



Uso atual e aceitabilidade de novos testes diagnósticos para tuberculose ativa: um inquérito mundial

Massimo Amicosante^{1,2A}, Lia D'Ambrosio^{3,4}, Marcela Munoz⁵,
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello⁶, Marc Tebruegge^{7,8,9},
Novel Njweipi Chegou¹⁰, Fouad Seghrouchni¹¹, Rosella Centis³,
Delia Goletti¹², Graham Bothamley¹³, Giovanni Battista Migliori³;
TB Diagnostic Survey Working Group

1. Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia.
 2. ProxAgen OOD, Sofia, Bulgaria.
 3. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Maugeri Care and Research Institute, Tradate, Italia.
 4. Public Health Consulting Group SAGL, Lugano, Switzerland.
 5. Clínica en Tuberculosis y Enfermedades Pleurales, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
 6. Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
 7. Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom.
 8. Department of Paediatric Infectious Diseases and Immunology, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.
 9. Great Ormond Street Hospital Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom.
 10. SA MRC Centre for TB Research, DST/NRF Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa.
 11. National Institute of Hygiene, Rabat, Morocco.
 12. Unità di Ricerca Translazionale, Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica, Istituto Nazionale per le Mollatie Infettive – INMI – Lazzaro Spallanzani, Roma, Italia.
 13. Homerton University Hospital, London, United Kingdom.
- A. Publicação póstuma.

Recebido: 29 junho 2017.

Aprovado: 3 setembro 2017.

Estudo realizado pelo TB Diagnostic Survey Working Group.

RESUMO

Objetivo: Determinar o uso atual e a aceitação potencial (por especialistas em tuberculose em todo o mundo) de novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose que estão alinhados com os perfis de produtos alvo da Organização Mundial da Saúde.

Métodos: Um inquérito multilíngue foi divulgado on-line entre julho e novembro de 2016. **Resultados:** Um total de 723 indivíduos de 114 países respondeu ao inquérito. A baciloscopia foi o teste rápido para tuberculose mais utilizado (disponível para 90,9% dos entrevistados), seguida de ensaios moleculares (disponível para 70,7%). Apenas uma pequena proporção dos entrevistados de países de renda média e baixa tinha acesso a ensaios de liberação de IFN- γ . Imunoensaios de fluxo lateral e testes sorológicos eram utilizados por mais de um quarto dos entrevistados (25,4%). Entre os entrevistados que tinham acesso a testes moleculares, 46,7% utilizavam o teste Xpert de forma geral, sendo essa proporção maior em países de renda média baixa (55,6%) e renda baixa (76,6%). Os dados também sugerem que houve algum alinhamento de preços para testes moleculares. Os entrevistados afirmaram que aceitariam novos testes rápidos para tuberculose, se disponíveis, incluindo testes moleculares (aceitáveis para 86,0%) ou testes sorológicos baseados em biomarcadores (aceitáveis para 81,7%). Testes simples baseados em biomarcadores foram mais comumente considerados aceitáveis nos países de renda média e baixa. **Conclusões:** Os testes moleculares de segunda geração tornaram-se mais amplamente disponíveis em locais tanto com poucos quanto com muitos recursos. No entanto, o desenvolvimento de novos testes rápidos para tuberculose continua a ser considerado importante por especialistas em tuberculose. Nossos dados também ressaltam a necessidade de maior formação e educação dos usuários finais.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Inquéritos e questionários; Renda; Mycobacterium tuberculosis/isolamento & purificação; Técnicas de diagnóstico molecular/métodos; Testes sorológicos/métodos.

INTRODUÇÃO

A tuberculose continua a ser uma das infecções humanas mais prevalentes em todo o mundo, e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que houve 10,4 milhões de novos casos de tuberculose em 2015.⁽¹⁾ Em aproximadamente um terço desses casos, os indivíduos afetados apresentam baciloscopia positiva (ou seja, têm tuberculose ativa) e, portanto, podem transmitir a doença.⁽¹⁾ Um aspecto central do controle da tuberculose é a identificação rápida e o tratamento efetivo de pessoas que transmitem o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose.⁽¹⁻⁸⁾ No entanto, na maioria dos serviços de saúde, mais de metade de todos os casos ativos de tuberculose não é confirmada por meio de testes laboratoriais ou o diagnóstico é tardio devido à falta de ferramentas de diagnóstico confiáveis.^(1,3,8)

O teste microbiológico mais comum para detectar *M. tuberculosis* é o exame microscópico de escarro ou de outro material clínico corado para BAAR, comumente referido como baciloscopia,⁽⁹⁾ no qual um resultado positivo é definido como aquele contendo 5.000-10.000 bacilos corados/ml. Portanto, sua sensibilidade é variável,

Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Maugeri Care and Research Institute, Tradate, Italia.
Tel.: 39 0331 829404. Fax: 39 0331 829402. E-mail: giovannibattista.migliori@fsm.it
Apoio financeiro: Nenhum.

dependendo de vários fatores, e pode ser tão baixa como 20-30% em alguns serviços.⁽⁹⁾ Por outro lado, a cultura para *M. tuberculosis*, ainda considerada o padrão ouro, pode detectar positividade com base apenas em 10-100 bacilos viáveis/ml na amostra, identificando assim *M. tuberculosis* em mais de 80% dos casos de tuberculose ativa, com uma especificidade superior a 98%. No entanto, culturas líquidas podem levar de duas a quatro semanas para produzir um resultado positivo e, devido às características de crescimento de *M. tuberculosis*, as culturas sólidas podem levar até oito semanas.⁽⁹⁾

Métodos rápidos de cultivo de *M. tuberculosis* e testes moleculares podem desempenhar um papel importante na aceleração do diagnóstico da tuberculose e geralmente têm alta especificidade.^(10,11) No entanto, a implantação desses métodos não é possível em todos os serviços clínicos.⁽¹⁰⁻¹⁷⁾ Além disso, embora os testes moleculares para o diagnóstico de tuberculose — como o teste Xpert MTB-RIF para a identificação de *M. tuberculosis* e detecção de resistência à rifampicina (doravante denominado teste Xpert) — estejam cada vez mais disponíveis, ainda têm custos consideravelmente altos, especialmente em serviços onde seu uso não recebe fontes externas de financiamento.⁽¹⁸⁾ Os testes para tuberculose baseados em sorologia podem ter as características necessárias para superar esses problemas. Eles podem ser realizados com rapidez a um baixo custo e podem ser usados como testes no local de atendimento, mesmo em serviços clínicos com poucos recursos.^(8,18) No entanto, os testes sorológicos comerciais para a tuberculose ativa que estão atualmente disponíveis têm sensibilidade e especificidade subótimas,⁽¹⁹⁾ bem como baixa reprodutibilidade.⁽²⁰⁾ Devido a essas limitações, a OMS não recomenda o uso de nenhum dos testes sorológicos comerciais atualmente disponíveis para o diagnóstico de tuberculose.⁽²¹⁾

Com base nas considerações acima e com o objetivo de melhorar o controle da tuberculose em todo o mundo, a OMS divulgou recentemente um documento descrevendo as indicações e as características desejáveis dos novos testes para tuberculose.⁽⁸⁾ Esse documento também definiu rigorosos critérios de sensibilidade e especificidade para novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose, conhecidos como *target product profiles* (TPPs, perfis de produtos alvo).⁽⁸⁾ Há quatro desses TPPs, três dos quais estão focados na identificação rápida de casos de tuberculose^(8,22): um teste de triagem e um teste baseado em biomarcadores (ambos adequados para uso no local de atendimento); e um teste rápido em amostra de escarro para detectar *M. tuberculosis* no nível de laboratório de microscopia. Embora o nível de sensibilidade alvo varie entre esses tipos de teste, dependendo da forma de tuberculose, estima-se que essa seja > 90% para todos os três testes.⁽²²⁾ De forma semelhante (com exceção do teste de rastreamento de triagem), a especificidade alvo é bastante alta, idealmente superior a 98%.⁽²²⁾ No entanto, um novo teste eficaz para tuberculose pode ainda encontrar barreiras adicionais a sua aceitação

e implantação, incluindo custos e necessidades de infraestrutura.^(17,18,22) Atualmente, há poucas informações sobre as percepções e atitudes dos usuários finais em relação a novos testes para tuberculose, o que poderia representar um obstáculo adicional na incorporação de novos testes na rotina clínica diagnóstica. O presente estudo teve como objetivo determinar o uso atual de testes para tuberculose existentes, bem como a aceitabilidade de futuros testes para tuberculose, entre especialistas envolvidos no diagnóstico da tuberculose em todo o mundo.

MÉTODOS

Desenho do inquérito e coleta de dados

O inquérito baseou-se em um questionário estruturado, projetado para obter feedback, o qual incluiu um total de 52 perguntas, organizadas em 18 seções: seção 1, Experiência geral; seção 2, Especialização específica no campo da tuberculose; seção 3, Testes de diagnóstico em uso atual; seções 4-9, Experiência anterior com testes diagnósticos para tuberculose; seções 10-16, Aceitabilidade de novos testes diagnósticos para tuberculose; seção 17, Características de desempenho aceitas para novos testes diagnósticos para tuberculose; e seção 18, Preço atual dos testes diagnósticos e potencial aceitabilidade de preços para testes novos. A participação no inquérito foi voluntária. Os dados foram coletados anonimamente; não foram registrados dados pessoais, exceto as idades dos entrevistados ou o rastreamento eletrônico (endereço IP ou outra identificação de codificação) dos dados da submissão da pesquisa. Os entrevistados estavam cientes de que estavam participando da pesquisa e que os resultados seriam publicados. Os entrevistados tiveram a oportunidade de fornecer seu endereço de e-mail para serem informados dos resultados do projeto ao final da pesquisa. Além disso, os entrevistados tiveram a oportunidade de fornecer seu nome e instituição ao final da pesquisa caso desejassem ser reconhecidos como colaboradores do projeto nas publicações resultantes do inquérito. De acordo com os padrões estabelecidos pela Diretiva Europeia 2001/20/CE e sua implantação em regulamentos nacionais (por exemplo, regulamentos do *UK National Research Ethics Service*, Arranjos de Governança para Comitês de Ética em Pesquisa, parágrafo 2.3.13), a revisão por um comitê de ética da pesquisa não é necessária para pesquisas envolvendo pessoal de saúde recrutado como participantes da pesquisa, em virtude de seu papel profissional.

Para maximizar a acessibilidade do questionário aos especialistas em tuberculose em todo o mundo, esse foi oferecido em inglês, espanhol e francês. Os questionários multilíngues ficaram acessíveis on-line em uma plataforma do Google por um período de 4 meses, entre 16 de julho e 16 de novembro de 2016. A versão em inglês do instrumento de pesquisa está disponível on-line (https://docs.google.com/forms/d/188ZEQ-juNaYeKIIeZMBzGwhzSuHm00loTcf0m_wHths/edit?usp=sharing). Os links da pesquisa foram distribuídos, por e-mail, a vários grupos de especialistas

em tuberculose, incluindo especialistas em tuberculose filiados a *Global Laboratory Initiative* da OMS (via sua "listserv"); *Mycobacteriology Working Group of the Italian Society of Clinical Microbiology*; *European Society of Mycobacteriology*; *Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group*; assim como laboratoristas especialistas da *Tuberculosis Network European Trialsgroup Clinical Research Collaboration*.

O presente estudo foi conduzido dentro do quadro estabelecido conjuntamente pela Associação Latino-Americana de Tórax e *European Respiratory Society* e recebeu apoio da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sendo orientado pelos princípios do projeto SinTB da Associação Latino-Americana de Tórax/*European Respiratory Society*, que se concentra na eliminação da tuberculose na América Latina.

Análise estatística, estratificação de dados primários e características da população da pesquisa

Os dados dos bancos de dados individuais por idioma foram agrupados em um único arquivo para fins de análise. A informação fornecida para a entrada "país de trabalho" foi utilizada para definir a região da OMS, bem como a classificação e estratificação do país pelo Banco Mundial segundo seu produto interno bruto (PIB) per capita de 2015, de acordo com o método de cálculo Atlas (em dólares norte-americanos: [http://data.worldbank.org/indicador/NY.GNP.PCAP.CD?order=wbapi_data_value_2014 ± wbapi_data_value ± wbapi_data_value-last & sort = desc](http://data.worldbank.org/indicador/NY.GNP.PCAP.CD?order=wbapi_data_value_2014%20wbapi_data_value%20wbapi_data_value-last&sort=desc)). Esses dois parâmetros foram utilizados para a estratificação primária dos dados da pesquisa. Cada país foi classificado como de renda baixa (PIB per capita ≤ US\$ 1.025); renda média baixa (PIB per capita de US\$ 1.026-4.035); renda

média alta (PIB per capita de US\$ 4.036-12.475); ou renda alta (PIB per capita ≥ US\$ 12.476). Os dados eram disponíveis para todos os países de entrada, embora não para a Palestina, que, portanto, não foi incluída nas análises de subestratificação.

As análises foram realizadas com o pacote *SPSS Statistics para Windows*, versão 19.0 (SPSS Italia SRL, Bolonha, Itália), Prism 6 (Graphpad Software, San Diego, CA, EUA) e o suplemento *Real Statistics para Excel* (disponível em <http://www.real-statistics.com/>). As variáveis contínuas foram expressas como média ± dp, enquanto as variáveis dicotômicas e categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. Para a comparação de variáveis contínuas entre grupos, utilizou-se ANOVA, enquanto o teste do qui-quadrado e a regressão logística foram utilizados para a comparação de variáveis dicotômicas e categóricas. Após múltiplas comparações, a correção de Bonferroni foi utilizada quando necessária. Os valores de $p \leq 0,05$ após a correção de Bonferroni foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Um total de 723 entrevistados de 114 países e territórios participou da pesquisa. A Figura 1 mostra a localização geográfica dos entrevistados. Em 15 países — incluindo a maioria dos países da lista da OMS de países com carga elevada de tuberculose⁽¹⁾ — houve 10 ou mais entrevistados; em 27 países, havia apenas 1 respondente. A Tabela 1 resume as características dos entrevistados, incluindo idade, nível de escolaridade, local de trabalho, experiência profissional e expertise. Os três maiores grupos de entrevistados profissionais incluíram aqueles com expertise em doenças infecciosas,

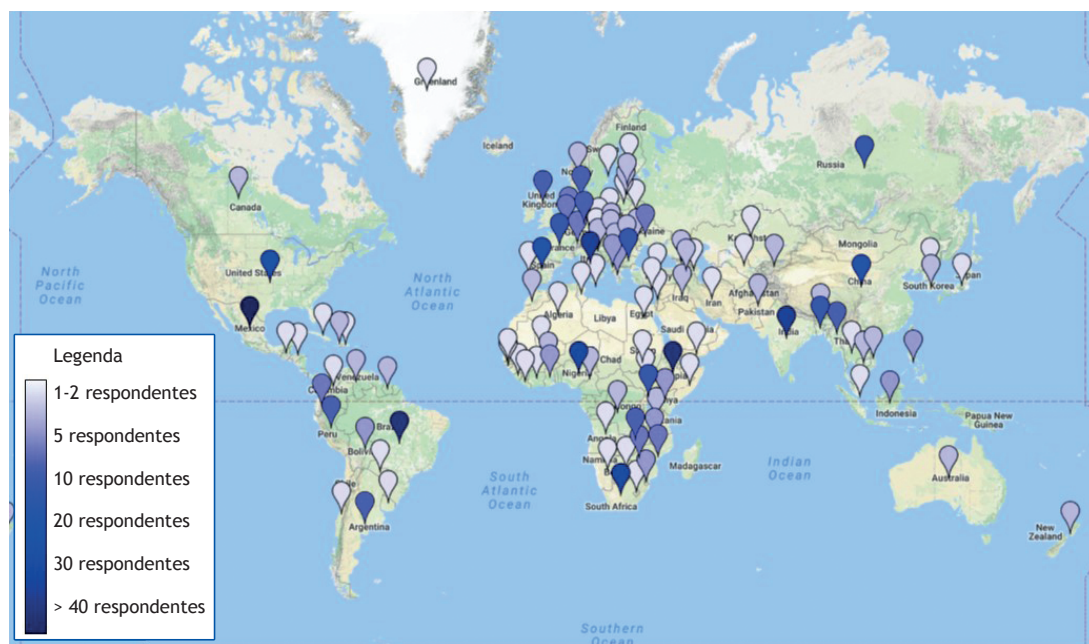


Figura 1. Distribuição geográfica dos participantes do inquérito, por país. Uma escala graduada colorida (lado esquerdo inferior) indica a densidade de participantes de cada país.

Tabela 1. Características dos participantes do inquérito.^a

Variáveis	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				Total (n = 723 ^b)	p*
	Alta (n = 191)	Média alta (n = 263)	Media baixa (n = 172)	Baixa (n = 96)		
Distribuição proporcional, %	26,4	36,4	23,8	13,3	100,0	< 0,00001
idade (anos), média ± dp	48,2 ± 9,9	46,3 ± 11,0	44,3 ± 10,3	42,2 ± 10,2	45,8 ± 10,6	< 0,00001
Faixa etária (anos)						< 0,00001
21-30	5 (2,6)	16 (6,1)	14 (8,1)	7 (7,3)	42 (5,8)	
31-40	38 (19,9)	77 (29,3)	56 (32,6)	43 (44,8)	215 ^b (29,7)	
41-50	74 (38,7)	63 (24,0)	54 (31,4)	27 (28,1)	218 (30,2)	
51-60	54 (28,3)	81 (30,8)	39 (22,7)	15 (15,6)	189 (26,1)	
≥ 61	20 (9,4)	26 (9,8)	9 (5,1)	4 (4,1)	54 (8,2)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	
Maior nível de escolaridade						< 0,00001
Ensino médio	2 (1,0)	2 (0,8)	2 (1,2)	1 (1,0)	7 (1,0)	
Ensino superior	24 (12,6)	79 (30,0)	37 (21,5)	22 (22,9)	163 ^b (22,5)	
Mestrado	35 (18,3)	76 (28,9)	69 (40,1)	49 (51,0)	229 (31,7)	
Doutorado	85 (44,5)	65 (24,7)	42 (24,4)	19 (19,8)	211 (29,2)	
Pós-doutorado	45 (23,6)	41 (15,6)	22 (12,8)	5 (5,2)	113 (15,6)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	
Experiência em tuberculose						< 0,00001
1-5 anos	25 (13,1)	48 (18,3)	30 (17,4)	23 (24,0)	127 ^b (17,6)	
6-9 anos	42 (22,0)	53 (20,2)	51 (29,7)	28 (29,2)	174 (24,1)	
10-20 anos	83 (43,5)	75 (28,5)	62 (36,0)	32 (33,3)	252 (34,9)	
> 20 anos	41 (21,5)	87 (33,1)	29 (16,9)	13 (13,5)	170 (23,5)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	
Principal empregador						< 0,00001
Serviço público de saúde	94 (49,2)	163 (62,0)	82 (47,7)	51 (53,1)	391 ^b (54,1)	
Instituição acadêmica	54 (28,3)	44 (16,7)	30 (17,4)	15 (15,6)	143 (19,8)	
Outra instituição com financiamento público	19 (9,9)	23 (8,7)	15 (8,7)	14 (14,6)	71 (9,8)	
Serviço de saúde privado	5 (2,6)	24 (9,1)	12 (7,0)	2 (2,1)	43 (5,9)	
Indústria	5 (2,6)	2 (0,8)	1 (0,6)	1 (1,0)	9 (1,2)	
Outros estabelecimentos privados	14 (7,3)	7 (2,7)	32 (18,6)	13 (13,5)	66 (9,1)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	
Principal foco na tuberculose						< 0,00001
Adultos	78 (40,8)	128 (48,7)	42 (24,4)	22 (22,9)	271 (37,5)	
Pediátrica	30 (15,7)	3 (1,1)	20 (11,6)	4 (4,2)	57 (7,9)	
Adultos e pediátrica	83 (43,5)	129 (49,0)	107 (62,2)	69 (71,9)	388 (53,7)	
Sem resposta	0 (0,0)	3 (1,1)	3 (1,7)	1 (1,0)	7 (1,0)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	
Principal área de expertise						< 0,00001
Doenças infecciosas	58 (30,4)	57 (21,7)	35 (20,3)	32 (33,3)	183 ^b (25,3)	
Pneumologia	39 (20,4)	72 (27,4)	33 (19,2)	11 (11,5)	155 (21,4)	
Medicina geral (adultos)	1 (0,5)	34 (12,9)	11 (6,4)	12 (12,5)	58 (8,0)	
Pediatria	10 (5,2)	2 (0,8)	7 (4,1)	3 (3,1)	22 (3,0)	
Microbiologia	43 (22,5)	44 (16,7)	30 (17,4)	11 (11,5)	128 (17,7)	
Imunologia	10 (5,2)	12 (4,6)	7 (4,1)	3 (3,1)	32 (4,4)	
Análises clínicas	10 (5,2)	8 (3,0)	19 (11,0)	12 (12,5)	49 (6,8)	
Ciência básica	4 (2,1)	9 (3,4)	5 (2,9)	0 (0,0)	18 (2,5)	
Outros	16 (8,4)	25 (9,5)	25 (14,5)	12 (12,5)	78 (10,8)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bInclui um participante que trabalha em um país não classificado pelo Banco Mundial. *ANOVA ou teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni.

Tabela 1. Continuação...

Variáveis	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				Total (n = 723 ^b)	p*
	Alta (n = 191)	Média alta (n = 263)	Media baixa (n = 172)	Baixa (n = 96)		
Área de interesse em tuberculose (permitida mais de uma resposta)						0,0542
Clínica	126 (66,0)	184 (70,0)	93 (54,1)	54 (56,3)	458 ^b (63,3)	
Laboratorial	89 (46,6)	133 (50,6)	84 (48,8)	45 (46,9)	351 (48,5)	
Pesquisa	105 (55,0)	146 (55,5)	98 (57,0)	71 (74,0)	420 (58,1)	
Políticas públicas	25 (13,1)	53 (20,2)	40 (23,3)	36 (37,5)	154 (21,3)	
Fabricante de testes	12 (6,3)	34 (12,9)	8 (4,7)	6 (6,3)	60 (8,3)	
Outras Indústrias	1 (0,5)	2 (0,8)	2 (1,2)	3 (3,1)	8 (1,1)	
Outros	11 (5,8)	11 (4,2)	10 (5,8)	9 (9,4)	41 (5,7)	
Total	191 (100,0)	263 (100,0)	172 (100,0)	96 (100,0)	723 ^b (100,0)	

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bInclui um participante que trabalha em um país não classificado pelo Banco Mundial. *ANOVA ou teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni.

com expertise em pneumologia e com expertise em microbiologia, compreendendo coletivamente quase dois terços (64,45%) da população estudada, sem diferenças significativas entre os respondentes em relação a seus antecedentes em trabalho clínico ou laboratorial ($p = 0,1075$).

De acordo com a tendência geral global relatada pelas Nações Unidas,⁽²³⁾ a idade dos respondentes da pesquisa foi significativamente menor em países de renda baixa do que em países de renda alta e média alta ($p < 0,0001$ para ambas as comparações). Como pode ser visto na Tabela 1, as idades dos respondentes também foram menores nos países de renda média baixa do que nos países de renda alta ($p = 0,0003$). Além disso, os entrevistados em países de renda alta incluíram uma proporção significativamente maior de respondentes com diplomas de pós-graduação e pós-doutorado ($p < 0,0001$ para todas as comparações), embora não tenham sido detectadas tais diferenças entre os outros subgrupos (Tabela 1). A distribuição dos entrevistados por anos de experiência na área da tuberculose foi semelhante entre os países de renda média baixa e renda baixa ($p = 0,59$), enquanto o número de entrevistados com experiência de longo prazo em tuberculose foi significativamente maior em países de renda alta e renda média alta do que nos países de renda média baixa e renda baixa ($p < 0,0001$ para todas as comparações), como mostrado na Tabela 1.

A estratificação dos dados da pesquisa pelo PIB per capita (classificação do Banco Mundial) permitiu uma avaliação das diferenças entre países com diferentes necessidades de testes para tuberculose, bem como diferentes taxas de incidência de tuberculose. As principais diferenças observadas quanto à idade e expertise foram consideradas para a correção nas análises subsequentes.

Produção de laboratório e testes atuais para o diagnóstico de tuberculose ativa

Dos 723 respondentes, 690 (95,4%) tinham acesso ou realizavam regularmente exames laboratoriais para tuberculose. A Tabela 2 mostra o número de testes

diagnósticos de tuberculose realizados por ano e a gama de testes aos quais os entrevistados declararam ter acesso. Mais da metade dos respondentes tinha acesso a instalações laboratoriais que realizavam mais de 1.000 testes diagnósticos para tuberculose por ano. Como esperado, a proporção de entrevistados com acesso a um laboratório com mais de 5.000 testes diagnósticos para tuberculose por ano foi maior entre os entrevistados que trabalhavam em países de renda baixa do que entre aqueles que trabalhavam em países de renda média alta e alta ($p < 0,05$ para ambas as comparações).

Entre os testes para o diagnóstico de tuberculose ativa, a pesquisa de BAAR foi o teste mais amplamente disponível (90,8% dos entrevistados), seguido de cultura sólida (73,7%). Em países de renda alta, a cultura líquida era mais disponível que a cultura sólida (Tabela 2). Como esperado, os testes moleculares eram mais amplamente disponíveis em países de renda alta do que em outros países, sendo feitas comparações para testes moleculares comerciais ($p < 0,00001$ para todas as comparações), testes moleculares *in-house* ($p < 0,02$ para todas as comparações) e quaisquer testes moleculares ($p < 0,00001$ para todas as comparações). No entanto, os dados mostram que mais de dois terços dos respondentes em países de renda baixa e média baixa tinham acesso a testes moleculares (Tabela 2). Isso contrasta com a disponibilidade de *interferon-gamma release assays* (IGRAs, testes de liberação de IFN- γ) entre os entrevistados, que estava fortemente correlacionado com a classificação da renda do país ($p = 0,0026$). Os resultados mostraram que os IGRAs eram mais amplamente disponíveis em laboratórios localizados em países de renda alta do que naqueles localizados em outros países ($p < 0,00001$ para todas as comparações).

Finalmente, embora o uso dos testes sorológicos comerciais atualmente disponíveis para tuberculose tenha sido fortemente desencorajado pela OMS desde 2010,⁽²¹⁾ os dados da pesquisa sugerem que eles continuam amplamente disponíveis em laboratórios de tuberculose. Mais de um quarto dos entrevistados

Tabela 2. Testes diagnósticos de tuberculose utilizados atualmente e total de testes realizados anualmente relatados pelos respondentes.^a

Variáveis	Total (n = 690 ^b)	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				p*
		Alta (n = 179)	Média alta (n = 257)	Média baixa (n = 162)	Baixa (n = 91)	
Distribuição proporcional, %		25,94	37,25	23,48	13,19	
Testes de tuberculose por ano						0,023
< 100	70 (10,14)	25 (13,97)	28 (10,89)	13 (8,02)	3 (3,30)	
100-1.000	175 (25,36)	36 (20,11)	77 (29,96)	41 (25,31)	21 (23,08)	
1.000-5.000	187 (27,10)	56 (31,28)	68 (26,46)	42 (25,93)	21 (23,08)	
> 5.000	196 (28,41)	49 (27,37)	64 (24,90)	52 (32,10)	31 (34,07)	
Não sabe	62 (8,99)	13 (7,26)	20 (7,78)	14 (8,64)	15 (16,48)	
Tipo de teste (múltiplas respostas)						< 0,00001
Pesquisa de BAAR	627 ^c (90,87)	158 (88,27)	228 (88,72)	155 (95,68)	85 (93,41)	
Cultura sólida	509 ^c (73,77)	142 (79,33)	187 (72,76)	111 (68,52)	68 (74,73)	
Cultura líquida	468 ^c (67,83)	151 (84,36)	155 (60,31)	103 (63,58)	58 (63,74)	
Suscetibilidade a drogas de primeira linha	500 (72,46)	140 (78,21)	174 (67,70)	121 (74,69)	65 (71,43)	
Suscetibilidade a drogas de segunda linha	317 (45,94)	102 (56,98)	99 (38,52)	78 (48,15)	38 (41,76)	
Teste molecular <i>in-house</i>	193 (27,97)	70 (39,11)	58 (22,57)	44 (27,16)	21 (23,08)	
Teste molecular comercial	413 (59,86)	145 (81,01)	131 (50,97)	90 (55,56)	47 (51,65)	
IGRA	264 (38,26)	144 (80,45)	76 (29,57)	37 (22,84)	7 (7,69)	
ELISA (sorologia)	124 (17,97)	31 (17,32)	63 (24,51)	18 (11,11)	12 (13,19)	
LFIA	75 (10,87)	26 (14,53)	26 (10,12)	12 (7,41)	11 (12,09)	
Outro	20 (2,90)	8 (4,47)	9 (3,50)	3 (1,85)	0 (0,00)	
Qualquer teste sorológico (ELISA + LFIA)	175 (25,36)	50 (27,93)	76 (29,57)	27 (16,67)	22 (24,18)	0,0723
Qualquer teste molecular	488 (70,72)	157 (87,71)	154 (59,92)	115 (70,99)	62 (68,13)	< 0,00001

IGRA: *interferon-gamma release assay* (teste de liberação de IFN- γ); e LFIA: *lateral flow immunoassay* (imunoensaio de fluxo lateral). ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bInclui dados somente de participantes que declararam realizar testes. ^cInclui dados de um participante que trabalha em um país não classificado pelo Banco Mundial. *Teste do qui-quadrado com correção de Bonferroni.

declarou que testes sorológicos ou imunoenaios de fluxo lateral baseados em ELISA estavam em uso em seus laboratórios, sem diferenças significativas entre os países por renda ($p = 0,0723$ para todas as comparações), como mostra a Tabela 2.

Preços de testes rápidos diagnósticos para tuberculose

Na análise multivariada das respostas (Tabela 3), os preços dos testes rápidos para tuberculose foram associados à disponibilidade de testes moleculares comerciais e à disponibilidade de pesquisa de BAAR apenas, independentemente da classificação de renda do país ($p < 0,002$ para todas as comparações). Em contraste, o tipo de instituição empregadora, o número de testes realizados por ano, os anos de experiência na área de tuberculose, o nível de escolaridade e o papel decisório não foram associados aos preços indicados para os testes ($p > 0,09$ para todas as comparações, dados não apresentados).

Como pode ser visto na Tabela 3, mais de um terço dos respondentes não conhecia os preços atuais (isto é, os custos, excluindo o trabalho e as despesas gerais)

dos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose. Os preços indicados pelos entrevistados que trabalhavam em países de alta renda eram geralmente superiores aos preços indicados por aqueles que trabalhavam em outros países ($p < 0,0055$ para todas as comparações). Da mesma forma, os preços indicados eram maiores nos países de renda média alta do que nos países de renda média baixa e baixa ($p < 0,00001$ para todas as comparações). Como esperado, o uso de testes moleculares comerciais representou a principal razão pelos preços elevados dos testes para o diagnóstico de tuberculose ativa. Como pode ser visto na Tabela 3, os entrevistados que tinham acesso apenas à pesquisa de BAAR declararam preços mais baixos do que aqueles que tinham acesso à pesquisa de BAAR e a testes moleculares e dos que tinham acesso apenas a testes moleculares ($p < 0,05$ para todas as comparações).

Impacto do teste Xpert sobre a disponibilidade e o preço dos testes moleculares

Para os respondentes que trabalhavam em países de renda média baixa e baixa onde testes moleculares eram disponíveis, o intervalo de preços mais frequentemente

Tabela 3. Faixas de preço (em US\$), declarados pelos respondentes, dos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose ativa, excluindo custos profissionais e despesas gerais.^a

Parâmetros	Total	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				p
		Alta	Média alta	Media baixa	Baixa	
Somente utiliza pesquisa de BAAR						
Faixa de preço (US\$)						
1-10	123 (25,68)	16 (14,04)	30 (17,44)	47 (36,43)	30 (46,88)	< 0.00001
11-20	146 (30,48)	17 (14,91)	51 (29,65)	54 (41,86)	24 (37,50)	
20-30	59 (12,32)	23 (20,18)	22 (12,79)	9 (6,98)	5 (7,81)	
30-50	57 (11,90)	25 (21,93)	18 (10,47)	11 (8,53)	3 (4,69)	
> 50	94 (19,62)	33 (28,95)	51 (29,65)	8 (6,20)	2 (3,13)	
Subtotal	479	114	172	129	64	
Não sabe	244 ^b (33,75)	77 (40,31)	91 (34,60)	43 (25,00)	32 (33,33)	
Total	723 ^b	191	263	172	96	
Somente utiliza testes moleculares						
Faixa de preço (US\$)						
1-10	64 (20,71)	9 (9,57)	14 (13,46)	28 (35,90)	13 (39,39)	< 0.00001
11-20	99 (32,04)	14 (14,89)	34 (32,69)	36 (46,15)	15 (45,45)	
20-30	38 (12,30)	19 (20,21)	13 (12,50)	5 (6,41)	1 (3,03)	
30-50	40 (12,94)	20 (21,28)	14 (13,46)	3 (3,85)	3 (9,09)	
> 50	68 (22,01)	32 (34,04)	29 (27,88)	6 (7,69)	1 (3,03)	
Subtotal	309	94	104	78	33	
Não sabe	104 (25,18)	51 (35,17)	27 (20,61)	12 (13,33)	14 (29,79)	
Total	413	145	131	90	47	
Utiliza pesquisa de BAAR e testes moleculares						
Faixa de preço (US\$)	Total	Pesquisa de BAAR e testes moleculares comerciais	Somente pesquisa de BAAR	Somente testes moleculares comerciais		
1-10	113 (25,11)	64 (21,84)	49 (34,75)	0 (0,00)		0,0262
11-20	134 (29,78)	91 (31,06)	35 (24,82)	8 (50,00)		
20-30	56 (12,44)	35 (11,95)	18 (12,77)	3 (18,75)		
30-50	55 (12,22)	37 (12,63)	15 (10,64)	3 (18,75)		
> 50	92 (20,44)	66 (22,53)	24 (17,02)	2 (12,50)		
Subtotal	450	293	141	16		
Não sabe	202 (30,98)	95 (24,48)	98 (41,00)	9 (36,00)		
Total	652	388	239	25		

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bInclui dados de um participante que trabalha em um país não classificado pelo Banco Mundial.

indicado para testes rápidos foi de US\$ 10-20 (Tabela 3). Isso está de acordo com os preços negociados pela Fundação para Novos Diagnósticos Inovadores para o teste Xpert em locais com poucos recursos. Portanto, tentamos verificar se o acesso a esse teste específico tem um papel importante na determinação da faixa de preço de testes rápidos indicada nos países de renda média baixa e baixa.

Entre 413 respondentes que relataram ter acesso a testes moleculares comerciais, 193 (46,7%) relataram usar o teste Xpert isoladamente ou em combinação com outros testes moleculares para o diagnóstico de tuberculose. Conforme mostrado na Tabela 4, a proporção de respondentes que utilizava testes Xpert foi superior à daqueles que utilizavam outros testes moleculares em países de renda média baixa e baixa, e essa proporção era menor nos países de renda média alta e alta ($p < 0,05$ para todas as comparações).

A Tabela 5 mostra os preços relatados para testes rápidos entre usuários de testes moleculares, estratificados pelo uso de testes Xpert. Além das diferenças observadas entre os países por renda, não foram observadas diferenças significativas entre os preços relatados para o teste Xpert e os reportados para outros testes moleculares em cada subgrupo de renda. Isso sugere que os fabricantes de outros testes moleculares comerciais ajustaram o preço de seus testes para combinar com o do teste Xpert. A Tabela 6 mostra o nível de experiência dos respondentes com testes moleculares, estratificados pelo uso do teste Xpert e de outros testes moleculares.

Aceitabilidade de novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose

O nível de aceitabilidade (um indicador indireto da necessidade de novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose) foi determinado para dois protótipos

Tabela 4. Uso relatado de testes moleculares entre os respondentes do inquérito.^a

Teste utilizado	Total	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				p
		Alta	Média alta	Media baixa	Baixa	
Xpert MTB/RIF	193 (46.73)	52 (35.86)	55 (41.98)	50 (55.56)	36 (76.60)	< 0.00001
Outros testes moleculares	220 (53.27)	92 (63.45)	76 (58.02)	41 (45.56)	11 (23.40)	
Total	413	145	131	90	47	

Xpert MTB/RIF: teste molecular rápido para a identificação de *Mycobacterium tuberculosis* e detecção de resistência a rifampicina. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado.

Tabela 5. Preços dos testes rápidos de tuberculose relatados pelos usuários de testes moleculares participantes, estratificados pelo uso do teste Xpert e de outros testes moleculares.^a

Faixa de preço (US\$)	Total		Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)							
	Uso de teste molecular		Alta		Média alta		Media baixa		Baixa	
	Xpert	Outros	Xpert	Outros	Xpert	Outros	Xpert	Outros	Xpert	Outros
1-10	40 (26,32)	24 (15,29)	5 (12,20)	4 (7,55)	6 (13,33)	8 (13,56)	18 (43,90)	10 (27,03)	11 (44,00)	2 (25,00)
11-20	54 (35,53)	45 (28,66)	7 (17,07)	7 (13,21)	17 (37,78)	17 (28,81)	19 (46,34)	17 (45,95)	11 (44,00)	4 (50,00)
20-30	17 (11,18)	21 (13,38)	10 (24,39)	9 (16,98)	5 (11,11)	8 (13,56)	1 (2,44)	4 (10,81)	1 (4,00)	0 (0,00)
30-50	12 (7,89)	28 (17,83)	6 (14,63)	14 (26,42)	4 (8,89)	10 (16,95)	0 (0,00)	3 (8,11)	2 (8,00)	1 (12,50)
> 50	29 (19,08)	39 (24,84)	13 (31,71)	19 (35,85)	13 (28,89)	16 (27,12)	3 (7,32)	3 (8,11)	0 (0,00)	1 (12,50)
Subtotal	152	157	41	53	45	59	41	37	25	8
p	0,0621		0,5569		0,7336		0,1354		0,3818	
Não sabe	40 (20,83)	64 (28,96)	12 (22,64)	39 (42,39)	10 (18,18)	17 (22,37)	9 (18,00)	3 (7,50)	9 (26,47)	5 (38,46)
Total	192	221	53	92	55	76	50	40	34	13

Xpert (MTB/RIF): teste molecular rápido para a identificação de *Mycobacterium tuberculosis* e detecção de resistência a rifampicina. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado.

diferentes de testes: um novo teste molecular alinhado com os TPPs da OMS para um teste rápido baseado em amostras de escarro para detectar *M. tuberculosis*; e um novo teste sorológico alinhado com os TPPs da OMS para um teste de triagem baseado em biomarcadores. A Tabela 7 resume os resultados relativos à aceitabilidade dos dois ensaios entre os respondentes da pesquisa. Mais de 80% dos respondentes aceitariam um teste novo, desde que determinados critérios fossem atendidos, e não houve diferença estatística entre os dois testes em termos de aceitabilidade ($p = 0,084$).

No que diz respeito a novos testes moleculares, as respostas em relação à aceitabilidade geral não diferiram significativamente entre os países estratificados pelo nível de renda da classificação do Banco Mundial ($p = 0,0825$). O nível de aceitação foi significativamente associado a um nível de escolaridade mais alto do respondente, definido como um doutorado ou pós-doutorado ($p < 0,002$, dados não apresentados), embora não fosse associado ao papel decisório do respondente, sua idade ou seus anos de experiência na área de tuberculose ($p > 0,05$ para todas as comparações). Vale ressaltar que a aceitação condicional baseada na validação diferiu entre os tipos de país por renda ($p < 0,0025$): os respondentes que trabalhavam em países

de renda alta provavelmente aceitariam um teste ainda em validação ($p < 0,05$ para todas as comparações), como mostrado na Tabela 7. A aceitação de um teste molecular ainda sob validação foi positivamente associada a um nível de escolaridade mais alto do respondente ($p < 0,003$, dados não apresentados) e sua expertise em imunologia ($p < 0,002$, dados não apresentados), enquanto essa aceitação não mostrou associações com o papel decisório do respondente, sua idade ou seus anos de experiência na área de tuberculose ($p > 0,05$, dados não apresentados).

Em contraste com as respostas em relação à aceitabilidade geral de testes moleculares, aqueles relacionados a um novo teste sorológico diferiram significativamente entre os países pelo nível de renda ($p = 0,0283$). Como pode ser visto na Tabela 7, menos de três quartos dos respondentes que trabalhavam em países de alta renda declararam que esse tipo de teste seria aceitável, sendo significativamente menor que o encontrado para os respondentes que trabalhavam em outros países ($p < 0,05$ para todas as comparações). Análises adicionais não revelaram associações entre a aceitabilidade e o nível de escolaridade do respondente, sua idade e seus anos de experiência na área de tuberculose ($p > 0,05$ para todas as comparações,

Tabela 6. Experiência com testes moleculares dos respondentes, estratificados pelo uso do teste Xpert e de outros testes moleculares.^a

Teste utilizado	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)								p*
	Alta		Média alta		Média baixa		Baixa		
	Anos de experiência com testes moleculares								
	1-10	> 10	1-10	> 10	1-10	> 10	1-10	> 10	
Xpert MTB/RIF	23 (46,94)	26 (53,06)	46 (86,79)	7 (13,21)	42 (84,00)	8 (16,00)	30 (88,24)	4 (11,76)	< 0,00001
Outros testes moleculares	29 (35,80)	52 (64,20)	45 (66,18)	23 (33,82)	20 (74,07)	7 (25,93)	6 (75,00)	2 (25,00)	0,003
p*	0,2846		0,0742		0,3891		0,3923		

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. *Corrigido pela idade do participante.

Tabela 7. Aceitabilidade de um novo teste molecular rápido em amostras de escarro e de um novo teste sorológico.^a

Aceitabilidade	Total	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				p
		Alta	Média alta	Média baixa	Baixa	
		Novo teste rápido molecular (protótipo de um teste em amostras de escarro)				
Não aceitável	38 (5,26)	9 (4,71)	12 (4,56)	7 (4,07)	10 (10,42)	0,0825
Aceitável	622 ^b (86,03)	157 (82,20)	235 (89,35)	153 (88,95)	76 (79,17)	
Não sabe	63 (8,71)	25 (13,09)	16 (6,08)	12 (6,98)	10 (10,42)	
	Total	723 ^b	191	263	172	96
Aceitável somente se totalmente validado	355 (57,07)	70 (44,59)	140 (59,57)	101 (66,01)	44 (57,89)	0,0025
Aceitável mesmo se ainda sendo validado ^c	227 (36,50)	78 (49,68)	81 (34,47)	41 (26,80)	27 (35,53)	
Aceitável (a garantia do fabricante é suficiente)	40 ^b (6,43)	9 (5,73)	14 (5,96)	11 (7,19)	5 (6,58)	
Novo teste sorológico (protótipo de um teste de triagem baseado em um biomarcador)						
Não aceitável	61 (8,44)	20 (10,47)	19 (7,22)	17 (9,88)	5 (5,21)	0,0383
Aceitável	591 ^b (81,74)	141 (73,82)	227 (86,31)	140 (81,40)	82 (85,42)	
Não sabe	71 (9,82)	30 (15,71)	17 (6,46)	15 (8,72)	9 (9,38)	
	Total	723 ^b	191	263	172	96
Aceitável somente se totalmente validado e alinhado com indicações da OMS	378 ^b (63,96)	78 (55,32)	144 (63,44)	100 (71,43)	55 (67,07)	0,1250
Aceitável mesmo se ainda sendo validado ^c desde que desenvolvido segundo as indicações da OMS	193 (32,66)	59 (41,84)	73 (32,16)	36 (25,71)	25 (30,49)	
Aceitável (a garantia do fabricante é suficiente)	20 (3,38)	4 (2,84)	10 (4,41)	4 (2,86)	2 (2,44)	

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bInclui dados de um participante que trabalha em um país não classificado pelo Banco Mundial. ^cSe houver dados revisados por especialistas independentes.

dados não apresentados), enquanto, em relação àqueles entrevistados com papel decisório, houve uma associação limítrofe ($p = 0,05$ para todas as comparações, dados não apresentados).

Aceitabilidade de novos testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose em relação às suas características de desempenho

Embora mais de 80% dos 723 respondentes indicaram uma aceitação geral de um novo teste rápido para o diagnóstico de tuberculose — 622 (86,0%) indicaram a aceitação de um teste molecular e 591 (81,7%) indicaram a aceitação de um teste sorológico — 391 (54,1%) indicaram que a aceitação dependia da exatidão

do teste. Os resultados relativos à aceitabilidade de novos testes para tuberculose com base em suas características de desempenho estão resumidos na Tabela 8. Quase dois terços dos respondentes indicaram que eles esperariam uma sensibilidade mínima > 90% (ou seja, dentro da faixa de sensibilidade ideal para os TPPs da OMS para testes baseados em biomarcadores e para testes rápidos com base em amostras de escarro). Menos de 7% dos respondentes disseram que estariam satisfeitos com uma sensibilidade de teste $\leq 80\%$. A sensibilidade esperada declarada pelos respondentes não foi associada a variáveis relacionadas ao respondente (anos de experiência na área de tuberculose, idade, nível de escolaridade, papel decisório, área de expertise

Tabela 8. Sensibilidade e especificidade mínimas esperadas pelos respondentes para testes novos para o diagnóstico de tuberculose ativa.^a

Parâmetros	Total	Nível de renda dos países (Classificação do Banco Mundial)				p
		Alta	Média alta	Média baixa	Baixa	
Sensibilidade esperada						
> 50%	2 (0,51)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,35)	1 (2,08)	0,0976
> 60%	4 (1,03)	1 (0,76)	1 (0,74)	0 (0,00)	2 (4,17)	
> 70%	21 (5,40)	10 (7,63)	6 (4,41)	2 (2,70)	3 (6,25)	
> 80%	104 (26,74)	38 (29,01)	42 (30,88)	19 (25,68)	5 (10,42)	
> 90%	243 (62,47)	78 (59,54)	84 (61,76)	48 (64,86)	33 (68,75)	
Não sabe	15 (3,86)	4 (3,05)	3 (2,21)	4 (5,41)	4 (8,33)	
Total	389	131	136	74	48	
Especificidade esperada						
> 99%	99 (25,65)	31 (23,66)	34 (25,37)	23 (31,08)	11 (23,40)	0,2970
> 95%	174 (45,08)	66 (50,38)	57 (42,54)	29 (39,19)	22 (46,81)	
> 90%	58 (15,03)	20 (15,27)	25 (18,66)	10 (13,51)	3 (6,38)	
> 80%	41 (10,62)	10 (7,63)	16 (11,94)	8 (10,81)	7 (14,89)	
Não sabe	14 (3,63)	4 (3,05)	2 (1,49)	4 (5,41)	4 (8,51)	
Total	386	131	134	74	47	

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado.

e campo de interesse dentro da área da tuberculose) ou com o nível de renda do país ($p > 0,05$ para todas as comparações, dados não apresentados).

Apenas 10,6% dos respondentes afirmaram que uma especificidade de 80-90%, o nível de especificidade alvo estabelecido nos TPPs da OMS para um teste de triagem para tuberculose ativa, seria aceitável. Mais de dois terços dos entrevistados declararam que um novo teste deveria ter uma especificidade mínima de 95%. Tal como acontece com a sensibilidade, o nível de especificidade esperado não foi associado a variáveis relacionadas com o respondente (anos de experiência na área de tuberculose, idade, nível de escolaridade, papel decisório, área principal de expertise e campo de interesse na área da tuberculose) ou com o nível de renda do país ($p > 0,05$ para todas as comparações, dados não apresentados).

DISCUSSÃO

As políticas de controle da tuberculose^(1,2) estão intimamente relacionadas à disponibilidade de testes eficazes para o diagnóstico de tuberculose ativa e para a identificação de infecção tuberculosa latente. O diagnóstico de tuberculose mais acurado, juntamente com outras intervenções, são fundamentais para se alcançar o objetivo de entrar na fase de pré-eliminação da doença em países com baixa incidência até 2035.^(2,3,5) Nesse contexto, a OMS divulgou indicações para os TPPs para testes de tuberculose em 2014, com o objetivo específico de estabelecer a agenda para o desenvolvimento de testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose ativa.⁽⁸⁾ No entanto, a aplicação de políticas e a aceitação de testes novos podem enfrentar barreiras adicionais, incluindo as percepções e as necessidades dos especialistas em tuberculose.

No presente estudo, relatamos os resultados de um grande inquérito global sobre o diagnóstico de

tuberculose, incluindo testes em uso atual e testes novos, estabelecendo o nível de aceitação do usuário final com base nas características de desempenho, disponibilidade de dados de validação e preços, levando os TPPs da OMS em conta. Foram entrevistados 723 especialistas em tuberculose de 114 países e territórios, com boa cobertura em regiões com alta incidência de tuberculose (Figura 1) e, portanto, acreditamos que os dados coletados são representativos. Pelo nosso conhecimento, este é o maior estudo até hoje sobre as opiniões e percepções dos usuários finais de testes para tuberculose no que se refere ao diagnóstico de tuberculose.

Nossos dados mostram que a pesquisa de BAAR continua a ser o teste mais amplamente disponível para a tuberculose, pois mais de 90% dos entrevistados têm acesso a esse teste. No entanto, apenas três quartos dos respondentes tinham acesso a testes de cultura e de suscetibilidade a fármacos para identificar adequadamente o patógeno e determinar o padrão de resistência por ensaios fenotípicos, que ainda são considerados o padrão ouro. Nossos dados também indicam que os IGRAs são amplamente utilizados por profissionais para o diagnóstico da infecção por tuberculose, principalmente em países de alta renda. A substituição dos testes tuberculínicos por IGRAs em países de renda média baixa e baixa tem sido desencorajada pela OMS, pois os IGRAs são tecnicamente complexos e muito mais caros, bem como porque, apesar de seus custos mais altos (porque IGRAs geralmente também requerem técnicos de laboratório treinados para seu uso), seu desempenho é comparável ao dos testes tuberculínicos.⁽²⁴⁾ Apesar do seu desempenho subótimo,^(24,25) e de suas limitações de uso em crianças pequenas, idosos e pacientes imunocomprometidos,⁽²⁶⁻³⁰⁾ os IGRAs ainda são amplamente utilizados em países de alta renda. No entanto, as políticas de pré-eliminação e eliminação da

tuberculose exigirão novos testes para a identificação rápida de indivíduos infectados com tuberculose e de pessoas que progridem para a tuberculose ativa; tais testes devem idealmente apresentar alta sensibilidade, alta especificidade e baixos custos.⁽³¹⁾

Mais de 70% dos respondentes declararam ter acesso a testes moleculares *in-house* ou comerciais para o diagnóstico de tuberculose. Nos países de renda alta, a grande maioria dos respondentes tinha acesso a esses testes moleculares. Mesmo em países de baixa renda, aproximadamente dois terços dos entrevistados tinham acesso a esses testes, provavelmente como reflexo da implantação em larga escala do teste Xpert, impulsionado pela política da OMS e por uma estrutura de preços preferencial para locais com poucos recursos.⁽¹⁰⁾ Além disso, observamos que a introdução do teste Xpert a um preço subsidiado^(10,18,22) resultou em um alinhamento geral dos preços de testes moleculares. De fato, os preços dos testes moleculares comerciais de primeira geração (por exemplo, Amplicor e GeneProbe) estavam na faixa de US\$ 30-50 por teste durante o período de 2000-2008.^(32,33) O presente inquérito indica que os testes moleculares atuais estão principalmente na faixa de preço de US\$ 11-20, com políticas de preços geográficas comuns e sem diferenças significativas nas faixas de preço entre o teste Xpert e outros testes moleculares. Uma política de apoio sustentado e a implantação de testes eficientes de segunda geração provavelmente contribuirão para aumentar ainda mais o acesso a diagnósticos de alta qualidade, especialmente em países de renda baixa.

Devido à baixa reprodutibilidade e à baixa especificidade dos testes sorológicos atualmente disponíveis para o diagnóstico de tuberculose ativa (imunoenaios de fluxo lateral em particular),^(19,20) a OMS emitiu uma recomendação contra seu uso.⁽²¹⁾ Por conseguinte, foi surpreendente perceber que mais de um quarto dos respondentes declarou atualmente utilizar tais testes. Isso é motivo de preocupação, porque o uso desses testes de baixo desempenho resulta não apenas em gastos significativos, mas também no gerenciamento inapropriado dos pacientes. No entanto, dado que testes sorológicos para a tuberculose podem ter algumas vantagens essenciais (incluindo o pouco tempo necessário para a realização do teste e preços comparativamente baixos), é importante pesquisar mais sobre novos testes sorológicos desenvolvidos de acordo com os TPPs da OMS. Também é digno de nota o fato de que a grande maioria dos respondentes afirmou que um novo teste sorológico seria aceitável contanto que houvesse dados suficientes que apoiassem o uso do teste.

Os resultados da pesquisa indicam que mais de 80% dos especialistas em tuberculose provavelmente aceitariam um novo teste para o diagnóstico rápido da tuberculose ativa se esse fosse oferecido a um preço acessível. Nossos resultados sugerem que existe uma percepção da necessidade de testes rápidos que sejam mais eficientes e que a aceitabilidade de tais testes é influenciada pelos seus custos; os respondentes

querem que os preços sejam inferiores aos dos testes existentes. Isso ressalta o fato de que, mesmo com os preços preferenciais atualmente disponíveis para países de renda baixa, os preços dos testes ainda são percebidos como proibitivos por alguns especialistas em tuberculose.

Embora a OMS tenha desenvolvido TPPs para testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose há três anos,⁽⁸⁾ quase metade dos especialistas em tuberculose pesquisados declararam que aceitariam um novo teste para o diagnóstico de tuberculose mesmo na ausência de dados robustos sobre o desempenho do teste (com base nas garantias do fabricante ou em dados preliminares obtidos enquanto o teste ainda está sendo validado). Nossos achados indicam que, além de estabelecer políticas, é necessário educar os usuários finais de testes rápidos para o diagnóstico de tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a *Global Laboratory Initiative* da OMS, a *Associazione Microbiologi Clinici Italiani* (AMCLI, Associação Italiana de Clínicas Microbiológicas), a *European Society of Mycobacteriology* (ESM), o *Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group* (ptbnet) e a *Tuberculosis Network European Trialsgroup* (TBNET) *Clinical Research Collaboration* o compartilhamento do link da pesquisa entre os especialistas em tuberculose em suas redes. Agradecemos também a todos os participantes da pesquisa o apoio gentil a presente iniciativa.

Os autores são imensamente gratos ao Prof. Massimo Amicosante, como homem e cientista, sua contribuição na luta contra a tuberculose.

Descanse em paz.

Membros do TB Diagnostic Survey Working Group (em ordem alfabética): Abdulraheem A. M. Al-Hattami (National TB Programme, Sana'a, Iêmen); Abebaw Kebede (Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Etiópia); Adrian Rendon (University Hospital of Monterrey UANL, Monterrey, México); Alberto L. Garcia-Basteiro (Centro de Investigação em Saude de Manhica, Manhica, Moçambique); Aliyu Samuel Abdulmumuni (State Specialist Hospital Gombe, Gombe, Nigéria); Amos Nota (SADC HIV/AIDS Cross Border Initiative, Chirundu, Zâmbia); Analita Pace-Asciak (Infectious Disease Prevention and Control Unit, Ministry of Health, La Valletta, Malta); Andre Loxton (Stellenbosch University, Cidade do Cabo, África do Sul); Angshu Bhowmik (Homerton University Hospital, Londres, Reino Unido); Antonino Catanzaro (University of California San Diego, San Diego, CA, EUA); Aschalew Worku (St Peter Hospital, Addis Ababa, Etiópia); Basirudeen Syed Ahamed Kabeer (National Institute for Research in Tuberculosis, Chennai, Índia); Branislava Savic (National reference laboratory for TB, Institute of Microbiology and Immunology, University of Belgrade, Belgrado, Sérvia); Brian Bakoko Nselebet (National TB Programme, Kinshasa, República Democrática do

Congo); Carla Montesano (University of Rome "Tor Vergata", Roma, Itália); Carlotta Montagnani (Anna Meyer Children's University Hospital, Florença, Itália); Caterina Mammina (University of Palermo, Palermo, Itália); Celine Nkenfou (Centre Chantal Byia, Yaounde, Camarões), Charlotte Kvasnovsky (University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD, EUA); Cristina Braz (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, Brasil); Daniel Blázquez-Gamero (12 de Octubre University Hospital, Madrid, Espanha); Daniela M Cirillo (IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milão, Itália); Dawit Kebede Huluka (Addis Ababa University College of Health Sciences, Addis Ababa, Etiópia); Diah Handayani (University Indonesia, Jakarta, Indonésia); Dimitrios Papaventsis (National Reference Laboratory for Mycobacteria, Sotiria Chest Diseases Hospital of Athens, Atenas, Grécia); Domingo Palmero (Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina); Donald Catanzaro (University of Arkansas, Fayetteville, AR, EUA); Duncan Chanda (University of Zambia School of Medicine, Lusaka, Zâmbia); Elmira Gurbanova (Main Medical Department of the Ministry of Justice, Baku, Azerbaijão); Eman Sobh (Al-Azhar University, Cairo, Egito); Fikru Melaku Gebremariam (Oromia Public Health Research Laboratory, Oromia, Etiópia); Florence Komurian Pradel (Fondation Mérieux, Lyon, França); Gaetano Brindicci (Santa Maria della Misericordia Hospital, Urbino, Itália); Giovanni Sotgiu (University of Sassari, Sassari, Itália); Giuseppina De Iaco ("Ospedali Riuniti Ancona", Ancona, Itália); Grace Kahenya (University of Lusaka, Lusaka, Zâmbia); Grace Nwankwo (Federal Teaching Hospital, Abakaliki, Nigéria); Harald Hoffmann (Synlab MVZ Gauting, Gauting, Alemanha); Hebert Mutunzi (Ministry of Health and Child Care, Harare, Zimbábue); Ilori Kenechukwu (Lyien Mission Hospital, Ogidi, Nigéria); Ivan Pavic (Children's Hospital Zagreb, Zagreb, Croácia); Jean-Pierre Mukeba (Coordination Provinciale Lepre et Tuberculose du Haut-Katanga, Lubumbashi, República Democrática do Congo); Jesse Wambugu (Foundation for Innovative New Diagnostics [FIND], Nairobi, Quênia); Kedir Abdella Abdulsemed (Jimma University Mycobacteriology Research Center, Jimma, Etiópia); Kingsley Nnanna Ukwaja (Federal Teaching Hospital, Abakaliki, Nigéria); Lanfranco Fattorini (Italian National Institute of Health, Roma, Itália); Lorenzo Guglielmetti (Bligny Hospital, Paris, França); Lorenzo Zammarchi (University of Florence, Florença, Itália); Luis Anibarro (Unidad de Tuberculosis, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Espanha); Lynn S. Zijenah (University of Zimbabwe College of Health Sciences, Harare, Zimbábue); Marc Lipman (University College London, Londres, Reino Unido); Mariya Ivanovska (Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgária); Maria Nikolova (National Center of Infectious and Parasitic

Diseases, Sófia, Bulgária); Martin Castellanos Joya (Ministry of Health, Cidade do México, México); Maryline Bonnet (Institut de Recherche pour le Développement, INSERM U1175, Montpellier, França); Master Chisale (Mzuzu Central Hospital, Mzuzu, Malaui); Mathilde Frechet Jachym (Sanatorium Bligny, Briss Sous Forges, França); Mohamed Elmi (Ministry of Health, Mogadishu, Somália); Muktar A. Gadanya (Aminu Kano Teaching Hospital/Bayero University, Kano, Nigéria); Muluwork Getahun (Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Etiópia); Nicolas Veziris (Centre National de Référence des Mycobactéries, APHP, UPMC Paris, Paris, França); Nii Nortey Hanson-Nortey (National TB Programme, Accra, Gana); Ogonna N.O. Nwankwo (University of Calabar teaching Hospital, Calabar, Nigéria); Paola Del Monte (University of Bologna, Bolonha, Itália); Rachid Fourati (Direction de Soins de Sainte de Base, Tunis, Tunísia); Rafael Laniado-Laborín (Hospital General Tijuana, Tijuana, México); Rakesh Lodha (All India Institute of Medical Sciences, Nova Delhi, Índia); Rebecca Wong (Society for Thoracic Disease, Pequim, China); Regina Bhebhe (National Tuberculosis Reference Laboratory, Harare, Zimbábue); Roberto de la Tour (Medicine Sans Frontieres, OCG, Genebra, Suíça); Roberto Targa Ferreira (Hospital N. S. da Conceição, Conceição, Brasil); Sambo Boy (National Center for Tuberculosis and Leprosy Control/WHO-Special Service Agreement [CENAT/WHO-SSA], Phnom Penh, Camboja); Samuel Eyanu (National TB Reference Laboratory, Kampala, Uganda); Sarman Singh (All India Institute of Medical Sciences, Nova Delhi, Índia); Silva Tafaj (University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albânia); Simone A Joosten (Leiden University Medical Center, Leiden, Países Baixos); Steven Callens (Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica); Sylvester Moyo (Clinton Health Access Initiative, Mbabane, Suazilândia); Teklu Molie Tao (Dire Dawa Regional Health Bureau, Dire Dawa, Etiópia); Tewodros Haile Gebremariam (Addis Ababa University College of Health Sciences, Addis Ababa, Etiópia); Thomas Panwal Meshak (Institute of Human Virology, Abuja, Nigéria); Tomas Perez-Porcuna (Hospital Universitaria Mútua Terrassa, Barcelona, Espanha); Tuula Vasankari (Filha and University of Turku, Turku, Finlândia); Valeria Cavalcanti Rolla (National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil); Varinder Singh (Lady Hardinge Medical College, Nova Delhi, Índia); Vinod H Ratageri (Karnataka Institute of Medical Sciences, Karnataka, Índia); Vladimir Milanov (University Hospital for Respiratory Diseases "St. Sofia", Sófia, Bulgária); Yuri Rosati (Ospedale Provinciale Macerata, Macerata, Itália); and Zhenia Fuentes-Alcala (Hospital Dr Jose Ignacio Baldo, El Algodonal, Caracas, Venezuela).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2016 Oct 1]. Global tuberculosis report 2016. [Adobe Acrobat document, 214p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1410-20. <https://doi.org/10.1183/09031936.00198813>

3. Kunnath-Velayudhan S, Gennaro ML. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):792-805. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-11>
4. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Migliori GB. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited. *Eur Respir J.* 2016;47(2):664-7. <https://doi.org/10.1183/13993003.01297-2015>
5. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
6. Gaspar RS, Nunes N, Nunes M, Rodrigues VP. Temporal analysis of reported cases of tuberculosis and of tuberculosis-HIV co-infection in Brazil between 2002 and 2012. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):416-422. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000054>
7. Santos-Neto M, Yamamura M, Garcia MC, Popolin MP, Silveira TR, Arcêncio RA. Spatial analysis of deaths from pulmonary tuberculosis in the city of São Luís, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):543-51. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000500011>
8. World Health Organization. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics. Report of a consensus meeting. Geneva: World Health Organization; 2014.
9. Frieden T, editor. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
10. Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J.* 2013;42(1):252-71. <https://doi.org/10.1183/09031936.00157212>
11. Domínguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(1):24-42. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0221>
12. Albert H, Nathavitharana RR, Isaacs C, Pai M, Denkinger CM, Boehme CC. Development, roll-out and impact of Xpert MTB/RIF for tuberculosis: what lessons have we learnt and how can we do better? *Eur Respir J.* 2016;48(2):516-25. <https://doi.org/10.1183/13993003.00543-2016>
13. Barreto LB, Lourenço MC, Rolla VC, Veloso VG, Huf G. Use of amplified Mycobacterium tuberculosis direct test in respiratory samples from HIV-infected patients in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2014;40(2):148-54. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200008>
14. Furini AA, Pedro Hda S, Rodrigues JF, Montenegro LM, Machado RL, Franco C, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex by nested polymerase chain reaction in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Bras Pneumol.* 2013;39(6):711-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000600010>
15. Moreira Ada S, Huf G, Vieira MA, Fonseca L, Ricks M, Kritski AL. 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. *J Bras Pneumol.* 2013;39(3):365-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300014>
16. Telles MA, Menezes A, Trajman A. Bottlenecks and recommendations for the incorporation of new technologies in the tuberculosis laboratory network in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):766-70. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000600013>
17. Albert H, Nathavitharana RR, Denkinger CM, Isaacs C, Boehme CC. Tuberculosis prevention must integrate technological and basic care innovation. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1531-1532. <https://doi.org/10.1183/13993003.01601-2016>
18. McNerney R, Cunningham J, Hepple P, Zumla A. New tuberculosis diagnostics and rollout. *Int J Infect Dis.* 2015;32:81-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.01.012>
19. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A, et al. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2011;8(8):e1001062. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001062>
20. Steingart KR, Ramsay A, Dowdy DW, Pai M. Serological tests for the diagnosis of active tuberculosis: relevance for India. *Indian J Med Res.* 2012;135(5):695-702.
21. World Health Organization. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis. Policy Statement. Geneva: World Health Organization; 2001.
22. Migliori GB, Lienhardt C, Weyer K, van der Werf MJ, Blasi F, Raviglione MC. Ensuring rational introduction and responsible use of new TB tools: outcome of an ERS multisector consultation. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1412-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00132114>
23. United Nations. Department of Economic and Social Affairs; Population Division. World Population Ageing 2015. New York City: United Nations; 2015.
24. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
25. Losi M, Knights AJ, Mariani F, Altieri AM, Paone G, Loxton AG, et al. QuantiFERON-TB performance enhanced by novel Mycobacterium tuberculosis-specific antigens. *Eur Respir J.* 2016;47(2):660-4. <https://doi.org/10.1183/13993003.01015-2015>
26. Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017;72(10):946-949. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209397>
27. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis: Past Imperfect, Present Tense and Future Perfect? *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(9):1014-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000796>
28. Tebruegge M, Dutta B, Donath S, Ritz N, Forbes B, Camacho-Badilla K, et al. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):485-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-00590C>
29. Tebruegge M, Ritz N, Koetz K, Noguera-Julian A, Seddon JA, Welch SB, et al. Availability and use of molecular microbiological and immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in Europe. *PLoS One.* 2014;9(6):e99129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099129>
30. Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, Elkington P, Marshall B, Schuster H, et al. Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol.* 2014;52(7):2694-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00814-14>
31. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1751-1763. <https://doi.org/10.1183/13993003.01012-2016>
32. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):536-8. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000004524>
33. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE.* 2008;3(2):e1536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001536>