforme descrito. Os animais positivos a pelo menos um dos testes empregados *ante-mortem* foram selecionados para o abate para coleta de amostras de tecidos, a fim de realizar a cultura bacteriológica e avaliação histopatológica. O status do rebanho foi confirmado com a identificação de 16 animais positivos na cultura e nove animais com lesões típicas na histopatologia. Os resultados sugeriram que nenhum dos protocolos de diagnóstico para tuberculose quando empregados isoladamente possibilitou a identificação de todos os animais infectados (Quadro 1).

Utilizando as informações armazenadas pelo grupo em um banco de dados primários, foram considerados para a avaliação do custo-efetividade duas estratégias de diagnóstico de acordo com sua aplicabilidade *ante mortem* e *post mortem* (Quadro 2). Estas estratégias foram divididas ainda em dez protocolos de acordo

Quadro 1. Sensibilidade e especificidade dos protocolos de diagnóstico da tuberculose bovina aplicados em bovinos e amostras de tecido, de soro e plasma bovino provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina

Protocolos de Diagnóstico	Número de animais		Sensibilidade	Especificidade
	Infectados	Sadios		
TCS	Positivo	21	61,7%	100%
	Negativo	13		
TCC	Positivo	32	94,1%	100%
	Negativo	02		
TCS + TCC	Positivo	32	94,1%	100%
	Negativo	02		
IFN	Positivo	33	97,1%	87,5%
	Negativo	01		
ELISA	Positivo	08	24,2%	73,3%
	Negativo	25		
TCC + IFN	Positivo	33	97,1%	87,5%
	Negativo	01		
TCC + ELISA	Positivo	33	97,1%	75%
	Negativo	01		
IFN + ELISA	Positivo	34	100%	62,5%
	Negativo	00		
TCS + TCC + Cultura bacteriológica	Positivo	34	100%	100%
	Negativo	00		
TCS + TCC + Histopatologia	Positivo	32	94,1%	93,8%
	Negativo	02		

TCS = Teste cervical simples, TCC = teste cervical comparativo, IFN = teste do gama-interferon, ELISA = MPB 70-83. TCS + TCC + Cultura bacteriológica foi o protocolo utilizado como padrão ouro. Fonte: Marassi et al. (2013).

Quadro 2. Estratégias de diagnóstico da tuberculose bovina de acordo com sua aplicabilidade

Estratégias de diagnóstico	Testes de diagnóstico	Aplicabilidade
<i>Ante-mortem</i>	Testes tuberculínicos Interferon Gama - IFN ELISA MPB70-83	Diagnóstico celular de rebanho Diagnóstico celular precoce Identificação de animais anérgicos (Diagnóstico humoral)
<i>Post-mortem</i>	Cultura bacteriana Histopatologia	Confirmação de diagnóstico individual Confirmação de diagnóstico individual

Fonte: Marassi et al. (2013).

com a sua aplicabilidade dentro da estratégia *ante-mortem*: (1) TCS = triagem, (2) TCS + TCC = triagem + teste confirmatório (conforme recomendação do MAPA), (3) TCC = diagnóstico isolado, (4) TCC+IFN = diagnóstico + teste confirmatório, (5) IFN = diagnóstico isolado, (6) ELISA = diagnóstico isolado, (7) IFN+ELISA = diagnóstico + ferramenta complementar, (8) TCC+ELISA = diagnóstico + ferramenta complementar; ou *post-mortem*: (9) TCS+TCC = triagem + teste confirmatório (conforme recomendação do MAPA) + Cultura = diagnóstico confirmatório *post-mortem*, (10) TCS + TCC = triagem + teste confirmatório (conforme recomendação do MAPA) + Histopatologia = diagnóstico confirmatório *post-mortem* (Quadros 1 e 2).

Avaliação econômica

Estimação dos custos. Os custos para a realização dos testes e relacionados aos equipamentos de proteção pessoal foram obtidos diretamente no mercado de acordo com a prática de diagnóstico estabelecida no projeto para os anos de 2006 e 2007 (Marassi et al. 2013), em fornecedores do Rio de Janeiro e São Paulo e em revisão de literatura. Como o kit de IFN foi gentilmente doado pelo Dr. Paul Wood, (CSL, Austrália), seu custo foi baseado nos valores calculados para o ELISA MPB 70-83, já que os dois testes foram realizados no mesmo laboratório e não estão disponíveis os dados associados aos custos de importação deste teste. O custo total associado a cada protocolo para realização dos testes foi estimado ao somarem-se os custos fixos e variáveis. Após computar o custo total, o custo unitário por protocolo foi calculado dividindo-se o custo total pelo número de amostras/animais testados. As análises de custo-efetividade e de sensibilidade foram realizadas utilizando o programa Microsoft Office Excel® 2010.

Análise de custo-efetividade. A efetividade de cada protocolo foi estabelecida como o número de animais corretamente

diagnosticados. Como padrão-ouro foram utilizados os resultados da cultura para micobactérias e do Teste Cervical Comparativo (TCC). A análise de custo-efetividade identificou o protocolo que promoveu o maior número de animais corretamente diagnosticados como positivos com o menor custo total. Neste sentido foram calculadas as relações de custo-efetividade (C/Ef), por protocolo, considerando os custos totais (C) no numerador e a efetividade (Ef) no denominador.

Adicionalmente trabalhou-se com a razão incremental de novos protocolos diagnósticos comparados com o protocolo de referência existente para rebanhos leiteiros (TCS + TCC) (Brasil 2006). A razão incremental de custo-efetividade foi definida como a razão entre a diferença dos custos do novo protocolo e do vigente, e a diferença das efetividades dos mesmos ($RI = C1 - C2 / Ef1 - Ef2$). A razão incremental de custo-efetividade expressou o custo por uma unidade de efetividade (Vanni et al. 2009).

RESULTADOS

Custo dos testes de diagnóstico

Os resultados das estimativas de custo dos testes diagnósticos para o rebanho estudado encontram-se descritas nos Quadros 3 e 4.

Análise de custo-efetividade dos protocolos de diagnóstico

Os resultados das análises de custo-efetividade dos protocolos empregados no diagnóstico *ante-mortem* e *post-mortem* da tuberculose bovina em um rebanho naturalmente infectado encontram-se descritos nos Quadros 5 e 6.

Quadro 3. Componentes de custo referentes aos testes diagnósticos utilizados em bovinos e amostras de tecido, de soro e plasma bovino provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina

Itens	TCS	TCC	IFN	ELISA	CULTURA	HP
	Custo em dólar dos EUA/USD (2007)					
Transporte	98.03	98.03	49.01	49.01	49.01	49.01
Assistência Veterinária	125.94	125.94	62.97	62.97	62.97	62.97
Materiais usados a campo	127.52	164.25	85.54	85.54	169.50	180.00
Mobilização de funcionários da fazenda à campo	52.48	52.48	26.24	26.24	26.24	26.24
Materiais de consumo de laboratório	0.00	0.00	374.84	374.84	393.58	196.79
Salário de técnico laboratório III	0.00	0.00	187.66	187.66	750.63	187.66
Depreciação de equipamentos laboratoriais	0.00	0.00	68.64	68.64	90.52	96.61
TOTAL	403.97	440.70	854.90	854.90	1,542.45	799.28

TCS = Teste cervical simples, TCC = teste cervical comparativo, IFN = teste do gama-interferon, ELISA = ELISA MPB 70-83.

Quadro 4. Custos totais e unitários dos protocolos diagnósticos utilizados em bovinos e amostras de tecido, de soro e plasma bovino provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina

Protocolos de diagnóstico	Custo total (USD)	Custo Unitário (USD)
1. TCS	403.97	8.08
2. TCS + TCC	844.67	16.89
3. TCC	440.70	8.81
4. TCC + IFN	1,295.60	25.91
5. IFN	854.90	17.10
6. ELISA	854.90	17.10
7. IFN + ELISA	1,709.80	34.20
8. TCC + ELISA	1,295.60	25.91
9. TCS + TCC + Cultura	2,387.12	95.48
10. TCS + TCC + Histopatologia	1,643.95	65.76

TCS = Teste cervical simples, TCC = teste cervical comparativo, IFN = teste do gama-interferon, ELISA = MPB 70-83.

Quadro 5. Resultados das análises de custo-efetividade dos protocolos empregados no diagnóstico *ante-mortem* da tuberculose bovina em 50 bovinos provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina. Custo em dólar dos EUA/USD (2007)

Protocolos <i>ante-mortem</i>	C	I-C	Ef	I-Ef	C/Ef	I-C/I-Ef
1. TCS	403.97	-440.70	61.70	-32.40	6.55	13.60
2. TCS + TCC	844.67	0.00	94.10	0.00	8.98	---
3. TCC	440.70	-403.97	94.10	0.00	4.68	---
4. TCC + IFN	1,295.60	450.93	97.10	3.00	13.34	150.31
5. IFN	854.90	10.23	97.10	3.00	8.80	3.41
6. ELISA	854.90	10.23	24.20	-69.90	35.33	---
7. IFN + ELISA	1,709.80	865.13	100.00	5.90	17.10	146.63
8. TCC + ELISA	1,295.60	450.93	97.10	3.00	13.34	150.31

TCS = Teste cervical simples, TCC = teste cervical comparativo, IFN = teste do gama-interferon, ELISA = MPB 70-83; C = custo total; I-C = incremento dos protocolos no custo total; Ef = efetividade (reincidência evitada); I-Ef = incremento dos protocolos na efetividade; I-C/Ef = razão incremental do custo-efetividade.

Quadro 6. Resultados das análises de custo-efetividade na confirmação *post-mortem* do diagnóstico da tuberculose bovina em 25 bovinos provenientes de um rebanho naturalmente infectado com tuberculose bovina. Custo em dólar dos EUA/USD (2007)

Protocolos <i>post-mortem</i>	C	I-C	Ef	I-Ef	C/Ef	I-C/I-Ef
1. TCS + TCC + Cultura	2,387.12	1,542.45	100.00	5.90	23.87	135.47
2. TCS + TCC + Histopatologia	1,643.95	799.28	94.10	0.00	17.47	---

TCS = Teste cervical simples, TCC = teste cervical comparativo, IFN = teste do gama-interferon, ELISA = MPB 70-83; C = custo total; I-C = incremento dos protocolos no custo total; Ef = efetividade (reincidência evitada); I-Ef = incremento dos protocolos na efetividade; I-C/Ef = razão incremental do custo-efetividade.

DISCUSSÃO

Nos países onde o programa de controle está em curso há mais tempo, a prevalência de tuberculose bovina nas áreas sob controle dos programas de erradicação é baixa, entretanto poucas áreas obtiveram a total erradicação da infec-

ção (Schiller et al. 2010). Este fato pode ser decorrente, entre outros fatores, de limitações técnicas dos protocolos de diagnóstico (Schiller et al. 2010, Waters et al. 2011, Marassi et al. 2013).

Novos protocolos de erradicação devem ser reforçados por sistemas de controle mais direcionados e testes complementares que também tenham alta acurácia em nível de rebanho e individual (Schiller et al. 2010). No presente estudo foi realizada uma avaliação econômica da abordagem multidisciplinar de diagnóstico da tuberculose bovina utilizando dados primários provenientes de um rebanho naturalmente infectado. Uma limitação importante deste estudo a ser considerada é o número de animais/unidades amostrais estudadas (Brasil 2009). Logo, é esperado que quanto maior o número de animais testados menor seja o custo médio individual do protocolo diagnóstico (Bennett & Cooke 2006, Bennett 2009), e que os valores apresentados para os animais deste rebanho sejam superiores aos possivelmente estimados em outros estudos com rebanhos em que se testam mais animais.

Analisando os custos dos protocolos de diagnóstico *ante-mortem* observou-se que os maiores custos dos testes tuberculínicos foram o transporte associado à assistência técnica veterinária. É importante enfatizar o custo relacionado aos testes dentro de um programa de erradicação da tuberculose bovina, já que, após o abate de animais reativos ao teste, este é o segundo maior contribuinte nos custos totais de um surto (Bennett & Cooke 2006). Este incremento do custo total é principalmente devido aos custos fixos relacionados com a necessidade de uma segunda visita à propriedade, o que inclui transporte, assistência veterinária e mobilização de funcionários da fazenda. Entretanto quando a parcela de custos fixos é o principal componente dos custos, como no caso da assistência veterinária, à medida que mais animais forem testados em um dia de visita técnica, espera-se que a relação custo-efetividade se torne cada vez mais favorável (Brasil 2009). Dependendo do número de animais no rebanho pode ainda surgir a necessidade de dois ou mais dias de testes já que o número de animais testados tem um limite diário devido a contenção de animais e tempo de trabalho dos empregados. Nestes casos, se o protocolo clássico de teste de triagem associado ao teste confirmatório for aplicado, os custos totais poderiam ser duplicados ou mesmo triplicados a depender do tamanho do rebanho.

Analisando os custos dos protocolos de diagnóstico confirmatórios *post-mortem* utilizados isoladamente, a histopatologia apresentou o menor custo quando comparada a cultura bacteriológica para 25 animais. Nos dois casos os reagentes utilizados no laboratório associados à remuneração do técnico de laboratório compuseram a maior fonte de custo dos protocolos. Entretanto, analisar os protocolos observando somente os custos não permite levar em consideração as particularidades da evolução da resposta imune em animais infectados por *M. bovis* e a sua aplicação em diferentes situações epidemiológicas.

Está bem estabelecido que *M. bovis* leva a uma reação do tipo hipersensibilidade tardia e que o reconhecimento dos antígenos de micobactérias pelos linfócitos T é sugerido como a principal resposta imune à tuberculose (Waters

et al. 2011). Entretanto sabe-se que anticorpos são também produzidos por células B nas etapas avançadas da tuberculose bovina (Pollock & Neill 2002, Welsh et al. 2005). A progressão da doença pode explicar a anergia aos testes intradérmicos de alguns bovinos infectados, os quais são baseados na resposta imune mediada por células. A ausência da resposta celular nos animais infectados ocorre particularmente, mas não exclusivamente, quando a carga bacteriana é alta (Waters et al. 2011). É importante ressaltar que os animais anérgicos possuem resposta imune, entretanto esta está direcionada a outros antígenos, não predominantes nos testes tuberculínicos. Para se racionalizar a tomada de decisões no nível da programação de serviços de saúde são necessários instrumentos de análise para quantificar recursos e produtos. Neste sentido utilizam-se técnicas de avaliação econômica como relação custo-efetividade que cruza o critério do custo com aquele do grau de cumprimento dos objetivos (Piola & Vianna 2002).

Os estudos de custo efetividade medem as consequências dos protocolos diagnósticos em animais potencialmente infectados. Analisando as relações de C/Ef dos protocolos de diagnóstico *ante-mortem*, o TCC, quando utilizado isoladamente, apresentou a melhor relação C/Ef (4,68). Neste caso este protocolo demonstrou ser mais barato, sem perda ou ganho de efetividade em relação ao padrão (TCS + TCC). O efeito de escala no TCC se torna evidente tornando a escolha deste teste, quando utilizado sozinho, a escolha mais custo-efetiva para subsidiar o programa. A segunda opção a ser considerada foi o uso isolado do IFN (C/Ef=8,80). Apesar de mais caro, também se mostrou mais efetivo permitindo o diagnóstico dos animais identificados pelo padrão ouro, e de animais recentemente infectados e não reagentes ao padrão. O uso do IFN requer somente uma manipulação do animal e, uma vez que a estimulação dos linfócitos é realizada *in vitro*, e, em contraste com as provas de tuberculinização, não é necessário esperar 60 ou 90 dias para repetir o teste, mesmo quando os resultados forem inconclusivos (Marassi et al. 2013). Na realidade, este teste pode ser repetido quantas vezes forem necessárias, a qualquer intervalo de tempo, uma vez que o animal não é inoculado com PPD. A interpretação dos resultados é baseada nos valores numéricos, o que torna este teste mais objetivo que as reações de hipersensibilidade mensuradas na pele do animal (Waters et al. 2011).

O protocolo IFN + ELISA apesar de mais caro, deve ser considerado, pois foi o único capaz de identificar 100% dos animais infectados, incluindo os animais anérgicos e recentemente infectados, o que tende a reduzir prazos para a erradicação e conseqüentemente custos com testes posteriores. É importante ressaltar que a especificidade conjunta dos testes é baixa (62,5%), aumentando o número de animais sadios erroneamente identificados como infectados nos testes. No entanto, não é possível excluir a possibilidade de tais animais serem recentemente infectados e, portanto, não diagnosticados pelos outros métodos. O abate de animais falso-positivos, embora eficiente do ponto de vista sanitário, aumenta o custo do programa e este valor também poderia ser embutido no custo dos testes diagnósticos, tornando menos custo-efetivo o uso do IFN associado ao ELISA.

O IFN é um procedimento diagnóstico desenvolvido em outro país (Waters et al. 2011) e o ELISA MPB70-83 é ainda um protocolo experimental no Brasil. Neste caso parte dos custos são relativos a patentes e padronização e podem ser modificados no decorrer do tempo à medida que novas tecnologias forem desenvolvidas nacionalmente. A vantagem comum aos dois protocolos é a possível diminuição de fraudes, já que todo o procedimento diagnóstico pode ser realizado em laboratórios oficiais e credenciados, e devem ser considerados para o fortalecimento do PNCEBT no Brasil. Os testes poderiam ser incluídos como ferramentas oficiais de confirmação de foco, ficando as amostras clínicas armazenadas nos laboratórios credenciados.

Avaliando a relação C/Ef do uso isolado do ELISA (35,33), se somente for considerada a questão econômica, poderia ser sugerido descartar seu uso por ser menos efetivo e mais custoso comparado ao padrão ouro. Entretanto esta ferramenta possibilitou diagnosticar animais anérgicos que permaneceriam no rebanho como fontes de infecção; adicionalmente o ELISA poderia ser usado como ferramenta de vigilância epidemiológica complementar em cenários futuros específicos. Em uma situação de vigilância de rebanhos para identificação de outras doenças infecciosas como leptospirose, toxoplasmose ou brucelose, os soros colhidos também poderiam ser submetidos ao ELISA para monitoramento da tuberculose bovina. O uso do ELISA MPB70/83 já foi descrito como uma valiosa ferramenta de uso complementar (Marassi et al. 2011), e em conjunto com outros programas de vigilância e monitoramento, o custo médio unitário do teste poderia diminuir, já que os custos fixos como assistência veterinária e mobilização de funcionários seriam compartilhados com o diagnóstico de outras enfermidades.

Analisando as relações de custo-efetividade dos protocolos de diagnóstico confirmatório *post-mortem* utilizados, a histopatologia apresentou a melhor relação C/Ef quando comparada a cultura bacteriológica. Entretanto existem desvantagens na utilização da histopatologia, como a impossibilidade de manter cepas para futuros estudos moleculares e epidemiológicos. Neste caso a cultura associada a ferramentas de epidemiologia molecular possibilitam a identificação de diferentes cepas e auxiliam no rastreamento das fontes de infecção (Figueiredo et al. 2012). Adicionalmente a histopatologia somente serve como teste confirmatório para animais reagentes aos testes diagnósticos *ante-mortem* para tuberculose bovina, já que possibilita apenas a visualização de granulomas, não fornecendo um diagnóstico específico para enfermidade (Medeiros et al. 2012). Este fato pode ser claramente observado em um recente estudo (Furlanetto et al. 2012) no qual se pesquisava a prevalência da tuberculose bovina em animais abatidos em Mato Grosso, Brasil. De um total de 198 carcaças apresentaram lesões suspeitas de tuberculose ou linfadenite, apenas três (0,015%) foram confirmadas como efetivamente tuberculosas pelos exames bacteriológico e molecular. Apesar da relação C/Ef fornecer uma diretriz na escolha do protocolo empregado, quando não há uma intervenção claramente dominante é necessário considerar a razão incremental de custo-efetividade (I-C/I-Ef) (Vanni et al. 2009).

Analisando a razão incremental de custo-efetividade dos protocolos de diagnóstico *ante-mortem* utilizados, o TCC utilizado isoladamente apesar da melhor relação C/Ef não obteve incremento de efetividade, logo a razão incremental não pode ser calculada. Neste caso a melhor alternativa seria o uso isolado do IFN (I-C/I-Ef = 3,41) com a melhor razão incremental quando comparada aos outros protocolos. Entretanto em situações epidemiológicas especiais, principalmente na suspeita da existência de animais anérgicos, somente este protocolo não é capaz de reduzir o risco a ponto de eliminar todas as fontes de infecção e consequentemente eliminar a infecção no rebanho. Apesar do protocolo de diagnóstico por ELISA associado ao IFN apresentar a segunda pior razão incremental (I-C/I-Ef = 146,63) entre os protocolos diagnósticos *ante-mortem*, esta foi a única condição em que todos os animais infectados do rebanho foram diagnosticados. Em um cenário futuro o uso em grande escala destes protocolos laboratoriais poderia diminuir o custo médio individual de diagnóstico e ter seu uso expandido em território nacional. No caso de um rápido decréscimo da prevalência, espera-se que os custos com o programa também diminuam. O maior custo de um programa de erradicação está relacionado ao abate de animais reativos (Bennett & Cooke 2006), logo quanto mais precocemente as fontes de infecção forem diagnosticadas, menos animais se infectarão no futuro, e consequentemente menos animais serão abatidos a longo prazo.

Considerando a razão incremental de custo-efetividade dos protocolos de diagnóstico confirmatório *post-mortem*, a histopatologia, apesar da melhor relação C/Ef, quando comparada à cultura bacteriológica, não obteve incremento de efetividade, logo a razão incremental não pode ser calculada. Deve-se levar em consideração que apesar do isolamento de *M. bovis* ser o protocolo ideal para a comprovação da infecção individual, a dificuldade de obter amostras representativas dos animais vivos, o tempo gasto com o pré-tratamento, o lento crescimento e o tempo adicional para a identificação bioquímica representam importantes limitações dos testes (Marassi et al. 2013). Associados a avaliação de custo-efetividade os exames histopatológicos seriam uma alternativa rápida, prática e barata.

A decisão de escolha de uma nova intervenção depende do valor que a sociedade está disposta a pagar por este ganho adicional no diagnóstico de uma enfermidade (Vanni et al. 2009). Ademais, deve-se considerar que em outros cenários, com diferentes prevalências da enfermidade, a avaliação econômica dos protocolos poderia sofrer modificações no que concerne a variações de eficácia e custo total dos testes. As diferenças entre os diversos métodos de estimação de custos podem estar ligadas às características regionais de cada estudo, as quais afetam os cálculos de custos (Segala & Silva 2007, Vanni et al. 2009). Não foi possível acompanhar o rebanho após a conclusão deste estudo. Entretanto relatos informais do veterinário da fazenda indicaram diminuição da enfermidade. Neste caso a erradicação só seria possível com protocolos de "teste e abate" continuados, associados a melhoria do manejo do rebanho e maior conhecimento da resposta imune dos hospedeiros infectados conforme proposto por Pollock & Neill (2002).

CONCLUSÕES

Em conclusão, a ferramenta mais custo efetiva para subsidiar o programa de erradicação é a utilização do TCC como ferramenta única diagnóstica, que apresentou o melhor C/Ef, não necessitando gastos adicionais com uma subsequente visita técnica para confirmação.

O único protocolo eficaz em diagnosticar 100% dos animais infectados é o uso em conjunto do teste humoral ELISA associado ao teste celular IFN.

REFERÊNCIAS

- Bennett R.M. & Cooke R.J. 2006. Costs to farmers of a tuberculosis breakdown. *Vet. Rec.* 158:429-432.
- Bennett R.M. 2009. Farm costs associated with premovement testing for bovine tuberculosis. *Vet. Rec.* 164:77-79.
- Boklund A., Halasa T., Christiansen L.E. & Enoe C. 2013. Comparing control strategies against foot-and-mouth disease: Will vaccination be cost-effective in Denmark? *Prev. Vet. Med.* 1:206-219.
- Brasil 2006. Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT)/organizadores, Vera Cecilia Ferreira de Figueiredo, José Ricardo Lôbo, Vitor Salvador Picão Gonçalves. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, MAPA/SDA/DSA, Brasília, DF. 188p.
- Brasil 2009. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF. 145p.
- Figueiredo E.E., Ramos D.F., Medeiros L., Silvestre F.G., Lilenbaum W., Silva J.T., Paschoalin V.M. & Dellagostin O.A. 2012. Multiple strains of *Mycobacterium bovis* revealed by molecular typing in a herd of cattle. *Vet. J.* 193:296-298.
- Furlanetto L.V., Figueiredo E.E.S., Conte Júnior C.A., Silva F.G.S., Duarte R.S., Silva J.T., Lilenbaum W. & Paschoalin V.M.F. 2012. Prevalência de tuberculose bovina em animais e rebanhos abatidos em 2009 no estado de Mato Grosso, Brasil. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64:274-280.
- Marassi C.D., Medeiros L.S. & Lilenbaum W. 2011. Use of recombinant proteins mpb70 or mpb83 as capture antigens in ELISAs to confirm bovine tuberculosis infections in Brazil. *Acta Trop.* 118:101-104.
- Marassi C.D., Medeiros L., Figueiredo E., Fonseca L.S., Duarte R., Paschoalin V., Oelemann W.M.R. & Lilenbaum W. 2013. A multidisciplinary approach to diagnose naturally occurring bovine tuberculosis in Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 33:15-20.
- Medeiros L.S., Marassi C.D., Figueiredo E.E.S., Leite J., Ferreira A.M.R. & Lilenbaum W. 2012. Assessing the histopathology to depict the different stages of bovine tuberculosis infection in a naturally infected herd. *Pesq. Vet. Bras.* 32:135-139.
- Piola S.F. & Vianna S.M. 2002. Economia da Saúde: conceitos e contribuições para a gestão da saúde. 3ª ed. Ipea, Brasília. 294p.
- Pollock J.M. & Neill S.D. 2012. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet. J.* 163:115-127.
- Sancho L.G. 2008. Revisitando a literatura sobre custo-efetividade e utilidade em saúde. *Cad. Saúde Pública* 24:2735-2746.
- Schiller I.B., Oesch H.M., Vordermeier M.V., Palmer B.N., Harris K.A., Orloski B.M., Buddle T.C., Thacker K.P., Lyashchenko W.R. & Waters W.R. 2010. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transbound. Emerg. Dis.* 57:205-220.
- Segala C.Z.S. & Silva I.T. 2007. Apuração dos custos na produção de leite em uma propriedade rural do município de Irani/SC. *Custos e Agronegócio Online* 3(1):61-86.
- Sohn H., Minion J., Albert H., Dheda K. & Pai M. 2009. Tb diagnostic tests: how do we figure out their costs? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7:723-733.

- Waters W.R., Palmer M.V., Thacker T.C., Davis W.C., Sreevatsan S., Coussens P., Meade K.G., Hope J.C. & Estes D.M. 2011. Tuberculosis immunity: opportunities from studies with cattle. *Clin. Dev. Immunol.* 2011:1-11.
- Welsh M.D., Cunningham R.T., Corbett D.M., Girvin R.M., McNair J., Skuce R.A., Bryson D.G. & Pollock J.M. 2005. Influence of pathological progression on the balance between cellular and humoral immune responses in bovine tuberculosis. *Immunology* 114:101-111.
- Vanni T., Luz P.M., Ribeiro R.A., Novaes H.M.D. & Polanczyk C.A. 2009. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad. Saúde Pública* 25:2543-2552.