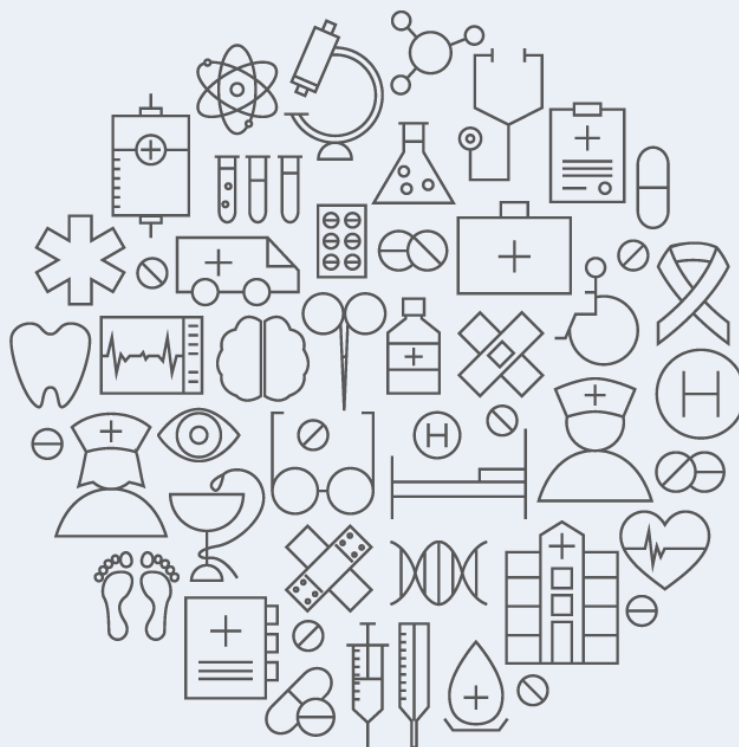


Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Relatório de análise de tecnologias com parecer favorável de incorporação pela
Conitec e publicação de incorporação ao SUS antes da publicação da MP
1067/2021

Testes comerciais de sondas em linha para
detecção do complexo *Mycobacterium*
tuberculosis (MTB), de mutações nas regiões
determinantes de resistência a rifampicina e
isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e
aminoglicosídeos (2ª linha)



A versão original deste *template* foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. Para sua elaboração, foram consideradas as edições mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Este *template* é um produto dinâmico, que deve estar alinhado aos métodos científicos atuais e às determinações vigentes que regem o processo de atualização do Rol da ANS. Para manter esta característica, a ANS encontra-se no direito de incorporar conteúdo e realizar ajustes relevantes ao longo do tempo. Desta forma, é possível que a versão em uso não seja totalmente consistente com a versão original, mas ainda assim mantenha o rigor metodológico, a sistematização do processo e a transparência do relato.

Para análise de demandas internas da ANS, este *template* foi adaptado para se alinhar às necessidades de conteúdo.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha)

São Paulo - SP

Setembro/2023

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	8
CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS	10
2. RESUMO EXECUTIVO.....	11
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	16
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	17
3.2. Critério de diagnóstico recomendado	17
4. TECNOLOGIA	18
4.1. Descrição	19
4.2. Ficha técnica.....	19
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E ACURÁCIA	22
5.1. Pergunta estruturada	23
5.2. Critérios de elegibilidade	24
5.3. Busca por evidências	25
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	26
5.5. Resultados	29
5.6 Discussão e conclusões	39
5.7 Elementos pós-texto	42
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	42
6.1 Métodos	43
6.2 Resultados	45
6.3 Discussão e conclusões	46
7. Análise de impacto orçamentário	47
7.1 Métodos	48
7.2 Resultados	52

7.3 Discussão e conclusões	54
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
8.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	55
8.2 Considerações sobre a implementação	57
8.3. Conclusões	57
9. REFERÊNCIAS.....	60
10. ANEXOS	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés dos estudos incluídos, apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da tecnologia em saúde incorporada ao SUS e avaliada no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 4. Pergunta estruturada (acrônimos PICO/ PIRD).

Quadro 5. Critérios de elegibilidade de estudos (*transferido do Relatório de Recomendação da Conitec*).

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas realizadas pelos PARECERISTAS para atualização das evidências.

Quadro 7. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Quadro 8. Estudos em andamento (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Quadro 9. Características dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 10. Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 11. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 12. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 13. Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

Quadro 14. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 15. Principais resultados da avaliação econômica apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 16. Custo-efetividade incremental da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 17. Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec

Quadro 18. Principais parâmetros da AIO.

Quadro 19. Estimativa da população elegível.

Quadro 20. Progressão estimada de participação no mercado apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 21. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 22. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 23. Parâmetros de custo e fontes de dados.

Quadro 24. Impacto orçamentário total.

Quadro 25. Impacto orçamentário incremental.

Quadro 26. Componentes da discussão e das conclusões da AIO do Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 27. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

Anexo 2. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

O presente documento representa uma proposta de incorporação ao Rol originada de demanda interna à ANS e é fruto da análise de tecnologia incorporada ao Sistema único de Saúde (SUS) via Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec em julho de 2021.

É relevante mencionar que o rito de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente à época da incorporação da tecnologia ao SUS, RN nº 438/2018, previa a possibilidade de que tecnologias com recomendação positiva pela Conitec seriam avaliadas pela ANS podendo compor o grupo de tecnologias que fariam parte do processo de atualização do Rol. Na ocasião, previa-se a abertura de novo ciclo de atualização do Rol, ainda em 2021, no qual as tecnologias incorporadas ao SUS via Conitec seriam avaliadas.

Ocorre que em julho de 2021, a ANS editou nova norma que regulamentava o processo de atualização, a RN nº 470/2021 que revogava a RN nº 439/2018, a qual também previa que tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec e incorporadas ao SUS, seriam avaliadas pela ANS como Propostas de Atualização do Rol, denominadas PAR Conitec, e seguiriam o fluxo de análise e decisão conforme estabelecido naquele normativo. Mantendo a previsão normativa, as tecnologias incorporadas ao SUS via Conitec passariam a compor o processo de atualização do Rol que seria iniciado após o início da vigência da RN nº 470/2021 em outubro de 2021.

Entretanto, a edição da Medida Provisória MP nº 1.067 de 02 de setembro de 2021 posteriormente convertida na Lei nº 14.307/2022, alterou o processo de atualização do Rol de forma que a ANS passou a incorporar, obrigatoriamente, as tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec. Considerando o conjunto de alterações ao rito de atualização do Rol trazidos pela referida MP e Lei de Conversão, a ANS publicou a RN nº 555/2023 a fim de consolidar em um normativo todas as regras relacionadas ao processo de atualização do Rol. Com todas estas alterações, foi identificado um grupo de tecnologias incorporadas ao SUS por recomendação da Conitec no período compreendido entre 02/05/2019 a 02/09/2021, como no presente caso, que não foram submetidas a avaliação na última edição do Rol cíclico que culminou com a publicação da RN nº 465/2021 e tampouco são alcançadas pela previsão de obrigatoriedade de incorporação trazida pela MP nº 1.067/2021 convertida na Lei nº 14.307/2022. Tais tecnologias vêm passando por um processo de análise e aquelas consideradas aptas, são tratadas pela ANS e, oportunamente, apresentadas como propostas de atualização do Rol, em

formato de demandas de origem interna à ANS, conforme previsão contida no art. 38 da RN nº 555/2023, considerando a diretriz de alinhamento com as políticas nacionais de saúde contidas no normativo.

Assim, o presente documento tem os seguintes objetivos:

- apresentar as evidências de acurácia da tecnologia constante no Relatório da Conitec, e atualizar tais evidências a partir da data de busca do Relatório da Conitec;
- apresentar, de modo sintetizado, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, sob a perspectiva do SUS, conforme constante do Relatório da Conitec;
- realizar análise de impacto orçamentário da tecnologia, sob a perspectiva da saúde suplementar.

Quadro 1. Identificação da tecnologia em saúde incorporada ao SUS e avaliada no presente documento.

Nº de relatório Conitec	Data da publicação da PORTARIA	Link para acesso à PORTARIA	Link para acesso ao Relatório de recomendação da Conitec ⁵
630	8 de julho de 2021	PORTARIA SCTIE-MS Nº 43, DE 6 DE JULHO DE 2021 - PORTARIA SCTIE-MS Nº 43, DE 6 DE JULHO DE 2021 - DOU - Imprensa Nacional (in.gov.br)	https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210708_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose_p_43.pdf

CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde submeteu a proposta de incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB),

e mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no SUS. A proposta foi avaliada pela Conitec. O Relatório de Recomendação da Conitec nº 630 apresentou recomendação final favorável à incorporação no SUS conforme a Portaria nº 43, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 144, em 08 de julho de 2021 ([20210708 portaria 43.pdf \(www.gov.br\)](#)).

Durante a consulta pública nº 31 realizada entre os dias 26/04/2021 e 17/05/2021, foram recebidas 37 contribuições, a maioria favorável à recomendação preliminar, porém, algumas foram desfavoráveis, por exemplo:

“Uma das contribuições pelo formulário de experiência e opinião foi discordante da recomendação preliminar argumentando que faltavam evidências sobre a utilização dos testes em avaliação nos laboratórios brasileiros e que a tecnologia demanda, para a sua boa utilização, infraestrutura adequada. Sobre essa contribuição esclareceu-se que os testes seriam utilizados, caso fossem incorporados, em laboratórios de referência que dispusessem de estrutura e pessoal adequados para seu correto funcionamento. Considerou-se que as demais contribuições estariam de acordo com a recomendação preliminar a Comissão”.

[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 11].

Após análise das contribuições da consulta pública, a Conitec deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no SUS:

*“Decisão: Incorporar os testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e de mutações nas regiões determinantes de resistência à rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 43, publicada no Diário Oficial da União nº 127, seção 1, página 144, em 08 de julho de 2021.”*

[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 11].

Adicionalmente, a nota informativa Nº 12/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS, publicada em 2021, dispõe de recomendações sobre os testes de hibridização com sonda em linha ou Line Probe Assay (LPA) e fluxos para utilização dos testes, de maneira a aprimorar o diagnóstico e o cuidado à pessoa com TB resistente

aos fármacos. Conforme a nota, as seguintes populações devem ser priorizadas, uma vez que são diretamente beneficiadas por este diagnóstico rápido e oportuno da resistência antimicrobiana, sendo estas: 1. Pessoas em retratamento; 2. Pessoas com sinais e sintomas de TB e histórico de contato com alguém com TB droga resistente; 3. Pessoas com baciloscopia positiva no 2º mês de acompanhamento de tratamento; 4. Pessoas que apresentam falência ao tratamento com esquema básico; 5. Pessoas com suspeita de resistência, em qualquer momento do tratamento; 6. Pessoas com resistência à rifampicina detectada no TRM-TB. A nota conta ainda com fluxograma de uso do teste.

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Testes comerciais de sondas em linha (Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl)
INDICAÇÃO
Indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar (TB) ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose, independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença.
INTRODUÇÃO (transferido do Relatório de Recomendação da Conitec)
Os testes de sonda em linha (LPA) são ensaios qualitativos que utilizam membranas de nitrocelulose com sondas de regiões parciais de genes de resistência. O GenoType MTBDRplus®, a partir de amostras de escarro positivo ou de culturas positivas, identifica o complexo M. tuberculosis e as principais mutações que conferem resistência à rifampicina e isoniazida a partir de sondas das regiões parciais de resistência de determinados genes. O GenoType MTBDRsl® possibilita a identificação de resistência também aos medicamentos injetáveis e de segunda linha, por meio de sondas de genes de resistência conhecidos. A população alvo desse parecer abarca indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose, independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença.

PERGUNTA ESTRUTURADA (transferido do Relatório de Recomendação da Conitec)
<p>Os seguintes componentes do acrônimo PIRD foram apresentados pelo demandante e considerados pela Conitec:</p> <p>P (população): amostras provenientes de indivíduos com MTB detectado pelo teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB), independente do resultado da rifampicina, ou baciloscopia positiva ou isolado de cultura de MTB ou para os testes de detecção a resistência a drogas de segunda linha: pacientes em TB resistente a rifampicina e multirresistente (RR/MDR) confirmados laboratorialmente.</p> <p>I (intervenção/teste índice): Testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl.</p> <p>C/R (comparador/ teste referência): Testes fenotípicos de referência (cultura líquida ou sólida).</p> <p>D (desfechos/outcomes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acurácia diagnóstica - Eficácia/segurança: rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha, aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial, melhora no tempo de início do tratamento e diminuição da transmissibilidade da doença. <p>Tipo de estudo: Revisões sistemáticas, metanálise, estudos controlados randomizados, estudos observacionais e estudos transversais.</p>
ACURÁCIA (transferido do Relatório da Conitec)
<p>Foram recuperados 672 documentos e, ao final, foram incluídos 38 estudos para a elaboração do parecer, abrangendo três revisões sistemáticas com metanálise e 35 estudos observacionais. Para a detecção do complexo Mycobacterium tuberculosis o teste índice GenoType MTBDRplus® em relação aos testes fenotípicos padrão apresentou sensibilidade e especificidade de 94,8% (IC 95% 87,8–97,9%) e 95,7% (IC 95% 85–98,9%), respectivamente, incluindo casos novos e pacientes em tratamento. Em análise de subgrupos identificou-se maior sensibilidade em amostras de pacientes com baciloscopia positiva em relação aos que apresentaram resultado negativo (94,4% vs. 85%). A acurácia diagnóstica dos testes índice (GenoType MTBDRplus® V1 e V2) estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,95, com curto intervalo de confiança, com sensibilidade e especificidade de 96,7% (IC 95% 95,6–97,5%) e 98,8% (IC 95% 98,2–99,2%) em relação aos testes fenotípicos padrão, respectivamente. A acurácia diagnóstica para detecção de resistência a isoniazida dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,9, com intervalo de confiança mais amplo, observando-</p>

se a existência de heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação à sensibilidade. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 78% (IC 95% 76–80) e 98% (IC 95% 96–99). Em outras metanálise esses resultados sumários foram de 90,2% (IC 95% 88,2–91,9%) e 99,2% (IC 95% 98,7–99,5%), respectivamente. Para a detecção de resistência a fluoroquinolonas pelo teste índice GenoType MTBDRsl® (ofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina) os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram de 85,6% (IC 95% 79,2-90,4%) e 98,5% (IC 95% 95,7-99,5%) (19 estudos, n=2.223), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType MTBDRsl® V1 os resultados sumários de sensibilidade de 76,5% (IC 95% 63,3-86,0%) e especificidade foram de 99,1% (IC 95% 97,3-99,7%) (16 estudos; 1.921 participantes, 575 (29,9%) casos confirmados de resistência a aminoglicosídeos), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice Genotype® MTBDRsl V2 em relação a teste fenotípico padrão (n=459) em amostras colhidas diretamente de pacientes e isolados em cultura, os resultados foram, para os isolados em cultura, sensibilidade e especificidade de 86% (IC 95% 80-91%) e 90% (IC 95% 81-96%), respectivamente e para as amostras de pacientes de 89% (IC 95% 72-98%) e 90% (IC 95% 84-95%) em amostras com baciloscopia positiva e 80% (IC 95% 28-99%) e 100% (IC 95% 40-100%) em amostras com baciloscopia negativa, respectivamente. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente e os tempos até o início de tratamentos de primeira e segunda linhas foram sistematicamente menores com diferença estatisticamente significativa quando se utilizaram os testes de sonda em linha em relação aos testes fenotípicos padrão, incluindo teste automatizado em cultura líquida.

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que, em relação ao padrão-ouro os testes estão relacionados a alta acurácia diagnóstica e boa relação de custo-utilidade. [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - páginas 9 e 11].

A Conitec considerou as buscas realizadas pelo demandante (até 15/06/2020). Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 15/06/2020 a 30/08/2023), foram identificadas 28 referências (duas revisões sistemáticas e 26 estudos primários) adicionais. Os

resultados destes estudos não alteram as estimativas de acurácia e eficácia relatadas no Relatório de Recomendações da Conitec.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA (transferido do Relatório da Conitec)

Foi realizada por meio da análise de custo-utilidade, empregando como modelo analítico a árvore de decisão. Foram comparadas as estratégias de detecção da tuberculose multirresistente (TB-MDR) e extensivamente resistente (TB-XDR) por meio do teste de sondas em linha, LPA de primeira linha e de segunda linha, respectivamente ao padrão de referência, teste fenotípico de sensibilidade em meio líquido. Foram considerados os pacientes com tuberculose detectada por meio dos seguintes métodos: 1. teste rápido molecular (XPRT-MTB-Rif), independente do resultado da resistência à rifampicina; 2. pesquisa de BAAR positiva e 3. isolado de cultura. Os testes genotípicos foram considerados para incorporação nos laboratórios centrais de referência, numa perspectiva da análise do Sistema Único de Saúde, em horizonte temporal de cinco anos, sem aplicação de taxa de desconto. Para a efetividade, foram considerados os seguintes parâmetros: as incidências de resistência às drogas, os desfechos favoráveis (cura/tratamento completo) e desfavoráveis (óbito, falha terapêutica com troca de esquema ou abandono), a sensibilidade do LPA e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ/QALY). Foram considerados os custos diretos para o diagnóstico com a aquisição dos testes e o custo com os medicamentos para o tratamento da tuberculose. Os testes LPA se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos testes fenotípicos, sendo a razão de custo-efetividade incremental de -R\$ 1.750,37/QALY. A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de pacientes com TB-MDR e o custo com o LPA de primeira linha foram os parâmetros que mais influenciaram o modelo. O modelo utilizou valores de utilidade desenvolvidos em outro país e não foi capaz de prever estes valores para os pacientes que evoluem de forma desfavorável, o que pode ser uma limitação do estudo. Adicionalmente, os custos estimados não incluíram recursos humanos, insumos, equipamentos, complicações da doença e eventos adversos relacionados aos esquemas terapêuticos. [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-resistencia-tuberculose - páginas 9 e 10].

Não foi realizada avaliação econômica, sob a perspectiva da saúde suplementar, pelos PARECERISTAS.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Relatório de Recomendação da Conitec</i> <i>(perspectiva do SUS)</i>	<i>PARECERISTAS</i> <i>(perspectiva da saúde suplementar)</i>
A AIO apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec na perspectiva do	A AIO foi realizada utilizando a planilha padrão da ANS.

<p>SUS, mostrou impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos (<i>market share</i> alvo de 100%) foi de R\$ -25.525.018,00 para testes de sensibilidade aos fármacos de 1ª linha (média anual de R\$ - 5.105.003,60), e R\$ - 34.343.344,00 para os de 2ª linha (média anual de R\$ - 6.868.668,80).</p>	<p>A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população em tratamento no horizonte de 5 anos foi de 11.324 pacientes.</p> <p>A estimativa de impacto orçamentário mostra um cenário projetado com a incorporação progressiva dos testes de sonda em primeira e segunda linha (<i>market share</i> de 60-100%). O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado foi de R\$ -5.215.585,24 (média anual R\$ -1.043.117,05) e R\$ - 7.017.263,88 (média anual R\$ -1.403.452,78) para pacientes em segunda linha de tratamento.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Relatório de Recomendação da Conitec</i>	<i>PARECERISTAS</i>
Não relatado.	<p>As agências internacionais NICE (Reino Unido) e CADTH (Canadá) possuem diretrizes relacionadas à tuberculose, mas não há menção do teste comercial de sondas em linha. Nas agências SMC (Escócia) e PBS (Austrália) não foram encontradas informações sobre a tecnologia.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<p>Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que, em relação ao padrão-ouro os testes estão relacionados a alta acurácia diagnóstica e boa relação de custo-efetividade. [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 58].</p> <p>A Conitec considerou as buscas realizadas pelo demandante (até 15/06/2020). Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 15/06/2020 a 30/08/2023), foram identificadas 28 referências (duas revisões sistemáticas e 26 estudos primários) adicionais. Os</p>	

resultados destes estudos não alteram as estimativas de acurácia e eficácia relatadas no Relatório de Recomendações da Conitec.

Na análise conduzida pelos PARECERISTAS sob a perspectiva da saúde suplementar, a estimativa de impacto orçamentário mostra um cenário projetado com a incorporação progressiva dos testes de sonda em primeira e segunda linha (*market share* de 60-100%). O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado foi de R\$ -5.215.585,24 (média anual R\$ -1.043.117,05) e R\$ -7.017.263,88 (média anual R\$ -1.403.452,78) para pacientes em segunda linha de tratamento.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O Brasil está entre os 30 países de alta carga para TB e TB-HIV considerados prioritários pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle da doença no mundo. Em 2015, o percentual de detecção da tuberculose no país, segundo a OMS, foi de 87,0% (1). Nos últimos 10 anos, foram diagnosticados, em média, 71 mil casos novos da doença. Em 2017, o número de casos notificados foi de 72.770 e os coeficientes de incidência variaram de 10,0 a 74,7 casos por 100 mil habitantes entre as Unidades Federadas (UF). No ano de 2016, foram notificados 4.483 óbitos por TB, o que corresponde ao coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes. O percentual de sucesso de tratamento reportado para os casos novos com confirmação laboratorial foi de 74,6%, em 2016, com 10,8% de abandono de tratamento, e 4,1% dos registros com informação ignorada quanto ao desfecho. Dos casos de TB notificados em 2017, 77,8% foram testados para HIV, apresentando 9,5% de coinfeção (2).

A tuberculose pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é essa forma, especialmente a bacilífera, responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A busca ativa de sintomático respiratório (SR) é uma importante estratégia para o controle da TB, uma vez que permite a detecção precoce das formas pulmonares. No entanto, o diagnóstico de TB é mais amplo do que a busca ativa e deve considerar os vários aspectos (2). [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 11].

3.2. Critério de diagnóstico recomendado

O diagnóstico envolve principalmente a avaliação clínica de casos suspeitos e diagnóstico bacteriológico utilizado para identificar a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico sugestivo e em sintomáticos respiratórios identificados através da busca ativa. O diagnóstico bacteriológico pode ser conduzido por exame microscópico direto (baciloscopia direta, principalmente pelo método de Ziehl-Nielsen) ou por teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), que, atualmente, está indicado, prioritariamente, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Em crianças, a sensibilidade da baciloscopia é bastante diminuída pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade. A baciloscopia de escarro é indicada nas seguintes condições: no sintomático respiratório, durante estratégia de busca ativa; em caso de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse e para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial (2).

Em alguns municípios brasileiros, o teste rápido molecular para TB (TRM-TB, GeneXpert®) encontra-se disponível na rede pública de saúde e deve ser utilizado de acordo com algoritmos estabelecidos. O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O teste apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro. A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95% (2).

Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TS) são: o método das proporções que utiliza meio sólido e tem seu resultado em até 42 dias de incubação; e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 e 13 dias; e sensíveis em 13 dias. Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de TB MDR são testados fármacos de segunda linha. O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para caracterizar se é um caso de TB ou outra micobactéria. O meio líquido é utilizado nos métodos

automatizados disponíveis no Brasil, entre eles MGIT®, no qual o tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo (2).

Nos últimos anos, novos testes moleculares diagnósticos baseados na técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) foram desenvolvidos, o que tem representado um avanço na detecção de doenças infecciosas. Para o diagnóstico da TB, a OMS recomenda as seguintes tecnologias: testes de sonda em linha (Genotype®); AccuProbe Mycobacterium tuberculosis Complex culture identification test® (GenProbe®) e INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2® (2).

[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - páginas 11 e 12].

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O LPA é um teste baseado em fitas de ácido desoxirribonucleico (DNA) que determinam o perfil de resistência das cepas do MTB aos fármacos de 1ª linha (GenoType MTBDRplus®) e aos fármacos de 2ª linha (GenoType MTBDRsI®), por meio de um padrão de ligação dos produtos de amplificação do DNA dos bacilos com sondas relacionadas às mutações mais comuns que conferem resistência aos fármacos (10)(11).

Primeiramente, é necessário realizar a extração do DNA do bacilo da TB, a partir de amostra clínica ou de isolado de cultura, seguida da amplificação dos segmentos de DNA por meio de uma reação em cadeia da polimerase (PCR), com o intuito de gerar milhares de cópias dessa sequência e realizar a hibridização por complementariedade com as sondas do teste, que estão fixadas em uma membrana. A leitura do teste é realizada por meio da detecção colorimétrica dessa hibridização (10)(11).

Cada banda observada correspondente a uma sonda do tipo selvagem ou do genótipo de resistência, podendo ser usada para determinar o perfil de susceptibilidade da amostra analisada. O ensaio pode ser realizado e finalizado em um único dia (10)(11).

Para detecção de resistência aos fármacos de 1ª linha, o teste busca mutações específicas nos genes determinantes de resistência à rifampicina (*rpoB*) e isoniazida (*katG* e *inhA*). Para detecção de resistência aos fármacos de 2ª linha, o teste busca mutações específicas nos genes determinantes de resistência às fluoroquinolonas (*gyrA* e *gyrB*) e aminoglicosídeos/peptídeos cíclicos (*eis* e *rrs*). Ambos possuem dois controles internos, o do conjugado e o de amplificação e o marcador de cor (11).

O controle do conjugado (CC) deve sempre resultar positivo, pois indica a eficiência do teste. Já o controle de amplificação (CA) é a base para interpretação das sondas da cepa selvagem (WT) e da cepa que possui mutação (MUT) (11).

[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 17].

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Teste diagnóstico
2	Princípio ativo	Testes comerciais de sondas em linha
3	Nome comercial	Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl
4	Fabricantes	HAIN LIFESCIENCE GMBH - ALEMANHA
5	Detentor do registro	Mobius Life Science Industria e Comercio de Produtos para Laboratórios Ltda
6	Apresentação	96 TESTES (STRIPS: 2 x 48 tiras / DEN: 2 x 1,2 mL / HYB: 1 x 120 mL / STR: 1 x 120 mL / RIN: 3 x 120 mL / CON-C: 1 x 1,2 mL / CON-D: 1 x 120 mL / SUB-C: 1 x 1,2 mL / SUB-D: 1 x 120 mL / MIX-A: 4 x 0,3 mL / MIX-B: 4 x 1,05 mL) 12 TESTES (STRIPS: 12 tiras / DEN: 1 X 0,3 mL / HYB: 1 X 20 mL / STR: 1 X 20 mL / RIN: 1 x 50 mL / CON-C: 1 x 0,2 mL / CON-D: 1 x 20 mL / SUB-C: 1 x 0,2 mL / SUB-D: 1 x 20 mL / MIX-A: 1 X 0,15 mL / MIX-B: 1 X 0,53 mL) [GenoType MTBDRplus VER 2.0 Instruções de Uso]
7	Indicação aprovada na Anvisa	O teste GenoType MTBDRplus VER 2.0 é um teste in vitro qualitativo para a identificação genética do complexo M. tuberculosis e da resistência à rifampicina (RMP) e/ou isoniazida (INH) a partir de espécimes pulmonares clínicos com microscopia positiva ou negativa e amostras cultivadas.
8	Indicação proposta	A população alvo desse parecer abarca indivíduos com comorbidades ou não, de ambos os sexos, todas as idades, provenientes de qualquer país independentemente da incidência e prevalência regionais da doença, com suspeita de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose independentemente da baciloscopia,

		tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença. A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. canetti</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. pinnipedi</i> e <i>M. caprae</i> .
9	Descrição do método	<p>O teste GenoType MTBDRplus é baseado na tecnologia DNA•STRIP. O procedimento completo é dividido em três passos: (i) extração do ADN a partir de amostras clínicas (pulmonares, descontaminadas) ou material cultivado (meio sólido/líquido) – os reagentes necessários não são fornecidos, (ii) uma amplificação multiplex com primers biotinilados, e (iii) uma hibridização reversa. Todos os reagentes necessários para amplificação, tal como polimerase e primers estão incluídos nas Misturas de Amplificação A e B (AM-A e AM-B) que foram otimizadas para este teste. As tiras de membrana são recobertas com sondas específicas complementares aos ácidos nucleicos amplificados. Após a desnaturação química, os amplicons de cadeia única ligam-se às sondas (hibridização). A ligação altamente específica de cadeias complementares de ADN é assegurada por condições estritas que são o resultado da combinação da composição do tampão e uma certa temperatura. Assim as sondas distinguem com segurança várias variações da sequência nas regiões de gene examinado. A streptavidina conjugada com a fosfatase alcalina, liga-se à biotina dos amplicons por via da streptavidina. Finalmente, a fosfatase alcalina transforma o substrato adicionado num corante que se torna visível nas tiras de membrana como um precipitado colorido. Um modelo assegura uma interpretação fácil e rápida do padrão de bandas obtido.</p> <p>[GenoType MTBDRplus VER 2.0 Instruções de Uso]</p>
10	Patente	Não identificada.
11	Requisitos obrigatórios	Não há.
12	Contraindicações	Não se aplica.
13	Precauções	Observe todos os regulamentos ambientais e de segurança federais, estaduais e locais. Use sempre luvas e roupa protetora apropriada. Ao manusear os reagentes do kit, devem ser aplicadas as seguintes medidas

		<p>especiais de segurança: O Tampão de Hibridização (HYB) e o Substrato Concentrado (SUB-C) não são classificados como perigosos, devido a seus ingredientes, no entanto, as advertências de perigo EUH210 são aplicáveis: Ficha de segurança fornecida a pedido.</p> <p>Solução de Desnaturação (DEN) contém <2% de hidróxido de sódio. Atenção! H315: Provoca irritação cutânea. H319: Provoca irritação ocular grave. P280: Usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular. P305+351+338: SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar. P313: Consulte um médico.</p> <p>[GenoType MTBDRplus VER 2.0 Instruções de Uso]</p>
14	Eventos adversos	Não se aplica.

Comentários gerais sobre a ficha técnica	
<p>O Relatório de Recomendação da Conitec não disponibiliza todos os dados contemplados na ficha técnica acima. Sendo assim, os dados foram extraídos do documento fornecido pelo fabricante</p> <p>Endereços incorretos (excluir e atualizar)</p> <p>(https://mobiuslife.com.br/produto/genotype-mtbdplus-ver-2-0/ e https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ntm/genotype-ntm-dr.html).</p>	

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E ACURÁCIA

O Relatório de Recomendação da Conitec incluiu o seguinte tipo de síntese de evidências apresentada pelo proponente:

() Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

() Outros.

A avaliação da eficácia e segurança constante no Relatório de Recomendação da Conitec será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme orientação da ANS.

Uma busca atualizada por novos estudos disponíveis, após a data de busca do Relatório da Conitec, foi desenvolvida e realizada pelos PARECERISTAS, com o objetivo de identificar estudos adicionais. Para tal, foram consideradas as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)².

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Nenhum comentário adicional.

5.1. Pergunta estruturada

<ol style="list-style-type: none"> 1. Os testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl são acurados para o diagnóstico de TB em indivíduos com MTB detectado pelo TRM-TB, independente do resultado da rifampicina, ou baciloscopia positiva ou isolado de cultura de MTB ou para os testes de detecção a resistência a drogas de segunda linha (TB RR/MDR)? 2. Os testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl são eficazes na redução do diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha, aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial, melhora no tempo de início do tratamento e diminuição da transmissibilidade da doença, para a população de interesse?
--

Quadro 4. Pergunta estruturada (acrônimos PICO/ PIRD).

Componente	Definição (transferido do Relatório da Conitec)
População	Para os testes de detecção de resistência a drogas de primeira linha: amostras provenientes de indivíduos com MTB detectado pelo TRM-TB, independente do resultado da rifampicina, ou baciloscopia positiva ou isolado de cultura de MTB, ou para os testes de detecção a resistência a drogas de segunda linha: pacientes em TB RR/MDR confirmados laboratorialmente.
Teste índice	Testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl.
Teste referência	Testes fenotípicos de referência (cultura líquida ou sólida).

Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Acurácia diagnóstica. • Eficácia: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha; ▫ Aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial; ▫ Melhora no tempo de início do tratamento; ▫ Diminuição da transmissibilidade da doença.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas; metanálise; estudos controlados randomizados; estudos observacionais e estudos transversais.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base nos componentes do acrônimo PIRD apresentados no item 5.1, o Relatório de Recomendação da Conitec considerou os critérios de elegibilidade adotados pelo proponente e descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade de estudos (*transferido do Relatório de Recomendação da Conitec*).

Critérios	Relatório de Recomendação da Conitec
Inclusão (PIRD/PICO)	<p>P (população): amostras provenientes de indivíduos com MTB detectado pelo teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB), independente do resultado da rifampicina, ou baciloscopia positiva ou isolado de cultura de MTB ou para os testes de detecção a resistência a drogas de segunda linha: pacientes em TB resistente a rifampicina e multirresistente (RR/MDR) confirmados laboratorialmente.</p> <p>I (intervenção/teste índice): Testes de sonda em linha Genotype® MTBDRplus e Genotype® MTBDRsl.</p> <p>C/R (comparador/ teste referência): Testes fenotípicos de referência (cultura líquida ou sólida).</p> <p>D (desfechos/outcomes):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Acurácia diagnóstica. - Eficácia/segurança: rapidez no diagnóstico de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha, aumento do número de casos resistentes com confirmação laboratorial, melhora no tempo de início do tratamento e diminuição da transmissibilidade da doença. <p>Tipo de estudo: Revisões sistemáticas, metanálise, estudos controlados randomizados, estudos observacionais e estudos transversais. [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].</p>
Exclusão	<p>Foram excluídos estudos de caso controle e relatos de casos e estudos em outra língua que não português, espanhol e inglês.</p> <p>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].</p>
Outros critérios	Não relatado.

5.3. Busca por evidências

Neste documento, o corpo de evidências foi atualizado considerando as estratégias de busca apresentadas no Relatório de Recomendação da Conitec, com data a partir de 15 de junho de 2020.

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas realizadas pelos PARECERISTAS para atualização das evidências.

Base de dados	Estratégia	Resultados (15/06/2020 a 30/08/2023)
MEDLINE via Pubmed	((((("Tuberculosis"[Mesh]) OR "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh]) OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) OR "Mycobacterium tuberculosis"[Mesh] or "Mycobacterium tuberculosis" or Tuberculo* or "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis" or MDR-TB or XDR-TB or "Multidrug Resistant Tuberculosis" or "Extensively Drug Resistant Tuberculosis" or tuberculous or "MDR tuberculosis" or "multiple drug resistant tuberculosis" or "drug-resistant tuberculosis") and ("line probe assay" or "GenoType MTBDR" or "GenoType MTBDR assay" or "GenoType MTBDRplus" or "GenoType MTBDRsl" or "MTBDRs " or "hain life science" or "second-line line probe assays" or "SL-LPA" or "Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh]) and ("phenotypic drug susceptibility testing" or "DST"). Filters applied: from 2020/6/15 - 2023/8/28.	69 referências

	[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].	
Biblioteca Cochrane	"tuberculosis" and "diagnostic" AND (2020-2023) [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].	121 referências
EMBASE via Elsevier	('tuberculosis'/exp OR 'extensively drug resistant tuberculosis'/exp OR 'drug resistant tuberculosis'/exp OR 'multidrug resistant tuberculosis'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis'/exp) and ('line probe assay'/exp OR 'genotype mtbdrplus'/exp OR 'genotype mtbdrplus assay'/exp OR 'drug susceptibility testing'/exp OR 'molecular drug susceptibility testing') AND [2020-2023]/py [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].	93 referências
LILACS	(Tuberculosis or Tuberculose or (Tuberculosis, Multidrug-Resistant) or (Tuberculosis Resistente a Múltiplos Medicamentos) or (Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos) or (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis) or (Tuberculosis Extensivamente Resistente a Drogas) or (Tuberculose Extensivamente Resistente a Medicamentos)) and ((Molecular Diagnostic Techniques) or (Técnicas de Diagnóstico Molecular) or (Técnicas de Diagnóstico Molecular) or (line probe assay) or (ensaio de sonda em linha) or (teste de sonda em linha)) AND (year_cluster:[2020 TO 2023]) [Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - página 19].	28 referências

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Na atualização do corpo de evidências, os PARECERISTAS realizaram o processo de seleção de estudos em duas etapas usando a plataforma Rayyan⁷. Na primeira etapa, dois pareceristas avaliaram, de modo independente, todos os títulos e resumos recuperados pelas estratégias de busca. Estudos classificados como 'potencialmente elegíveis' foram rastreados durante a segunda etapa, que consistiu na leitura do texto completo para confirmar a elegibilidade. Inconsistências entre os pareceristas foram resolvidas por um terceiro parecerista. Estudos excluídos após a segunda etapa seriam apresentados juntamente com os motivos de cada exclusão. Os detalhes do processo de seleção dos estudos não foram apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

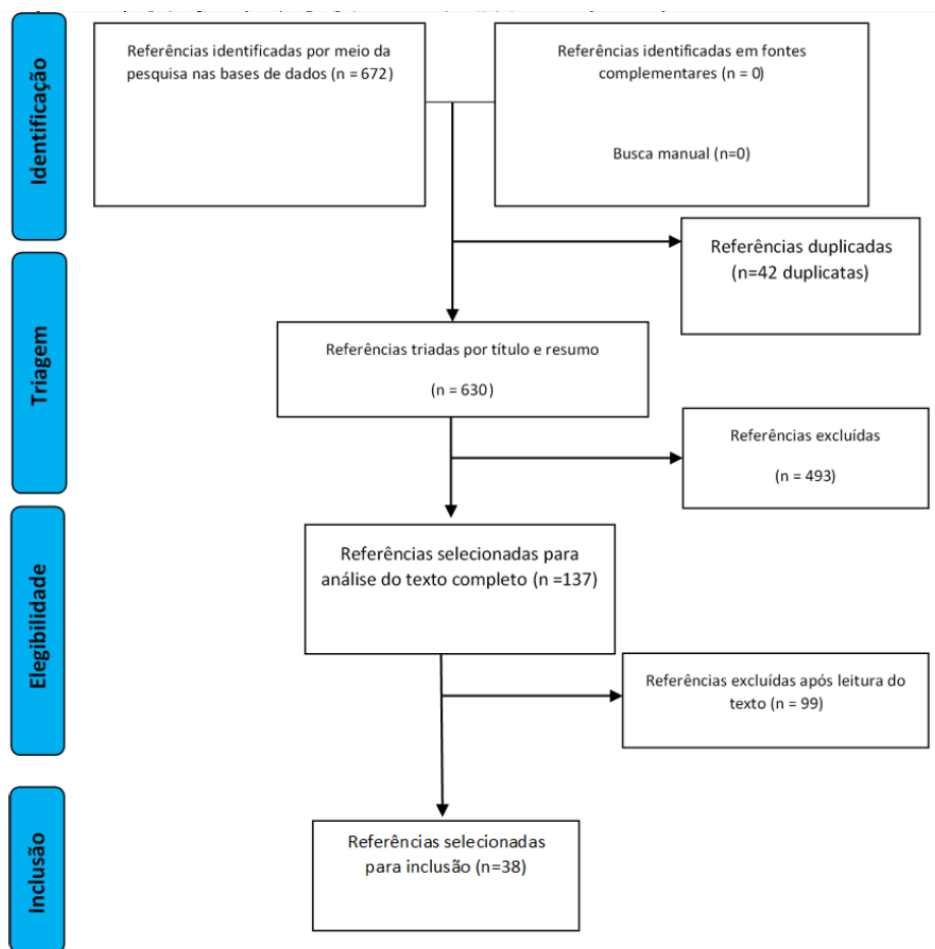
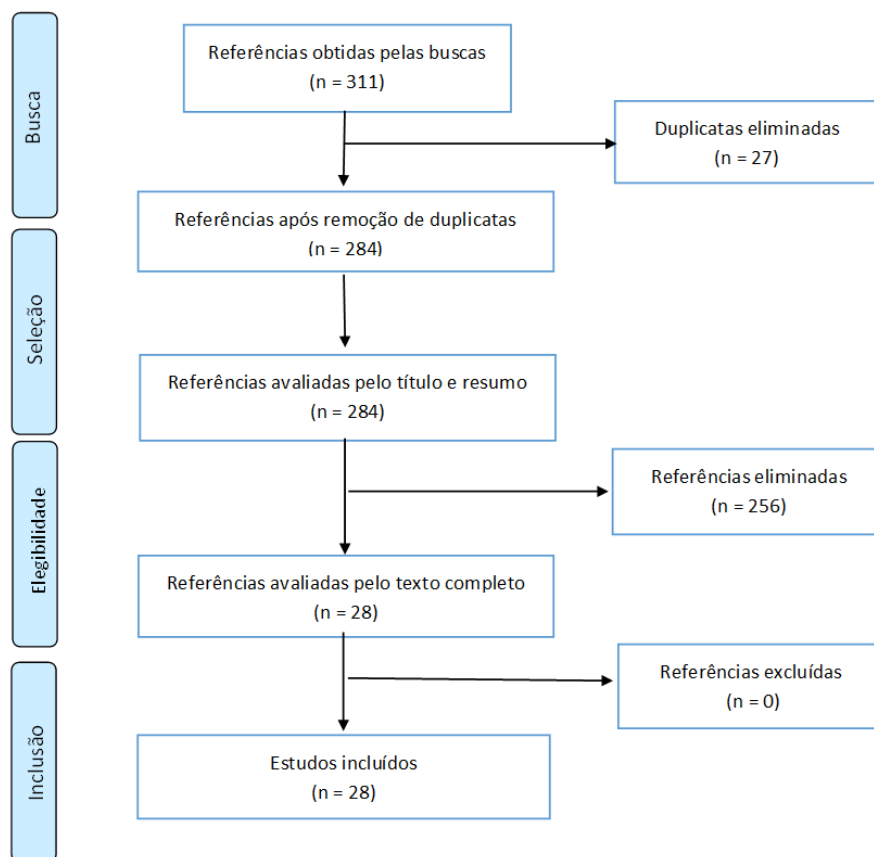


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Salienta-se que a busca dos PARECERISTAS incluiu o período entre 15/06/2020 (data da busca do relatório da Conitec) e 28/08/2023.

Quadro 7. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Relatório de Recomendação da Conitec	
A Conitec relata a exclusão de 99 estudos que não preenchiam os critérios de inclusão.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Os PARECERISTAS não excluíram nenhum estudo após leitura em texto completo.	

Quadro 8. Estudos em andamento (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Relatório de Recomendação da Conitec	
Estudo	PIRD/PICO
Não apresentado.	
PARECERISTAS	
Estudo	PIRD/PICO
Não foram identificados estudos em andamento.	

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

A Conitec relata a inclusão de 38 estudos completos, sendo 3 revisões sistemáticas e 35 estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Após atualização da busca, os PARECERISTAS identificaram 28 referências adicionais, sendo duas revisões sistemáticas^{8,9} e 26 estudos primários¹⁰⁻³⁶ de avaliação de acurácia e eficácia dos testes em linhas de sonda (Genotype® MTBDRplus V1 e Genotype® MTBDRplus V2) para detecção do complexo MTB e resistência aos medicamentos de primeira (rifampicina e isoniazida) e segunda linhas (fluoroquinolonas, aminoglicosídeos), comparados a testes fenotípicos padrão (baciloscopia, cultura, método de concentração inibitória mínima (MIC), n = 15), moleculares (como GeneXpert® e Fluorotype®, n = 13). Os resultados dos estudos que compararam os testes em linhas de sonda *versus* testes fenotípicos padrão (pergunta de interesse deste relatório) não alteram as estimativas de acurácia e eficácia relatadas no Relatório de Recomendações da Conitec.

Quadro 9. Características dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Desfecho 1: Tempo até o início do tratamento e desfechos clínicos					
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®					
Autores, ano, país	Delineamento	População, número	Comparadores	Desfechos	Resultados
Naidoo <i>et al.</i> , 2014, África do Sul ^[42]	Estudo observacional retrospectivo (2011 a 2012)	Indivíduos diagnosticados com tuberculose multirresistente (resistência a rifampicina) (n=541)	Comparação de dois algoritmos diagnósticos: 1. Algoritmo com o teste para detecção de resistência Hain-MDRBPlus line probe assay* (n=414). Implementação desde 2008. 2. Algoritmo com o teste para detecção de resistência Xpert MTB/RIF (Xpert)* (n=127). Introdução em 2011.	Primário: tempo entre a coleta da amostra e o início do tratamento que é dividido em duas etapas: 1. tempo entre a coleta da amostra até a finalização do resultado e 2. tempo entre a disponibilização dos resultados e o início do tratamento	1. Tempo entre a coleta da amostra e início do tratamento (em dias): para o algoritmo Hain-MDRBPlus line probe assay* 43 dias IC 95% 40 a 46 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)* 17 dias IC 95% 13 a 22 dias. Diferença de 25 dias (IC 95% 17 a 32 dias); (p<0,001). 2. Tempo entre a coleta da amostra até a finalização do resultado: para o algoritmo Hain-MDRBPlus line probe assay* 24 dias IC 95% 22 a 25 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)* 1 dia IC 95% <1 a 1 dia. Diferença no tempo médio de 20 dias (IC 95% 14 a 27 dias); (P<0,001). 3. Tempo entre a disponibilização dos resultados e o início do tratamento: para o algoritmo Hain-MDRBPlus line probe assay* 14 dias IC 95% 13 a 15 dias e para o algoritmo com Xpert MTB/RIF (Xpert)* 10 dias IC 95% 8 a 14 dias. Diferença no tempo médio de 5 dias (IC 95% 1 a 9 dias); (p = 0,015).
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl versus teste de referência fenotípico					
Shi <i>et al.</i> , 2020 China, Suécia ^[43]	Estudo observacional.	Amostras de pacientes diagnosticados com tuberculose em sua maioria homens com idade média de 47 anos em ambos os grupos.	1. Grupo pré-implementação dos testes em linha (teste fenotípico de referência) n=114. 2. Grupo pós implementação dos testes em linha, n=128	1. Tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente. 2. Tempo até o início do tratamento de primeira linha. 3. Tempo até o início do tratamento de segunda linha. 4. Sucesso do tratamento. 5. Associação entre o tempo até o diagnóstico e sucesso do tratamento.	1. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 16 vs 62 dias, post vs pré; P = 0,001). 2. O tempo até o início de tratamento de primeira linha foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 11 vs 59 dias, post vs pré; P = 0,001). 3. O tempo até o início de tratamento de segunda linha foi menor no grupo pós-implementação (tempo médio: 19 vs 69 dias, post vs pré; P = 0,001). 4. A porcentagem de indivíduos que atingiu sucesso (conversão da cultura) de tratamento foi maior no grupo pós-implementação com significância estatística (87 [68%] vs 54 [47%], pós vs. pré; P = 0,001). 5. A associação entre o tempo até o diagnóstico e a conversão de cultura foi estatisticamente significativa com mais indivíduos que
Moore <i>et al.</i> , 2018. Peru, Estados Unidos, Reino Unido ^[44]	Estudo observacional retrospectivo.	Dados de 2671 pacientes diagnosticados com tuberculose multirresistente a drogas, idade média de 32 anos e em sua maioria do sexo masculino (63-65%).	1. Grupo diagnosticado por teste fenotípico de referência n=1241. 2. Grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus, n=1430	1. Taxa de sucesso de tratamento (proporção de curados e que completaram o tratamento). 2. Chance de morte.	1. Aumento estatisticamente significativo na taxa de sucesso de 10,8% para o braço que foi diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus (teste Z para comparação de proporções 0,64 vs. 0,56, P<0,001). 2. Menor chance de morte para o grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus (OR 0,46, IC 95% 0,33-0,64).
Eliseev <i>et al.</i> , 2016. Rússia, Reino Unido, França ^[45]	Estudo observacional retrospectivo.	Dados de 295 pacientes com suspeita de tuberculose multirresistente com baciloscopia positiva e negativa.	1. Grupo diagnosticado por teste fenotípico de referência n=163. 2. Grupo diagnosticado pelo teste GenoType® MTBDRplus ou GenoType® MTBDRsl n=132.	1. Tempo médio entre a primeira visita e início do tratamento para indivíduos com baciloscopia positiva. 2. Tempo médio entre a primeira visita e início do tratamento para indivíduos com baciloscopia negativa.	1. Indivíduos com baciloscopia positiva: tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) 90 dias (63-1321). Tempo médio para meio de cultura BacTAlert® 74 dias (31-990). Tempo médio para GenoType® (LPA) 24 dias (6-511). Menor tempo para GenoType® com diferença estatística LJ vs. LPA: p<0,001 e BacTAlert® vs. LPA: p<0,001. 2. Indivíduos com baciloscopia negativa: tempo médio para meio de cultura Löwenstein Jensen (LJ) 140 (29-858). Tempo médio para algoritmo cultura líquida (MGIT) + LPA 62 (24-579). Tempo médio para algoritmo cultura líquida (LJ) + LPA 113 (67-253). Menor tempo para GenoType® + MGIT versus LJ com diferença estatística LJ vs. MGIT+LPA: p<0,001. Sem diferença para LJ vs. LJ+LPA: p = 0,037.
Hanrahan <i>et al.</i> , 2012. Estados Unidos, África do Sul ^[46]	Estudo observacional retrospectivo	Dados de 2.253 pacientes adultos com diagnóstico de tuberculose.	1. Grupo pré-implementação dos testes em linha (teste fenotípico de referência) n=1176. 2. Grupo pós implementação dos testes em linha n=1177.	1. Tempo médio entre a coleta da amostra e o resultado do teste de sensibilidade. 2. Tempo médio entre a coleta da amostra e o início do tratamento.	1. Houve diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o resultado do teste de sensibilidade. Para o grupo pré-implementação 52 dias (amplitude interquartil: 41-77 dias). Para o grupo pós-implementação 26 dias (AIQ: 11-52 dias); p=0,008). 2. Houve diminuição estatisticamente significativa no tempo entre a coleta da amostra e o início do tratamento. Para o grupo pré-implementação 78 dias (amplitude interquartil: 52- 93 dias). Para o grupo pós-implementação 62 dias (AIQ: 32-86 dias); p=0,045).
Desfecho 2: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia diagnóstica					
Avaliação dos testes GenoType MTBDRplus 1.0; 2.0 e Nipro NTM + MDRTB detection kit 2 versus teste de referência fenotípico					
Nathavitharan <i>et al.</i> , 2016. Estados Unidos, Suíça, Reino Unido e Canadá ^[47]	Revisão sistemática e metanálise (2004 a 2015).	Foram incluídos 74 estudos com delineamento transversal, caso-controle, observacional ou estudos controlados randomizados. A maioria foi de estudos	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus V1; V2 ou Nipro NTM + MDRTB detection kit 2 e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=21.225 amostras). 2. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (somente testes diretos, de amostras de pacientes) (n=10.560 amostras).	1. Sensibilidade 96,7% (IC 95% 95,6-97,5). Especificidade 98,8% (IC 95% 98,2-99,2). 2. Sensibilidade 96,3% (IC 95% 94,6-97,5). Especificidade 98,2% (IC 95% 97,2-98,8). 3. Sensibilidade 96,9% (IC 95% 95,4-98,0). Especificidade 99,3% (98,6-99,6). 4. Sensibilidade 95,3% (IC 95% 93,4-96,6). Especificidade 99,5% (IC 95% 98,6-99,8).

		transversais. Os testes foram realizados diretamente em amostras dos pacientes ou indiretamente em espécimes isolados em cultura.		<p>3. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (somente testes indiretos, de isolados em cultura) (n=10.696 amostras).</p> <p>4. Comparação com teste de suscetibilidade composto a rifampicina (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=5.483 amostras).</p> <p>5. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a rifampicina (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=5.484 amostras).</p> <p>6. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=20.954 amostras).</p> <p>7. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (somente testes diretos, de amostras de pacientes) (n=10.472 amostras).</p> <p>8. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (somente testes indiretos, de isolados em cultura) (n=10.462 amostras).</p> <p>9. Comparação com teste de suscetibilidade composto a isoniazida (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=4.516 amostras).</p> <p>10. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade a isoniazida (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=4.520 amostras).</p> <p>11. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade à tuberculose multiresistente (isoniazida e rifampicina) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=13.033 amostras).</p> <p>12. Comparação com teste de suscetibilidade composto à tuberculose multiresistente (isoniazida e rifampicina) (todas as amostras – testes diretos ou indiretos) (n=2.745 amostras).</p> <p>13. Comparação com teste fenotípico de suscetibilidade à tuberculose multiresistente (isoniazida e rifampicina) (mesmas amostras que o teste composto) (todas as amostras – testes</p>	<p>5. Sensibilidade 95,2% (IC 95% 93,2–96,7). Especificidade 98,9% (IC 95% 98,0–99,4).</p> <p>6. Sensibilidade 90,2% (IC 95% 88,2–91,9). Especificidade 99,2% (IC 95% 98,7–99,5).</p> <p>7. Sensibilidade 89,2% (IC 95% 85,8–91,9). Especificidade 98,4% (IC 95% 97,5–98,9).</p> <p>8. Sensibilidade 91,0% (IC 95% 88,6–93,0). Especificidade 99,7% (99,3–100).</p> <p>9. Sensibilidade 85,1% (IC 95% 80,8–88,6). Especificidade 99,9% (IC 95% 99,6–99,9).</p> <p>10. Sensibilidade 85,0% (IC 95% 80,5–88,6). Especificidade 99,5% (99,1–99,8).</p> <p>11. Sensibilidade 92,9% (IC 95% 90,2–94,7). Especificidade 99,3% (IC 95% 98,7–99,6).</p> <p>12. Sensibilidade 86,6% (IC 95% 81,9–90,3). Especificidade 99,6% (IC 95% 98,9–99,9).</p> <p>13. Sensibilidade 86,9% (IC 95% 82,1–90,7). Especificidade 99,5% (IC 95% 97,9–99,9).</p>
--	--	---	--	---	---

Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl versus teste de referência fenotípico			diretos ou indiretos) (n=2.745 amostras).		
Sun <i>et al.</i> , 2019. China ^[4] .	Revisão sistemática e metanálise. (2000 a 2017).	Foram incluídos 71 estudos transversais, observacionais ou controlados randomizados em que se avaliou a acurácia de testes moleculares para detecção de resistência em tuberculose em <u>pacientes chineses</u> em amostras diretas ou espécimes isolados em cultura. Foram incluídos estudos em que os testes de referência eram fenotípicos de suscetibilidade baseados em cultura ou compostos incluindo fenotípico e um de sequenciamento genético. Foram avaliadas as suscetibilidades às seguintes drogas: rifampicina, isoniazida, fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina ou gatifloxacina), canamicina, capreomicina e amikacina.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus ou Geno Type MTBDRsl e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Detecção de resistência a rifampicina (n=10.401 - 24 estudos). 2. Detecção de resistência a rifampicina em amostras colhidas diretamente de pacientes (16 estudos) e em isolados em cultura (7 estudos). 3. Detecção de resistência a isoniazida (n=10.356 - 24 estudos). 4. Detecção de tuberculose multirresistente (n=6.605 - 15 estudos). 5. Detecção de resistência à fluoroquinolonas (ofloxacina e moxifloxacina) (n=522 - 4 estudos).	1. Efeito sumário - sensibilidade 91% (IC 95% 88-93) e especificidade 98% (IC 95% 96-99). 2. Amostras de pacientes (direto) - efeito sumário - sensibilidade 89% (IC 95% 85-91) e especificidade 98%. Isolados em cultura (indireto) - efeito sumário - sensibilidade 96% (IC 95% 93-98) e especificidade 98%. 3. Efeito sumário - sensibilidade 78% (IC 95% 76-80) e especificidade 98% (IC 95% 96-99). 4. Efeito sumário - sensibilidade 78% (IC 95% 73-82) e especificidade 99% (IC 95% 98-100). 5. Ofloxacina - sensibilidade 90 a 94% e especificidade 91 a 95%. Moxifloxacina - sensibilidade 94% e especificidade 93%.
Theron <i>et al.</i> , 2016. África do Sul, Reino Unido ^[5] .	Revisão sistemática e metanálise (até 2015).	Foram incluídos 27 estudos com delineamento transversal ou caso controle em que se	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRsl 1.0 e 2.0 e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Detecção de resistência a fluoroquinolonas por Geno Type® MTBDRsl 1.0 em cultura (n=2223 - 19 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1771 - 9 estudos).	1. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 85,6% (IC 95% 79,2%-90,4%) e especificidade 98,5% (IC 95% 95,7%-99,5%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 86,2% (IC 95% 74,6%-93,0%) e especificidade 98,6% (IC 95% 96,9%-99,4%). 2. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 76,5% (IC 95%

		avaliou a acurácia dos testes ou Geno Type MTBDRsl 1.0 e Geno Type MTBDRsl 2.0 para detecção de resistência em tuberculose em amostras diretas ou espécimes isolados em cultura. Foram incluídos estudos em que os testes de referência eram fenotípicos de suscetibilidade baseados em cultura ou compostos incluindo fenotípico e um de sequenciamento genético. Foram avaliadas as suscetibilidades a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e a acurácia em relação à detecção de tuberculose extensivamente resistente.		2. Detecção de resistência a aminoglicosídeos por Geno Type [®] MTBDRsl 1.0 em cultura (n=1921 – 16 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1639 – 8 estudos). 3. Detecção de tuberculose extensivamente resistente por Geno Type [®] MTBDRsl 1.0 em cultura (n=880 – 8 estudos) e em amostras de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose (n=1420 – 6 estudos). 4. Detecção de resistência a fluoroquinolonas por Geno Type [®] MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo). 5. Detecção de resistência a aminoglicosídeos por Geno Type [®] MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo). 6. Detecção de tuberculose extensivamente resistente por Geno Type [®] MTBDRsl 2.0 em amostras de pacientes com baciloscopia positiva e negativa para tuberculose (1 estudo).	63,3%-86,0%) e especificidade 99,1% (IC 95% 97,3%-99,7%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 87,0% (IC 95% 38,1%-98,6%) e especificidade 99,5% (IC 95% 93,6%-100,0%). 3. Resultados em cultura (efeito sumário): sensibilidade 70,9% (IC 95% 42,9%-88,8%) e especificidade 98,8% (IC 95% 96,1%-99,6%). Resultado em amostras de pacientes (efeito sumário): sensibilidade 69,4% (IC 95% 38,8%-89,0%) e especificidade 99,4% (IC 95% 95,0%-99,3%). 4. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 97% (IC 95% 83%-100%) e especificidade 98% (IC 95% 93%-100%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 80% (IC 95% 28%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 40%-100%). 5. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 89% (IC 95% 72%-98%) e especificidade 90% (IC 95% 84%-95%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 80% (IC 95% 28%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 40%-100%). 6. Resultados em cultura (baciloscopia positiva): sensibilidade 79% (IC 95% 49%-95%) e especificidade 97% (IC 95% 93%-99%). Resultado em baciloscopia negativa: sensibilidade 50% (IC 95% 1%-99%) e especificidade 100% (IC 95% 59%-100%).
Liu <i>et al.</i> , 2017. Estados Unidos; China ^[20] .	Estudo observacional	Foram incluídos 235 pacientes em sua maioria homens, com idade média de 49,6 anos. Desses 37,4% eram casos novos e o restante previamente tratados.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Testes em linha: GenoType MTBDRplus ou Geno Type MTBDRsl e 2. Testes de referência (testes fenotípicos).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType [®] MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType [®] MTBDRplus. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType [®] MTBDRplus. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 97,7% (IC 95% 94,7-99,2), especificidade de 66,7% (IC 95% 41,0-86,7), valor preditivo positivo de 97,2% (IC 95% 94,1-99,0) e valor preditivo negativo de 70,6% (IC 95% 44,0-89,7). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 69,9% (IC 95% 63,0-76,2), especificidade de 69,2% (IC 95% 52,4-83,0), valor preditivo positivo de 91,9% (IC 95% 86,4-95,8) e valor preditivo negativo de 31,4% (IC 95% 21,8-42,3). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 69,8% (IC 95% 62,8-76,2), especificidade de 76,8% (IC 95% 61,4-88,2), valor preditivo positivo de 93,1% (IC 95% 87,6-96,6) e valor preditivo negativo de 36,3% (IC 95% 26,4-47,0). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 90,9% (IC 95% 82,2-96,3), especificidade de 95,2% (IC
				de resistência a ofloxacina por GenoType [®] MTBDRsl. 5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType [®] MTBDRsl. 6. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType [®] MTBDRsl. 7. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType [®] MTBDRsl.	95% 90,4-98,1), valor preditivo positivo de 90,9% (IC 95% 82,2-96,3) e valor preditivo negativo de 95,2% (IC 95% 90,4-98,1). 5. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 77,8% (IC 95% 52,4-93,6), especificidade de 99,5% (IC 95% 97,3-100,0), valor preditivo positivo de 93,3% (IC 95% 68,1-99,8) e valor preditivo negativo de 98,1% (IC 95% 95,1-99,5). 6. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 63,7% (IC 95% 54,1-72,6), especificidade de 86,4% (IC 95% 78,5-92,2), valor preditivo positivo de 82,8% (IC 95% 73,2-90,0) e valor preditivo negativo de 69,9% (IC 95% 61,4-77,4). 7. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 46,2% (IC 95% 19,2-74,9), especificidade de 100% (IC 95% 98,0-100,0), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 54,1-100,0) e valor preditivo negativo de 96,3% (IC 95% 92,5-98,5).
Lee <i>et al.</i> , 2015. Coreia do Sul ^[21] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 105 amostras positivas ou negativas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaços (baciloscopia). Todas as amostras eram positivas para tuberculose quando avaliadas por PCR. A maioria das amostras foram colhidas de homens com idade média de 66 anos.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type [®] MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia negativo para detecção de resistência a rifampicina. Concordância entre testes. 2. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia negativo para detecção de resistência a isoniazida. Concordância entre testes. 3. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia positivo para detecção de resistência a rifampicina. Concordância entre testes. 4. Desempenho dos testes em amostras com resultado de baciloscopia positivo para detecção de resistência a isoniazida. Concordância entre testes.	1. O teste Geno Type [®] MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina (baciloscopia negativa) uma sensibilidade de 100% (IC 95% 100-100), especificidade de 98% (IC 95% 94,2-100), valor preditivo positivo de 75% (IC 95% 32,6-100) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 100-100). A concordância entre os testes foi substancial (k=0,847). 2. O teste Geno Type [®] MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida (baciloscopia negativa) uma sensibilidade de 83,3% (IC 95% 53,5-100), especificidade de 97,9% (IC 95% 93,9-100), valor preditivo positivo de 83,3% (IC 95% 53,5-100) e valor preditivo negativo de 97,9% (IC 95% 93,9-100). A concordância entre os testes foi substancial (k=0,812). 3. O teste Geno Type [®] MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina (baciloscopia positiva) um desempenho de 100% para todos os parâmetros. A concordância entre os testes foi total (k=1). 4. O teste Geno Type [®] MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida (baciloscopia positiva) uma sensibilidade de 100% (IC 95% 100-100), especificidade de 90,7% (IC 95% 82,0-99,4), valor preditivo positivo de 66,7% (IC 95% 40,0-93,3) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 100-100). A concordância entre os testes foi razoável (k= 0,754).
Tagliani <i>et al.</i> , 2015. Itália, Alemanha, Suécia.	Estudo observacional multicêntrico	Foram avaliadas 228 amostras em cultura e 231 amostras de pacientes colhidas	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type [®] MTBDRsl V2 e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a fluoroquinolonas (ofloxacina e moxifloxacina) por GenoType [®] MTBDRsl. Concordância entre testes.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 83,6% (IC 95% 73,4%-90,3%), especificidade de 100% (IC 95% 97,6%-100%). A concordância entre testes foi de 94,7% (IC 95% 91,0%-97,0%),

Belarus ^[22]		entre 2009 e 2013.		2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a aminoglicosídeos (estreptomicina, amicacina, canamicina) por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.	2. O teste apresentou para detecção de resistência a aminoglicosídeos uma sensibilidade de 86,4% (IC 95% 79,9%-91,0%), especificidade de 90,1% (IC 95% 81,7%-94,9%), A concordância entre testes foi de 87,7%.
Siddiqui et al., 2019. Estados Unidos, Paquistão ^[23]	Estudo observacional	Foram avaliadas 96 amostras coletadas de indivíduos e com resultado positivo para baciloscopia. A idade média foi de 29,4 ano (DP ±13,6) e 45,8% eram homens.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98,8% (IC 95% 93,4-100), especificidade de 92,9% (IC 95% 66,1-99,8), valor preditivo positivo de 98,8% (IC 95% 92,5-99,8) e valor preditivo negativo de 92,9% (IC 95% 64,8-98,9). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 90,6% (IC 95% 83,0-95,6). Os outros parâmetros não foram apresentados.
Ahmed et al., 2017. Índia ^[24]	Estudo observacional	Foram avaliadas 62 amostras em cultura selecionadas a partir de 856 amostras colhidas entre 2015 e 2016 de pacientes com diagnóstico de tuberculose e suspeita de tuberculose multirresistente.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico – cultura sólida).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,74%, especificidade de 95,35%, valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 97,62%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 92%, especificidade de 91,89%, valor preditivo positivo de 88,46% e valor preditivo negativo de 94,44%.
Maurya et al., 2013. Índia ^[25]	Estudo observacional	Foram avaliadas 206 amostras em cultura provenientes de pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. Geno Type® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98% (IC 95% 92,88-99,70), especificidade de 98,8% (IC 95% 93,59-99,80). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 98,4% (IC 95% 94,24-99,76), especificidade de 98,8% (IC 95% 93,67-99,81). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 98,2% (IC 95% 90,24-99,70), especificidade de 100% (IC 95% 97,56-100).
Lu et al., 2016. China ^[26]	Estudo observacional	Foram avaliadas 112 amostras em cultura de forma cega em relação aos resultados do teste de referência.	Comparação entre 1. Testes em linha: GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre testes. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre testes. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 50%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa=0,65; p<0,001). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 86,11% e especificidade de 47,06%. A concordância entre os testes foi baixa sem diferença estatística (Kappa=0,32; p=0,001). 3. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma
				4. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes. 5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância entre testes.	sensibilidade de 94,74%, especificidade de 92,59%. A concordância entre os testes foi substancial sem diferença estatística (Kappa= 0,87; p<0,001). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 62,50%, especificidade de 98,81%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa= 0,69; p<0,001). 5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 58,82%, especificidade de 91,67%. A concordância entre os testes foi moderada sem diferença estatística (Kappa=0,50; p<0,001).
Jian et al., 2018. China ^[27]	Estudo observacional	Foram avaliadas 96 amostras isoladas de cultura das quais 78 conhecidas multirresistentes a drogas (incluindo 12 extensivamente resistentes) e 18 escolhidas de forma randômica.	Comparação entre 1. Testes em linha: GenoType® MTBDRplus ou Geno Type® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina/capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 6. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 98,7% (IC 95% 96,2-100), especificidade de 88,9% (72,8-100), valor preditivo positivo de 97,5% (93,9-100) e valor preditivo negativo de 94,1% (81,6-100). Concordância alta (Kappa= 0,895). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 82,1% (IC 95% 73,3-90,8), especificidade de 94,4% (82,7-100), valor preditivo positivo de 98,5% (95,4-100) e valor preditivo negativo de 54,8% (36,3-73,4), Concordância moderada (Kappa= 0,599). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 80,8% (IC 95% 71,8-89,7), especificidade de 100% (100-100), valor preditivo positivo de 100% (100-100) e valor preditivo negativo de 54,5% (36,6-72,5). Concordância moderada (Kappa= 0,612). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 89,7% (IC 95% 79,8-99,7), especificidade de 96,5% (91,6-100), valor preditivo positivo de 94,6% (87,0-100) e valor preditivo negativo de 93,2% (86,6-99,8). Concordância alta (Kappa= 0,869). 5. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina/capreomicina uma sensibilidade de 60,0% (IC 95% 36,5-83,5), especificidade de 98,7% (96,1-100), valor preditivo positivo de 92,3% (75,5-100) e valor preditivo negativo de 90,4% (83,9-96,8). Concordância moderada (Kappa= 0,674). 6. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 57,5% (IC 95% 41,5-73,5), especificidade de 98,2% (94,6-100), valor preditivo positivo de 95,8% (87,2-100) e valor preditivo negativo de 76,4% (66,3-86,4). Concordância moderada (Kappa= 0,591).

				7. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	7. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 50,0% (IC 95% 16,8-83,2), especificidade de 97,6% (94,3-100), valor preditivo positivo de 75,0% (36,3-100) e valor preditivo negativo de 93,2% (87,8-98,6). Concordância moderada (Kappa=0,556).
Gardes et al., 2017. África do Sul ^[28] .	Estudo observacional	Foram analisados 268 amostras em cultura isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a aminoglicosídeos (canamicina, capreomicina, amicacina) por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 95,8-100), especificidade de 98,9% (96,1-99,9), valor preditivo positivo de 97,7% (91,9-99,7) e valor preditivo negativo de 100% (98,0-100,0). 2. O teste apresentou para detecção de aminoglicosídeos uma sensibilidade de 89,2% (IC 95% 79,1-95,6), especificidade de 98,5% (95,7-99,7), valor preditivo positivo de 95,1% (86,3-99,0) e valor preditivo negativo de 96,6% (93,2-98,6).
Omer et al., 2016. Estados Unidos, Etiópia ^[29] .	Estudo observacional	Foram analisados 279 amostras em cultura isoladas de pacientes diagnosticados com tuberculose.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 80%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 88,9% e valor preditivo negativo de 99,2%. Concordância de 80%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 82,7%, especificidade de 99,6%, valor preditivo positivo de 96% e valor preditivo negativo de 98,4%. Concordância 86,2%. 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 75%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 99,6%. Concordância de 75%.
Karimi et al., 2017. Marrocos ^[30] .	Estudo observacional prospectivo	Foram colhidas e analisadas amostras de 70 pacientes com baciloscopia positiva, idade média de 38,68 ± 11,4 anos e em sua maioria do sexo masculino.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 92,1% e especificidade de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 97,4% e especificidade de 100%.
Sharma et al., 2014. Nepal ^[31] .	Estudo observacional	Foram analisadas amostras de 54 pacientes com idade média de 32 anos,	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 89,4% (IC 95% 74,2-96,5%), especificidade de 100% (IC 95% 75,9-100%), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 87,3-100%) e valor preditivo negativo de 80% (IC 95% 87,3-100%).
		sendo 54% do sexo masculino.		2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 91,4% (IC 95% 75,8-97,7%), especificidade de 100% (IC 95% 79%-100%), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 86,6-100%) e valor preditivo negativo de 86,3% (IC 95% 64-96,4%).
Lee et al., 2017. Coreia do Sul ^[32] .	Estudo observacional retrospectivo.	Foram avaliadas 107 amostras das quais 23 colhidas diretamente de pacientes e 84 de isolados em cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a fluoroquinolonas por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a aminoglicosídeos por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 87,5% (IC 95% 71,0-96,5), especificidade de 94,7% (IC 95% 86,9-98,5), valor preditivo positivo de 87,5% (IC 95% 71,0-96,5) e valor preditivo negativo de 94,7% (86,9-98,5). Concordância (Kappa) 0,822 (0,703-0,940). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a aminoglicosídeos uma sensibilidade de 88,9% (IC 95% 65,3-98,6), especificidade de 98,9% (IC 95% 93,9-100), valor preditivo positivo de 94,1% (IC 95% 71,3-99,9) e valor preditivo negativo de 97,8% (IC 95% 92,2-99,7). Concordância (Kappa) 0,898 (0,784-1,012).
Zeng et al., 2016. China ^[33] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 189 amostras colhidas de pacientes diagnosticados com tuberculose multirresistente a drogas.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 82,5% (IC 95% 73,8-89,3), especificidade de 91,5% (IC 95% 81,3-97,2), valor preditivo positivo de 94,4% (IC 95% 87,5-98,2) e valor preditivo negativo de 75,0% (IC 95% 63,40-84,5). Concordância alta (Kappa= 0,71 – IC 95% 0,60-0,82). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a amicacina uma sensibilidade de 52,6% (IC 95% 35,8-69,0), especificidade de 99,2% (IC 95% 95,5-99,9), valor preditivo positivo de 95,2% (IC 95% 76,1-99,2) e valor preditivo negativo de 87,0% (IC 95% 80,2-92,1). Concordância moderada (Kappa= 0,61 – IC 95% 0,46-0,76). 3. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 58,1% (IC 95% 39,1-75,4), especificidade de 97,7% (IC 95% 93,3-99,5), valor preditivo positivo de 85,7% (IC 95% 63,6-96,8) e valor preditivo negativo de 90,6% (IC 95% 84,4-94,9). Concordância moderada (Kappa= 0,64 – IC 95% 0,47-0,80). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 70,8% (IC 95% 58,2-81,4), especificidade de 93,3% (IC 95% 85,9-97,5), valor preditivo positivo de 88,5% (IC 95% 76,6-95,7) e valor preditivo negativo de 81,4% (IC 95% 72,5-88,4). Concordância moderada (Kappa= 0,66 IC 95% 0,54-0,78).
Brossier et al., 2016. França ^[34] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 127 amostras em cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRsl 2.0 e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a fluoroquinolonas por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção	1. O teste apresentou para detecção de resistência a fluoroquinolonas uma sensibilidade de 94,8% (IC 95% 87,4-98,0), especificidade de 98% (IC 95% 89,5-99,7), valor preditivo positivo de 98,7% (IC 95% 92,7-99,8) e valor preditivo negativo de 92,4% (IC 95% 82,1-97,0). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 90,5% (IC 95% 81,7-95,3), especificidade de 94,3% (IC

				de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a amicacina por GenoType® MTBDRsl. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. 5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.	95% 84,6-98,1), valor preditivo positivo de 95,7% (IC 95% 88,1-98,5) e valor preditivo negativo de 87,7% (IC 95% 76,75-93,9). 3. O teste apresentou para detecção de resistência a amicacina uma sensibilidade de 91,3% (IC 95% 79,7-96,6), especificidade de 100% (IC 95% 95,5-100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 91,6-100) e valor preditivo negativo de 95,3% (IC 95% 88,5-98,2). 4. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 83% (IC 95% 70,8-90,8), especificidade de 100% (IC 95% 95,1-100), valor preditivo positivo de 100% (92-100) e valor preditivo negativo de 89,2% (IC 95% 80,7-94,2). 5. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 83% (IC 95% 70,8-90,8), especificidade de 100% (IC 95% 95,1-100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 92-100) e valor preditivo negativo de 89,2% (IC 95% 80,7-94,2).
Buyankhishig et al., 2012. Mongólia, Filipinas, Japão ^[35] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 150 amostras entre coletadas de pacientes com diagnóstico de tuberculose por baciloscopia e isoladas de cultura.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e 2. Teste de referência (teste fenotípico).	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 98,8%, valor preditivo positivo de 98,9% e valor preditivo negativo de 100%. Concordância de 98,6%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 98,6%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 98,3%. Concordância 98,7%.
Avaliação dos testes REBA MTB MDR LIPA (YD) versus MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1)					
Havumaki et al., 2017. Suíça, Alemanha e África do Sul ^[36] .	Estudo multicêntrico, prospectivo, cego de não-inferioridade.	Fase 1: 375 amostras em cultura previamente selecionadas de forma randômica e caracterizadas por teste fenotípico e sequenciamento de DNA. Fase 2: 440 amostras de pacientes processadas.	Comparação entre dois tipos de teste: 1. REBA MTB MDR LIPA (YD); 2. MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1).	1. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA (YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura. 2. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA (YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura. 3. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA (YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de tuberculose multirresistente (sensibilidade e especificidade) em amostras em cultura. 4. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA	1. Hain V1- sensibilidade - 90,2% (IC 95% 84,8% - 94,2%). Especificidade - 98,5% (IC 95% 95,7% - 99,7%). YD - sensibilidade - 72,4% (IC 95% 65,1% - 78,9%). Especificidade - 98% (IC 95% 95% - 99,5%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,8% (IC 95% -25,1%, -11,1%) e para especificidade 0,5 (IC 95% -3,4%, +2,2%). 2. Hain V1- sensibilidade - 89,0% (IC 95% 83,8% - 93%). Especificidade - 99,4% (IC 95% 96,9% - 100%). YD - sensibilidade - 92% (IC 95% 87,3% - 95,4%). Especificidade - 92,6% (IC 95% 87,6% - 96%). O YD atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade - +3% (IC 95% +0,8%, +7,3%), mas não para especificidade -6,9% (IC 95% -11,8%, -3,2%). 3. Hain V1- sensibilidade - 83,8% (IC 95% 77% - 89,2%), Especificidade - 99,1% (IC 95% 96,8% - 99,9%). YD - sensibilidade - 71,4% (IC 95% 63,6% - 78,4%), Especificidade - 97,3% (IC 95% 94,2% - 99%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -12,3% (IC 95% -20,3%, -4,6%) e para especificidade -1,8% (IC 95% -5,0%, +0,9%).
				(YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes. 5. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA (YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes. 6. Não-inferioridade entre REBA MTB MDR LIPA (YD) e MTBDRplus V1 LIPA (Hain V1) para a detecção de tuberculose multirresistente (sensibilidade e especificidade) em amostras de pacientes.	4. Hain V1- sensibilidade - 97% (IC 95% 93,2% - 99%). Especificidade - 97,1% (IC 95% 94,3% - 98,7%). YD - sensibilidade - 79,6% (IC 95% 72,7% - 85,5%). Especificidade - 84,2% (IC 95% 79,4% - 88,4%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,4% (IC 95% -24,3%, -11,3%) e para especificidade -12,8% (IC 95% -17,8% - 8,5%). 5. Hain V1- sensibilidade - 92,8% (IC 95% 88,2% - 96,0%). Especificidade - 95,5% (IC 95% 92,1% - 97,7%). YD - sensibilidade - 84,5% (IC 95% 78,7% - 89,3%). Especificidade - 89,8% (IC 95% 85,4% - 93%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -8,2% (IC 95% -14,0%, -3,1%) e para especificidade -5,7% (IC 95% -10,0%, -1,9%). 6. Hain V1- sensibilidade - 93,4% (IC 95% 88,2% - 96,8%). Especificidade - 96,2% (IC 95% 88,2% - 96,8%). YD - sensibilidade - 75,7% (IC 95% 68,0% - 82,2%). Especificidade - 92,0% (IC 95% 88,2% - 94,9%). O YD não atingiu o limite de não-inferioridade para sensibilidade -17,8% (IC 95% -25,5%, +10,6%) e para especificidade 4,2% (IC 95% -8,0%, +0,8%).
Avaliação do teste GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert® e teste de referência fenotípico.					
Ninan et al., 2016. Índia ^[37] .	Estudo observacional prospectivo.	Foram avaliadas 91 amostras coletadas de pacientes com diagnóstico de tuberculose por baciloscopia e suspeita de multirresistência a drogas.	Comparação entre 1. GenoType® MTBDRplus e teste de referência fenotípico 2. GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®.	1. Sensibilidade e especificidade, para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus versus teste de referência fenotípico. 2. Sensibilidade e especificidade, para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus versus GeneXpert®. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus versus teste de referência fenotípico.	1. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 85,2-100%) e especificidade de 93,8% (IC 95% 69,8-99,8%) em relação ao teste de referência fenotípico. 2. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,3% (IC 95% 80,8-99,3%) e especificidade de 94,1% (IC 95% 71,3-99,9%) em relação ao teste GeneXpert®. 3. O teste GenoType® MTBDRplus apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 89,3% (IC 95% 71,8-97,7%) e especificidade de 100% (IC 95% 71,5-100%) em relação ao teste de referência fenotípico.
Avaliação dos testes de cultura líquida MGIT 960 versus GenoType® MTBDRplus e cultura líquida MGIT 960 versus GeneXpert®					
Aricha et al., 2019. Kenya ^[38] .	Estudo observacional prospectivo	Amostras obtidas de forma randomizadas de homens e mulheres com média de idade de 36,86 anos (DP± 13,3); (n=314).	Comparação entre 1. Cultura líquida MGIT 960 versus MTBDRplus e 2. Cultura líquida MGIT 960 versus GeneXpert	1. Concordância entre o teste de cultura líquida MGIT960 e o teste em linha MTBDRplus para detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade). 2. Concordância entre o teste de cultura líquida MGIT960 e o teste GeneXpert para detecção de resistência a rifampicina (sensibilidade e especificidade). 3. Concordância entre o teste de cultura líquida	1. O teste MTBDRplus para detecção de resistência a rifampicina apresentou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 99,1%. A concordância com o teste de cultura líquida foi boa (Kappa = 0,89, p <0,01). 2. O teste GeneXpert para detecção de resistência a rifampicina apresentou uma sensibilidade de 62,50% e uma especificidade de 96,50%. A concordância com o teste de cultura líquida foi moderada (Kappa = 0,59, P <0,01). 3. O teste MTBDRplus para detecção de resistência a isoniazida

				MGIT960 e o teste em linha MTBDRplus para detecção de resistência a isoniazida (sensibilidade e especificidade).	apresentou uma sensibilidade de 91,7% e uma especificidade de 95,3%. A concordância com o teste de cultura líquida foi substancial (Kappa = 0,758 p <0,001).
Avaliação dos testes de cultura líquida MGIT 960 versus GenoType® MTBDRplus ou GenoType® MTBDRsl					
Maningi <i>et al.</i> , 2017. África do Sul ^[39] .	Estudo observacional prospectivo.	Amostras em cultura com resistência a diferentes drogas (13 e 24 linhas) confirmada por cultura líquida. (n=97).	Comparação entre 1. cultura líquida MGIT 960 e GenoType® MTBDRplus ou 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 4. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 5. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 87,9%, valor preditivo positivo de 58,3% e valor preditivo negativo de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 100%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 93,5% e valor preditivo negativo de 100%. 3. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 91,4%, valor preditivo positivo de 56,2% e valor preditivo negativo de 100%. 4. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 100%, especificidade de 97,7%, valor preditivo positivo de 60% e valor preditivo negativo de 100%. 5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 60%, especificidade de 89,2%, valor preditivo positivo de 68,2% e valor preditivo negativo de 85,3%.
Sethi <i>et al.</i> , 2018. Índia ^[40] .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas diretamente de pacientes e isolados em cultura (n=415).	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a levofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a levofloxacina uma sensibilidade de 97,2% (IC 95% 93,5–99,1), especificidade de 99,1% (IC 95% 97–99,9), valor preditivo positivo de 98,8% (IC 95% 95,6–99,7) e valor preditivo negativo de 97,9% (IC 95% 95,2–99,1). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 92,5% (IC 95% 79,6–98,4), especificidade de 99,5% (IC 95% 98,1–99,9), valor preditivo positivo de 94,9% (IC 95% 82,3–98,7) e valor preditivo negativo de 99,2% (IC 95% 97,7–99,7). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 92,6% (IC 95% 75,7–99,1), especificidade de 100% (IC 95% 99,1–100), valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 99,5% (IC 95% 98,1–99,9).
Singh <i>et al.</i> , 2017. Índia ^[41] .	Estudo observacional prospectivo.	Foram avaliadas 524 amostras de indivíduos com resultado para teste de baciloscopia negativo, mas com	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRplus	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade, especificidade, valores	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 92,6–100), especificidade de 99,2% (IC 95% 95,8–99,9), valor preditivo positivo de 98% (IC 95% 89,3–99,7) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 97,2–100). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma
		suspeita clínica de tuberculose.		preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus.	sensibilidade de 97,6% (IC 95% 87,3–99,6), especificidade de 98,6% (IC 95% 94,8–99,7), valor preditivo positivo de 95,4% (IC 95% 84,5–99,7) e valor preditivo negativo de 99,3% (IC 95% 95,2–99,4).
Kotwal <i>et al.</i> , 2016. Índia ^[42] .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas de 145 pacientes em sua maioria homens, com média de idade de 32 anos e diagnóstico de tuberculose confirmado.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida BACTEC MGIT 960 SIRE® e 2. GenoType® MTBDRplus.	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre os testes. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância entre os testes.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 92% (IC 95% 72,5–98,6) e especificidade de 100% (IC 95% 71,7–100). O nível de concordância é substancial (k=0,887, P<0,001). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 100% (IC 95% 81,5–100) e especificidade de 100% (IC 95% 75,9–100). O nível de concordância é substancial (ks=1, P<0,001).
Chandak <i>et al.</i> , 2019. Índia ^[43] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 205 amostras de isolados em culturas provenientes de pacientes com suspeita ou confirmação de tuberculose resistente. Todas as amostras foram testadas para resistência a drogas de primeira linha.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ampicilina por GenoType® MTBDRsl. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. 4. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. 5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a etambutol por GenoType® MTBDRsl. 6. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose extensivamente resistente por GenoType® MTBDRsl.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a ofloxacina uma sensibilidade de 93,2% e especificidade de 100%. 2. O teste apresentou para detecção de resistência a ampicilina uma sensibilidade de 78% e especificidade de 100%. 3. O teste apresentou para detecção de resistência a canamicina uma sensibilidade de 76,50% e especificidade de 100%. 4. O teste apresentou para detecção de resistência a capreomicina uma sensibilidade de 75% e especificidade de 100%. 5. O teste apresentou para detecção de resistência a etambutol uma sensibilidade de 70% e especificidade de 92%. 6. O teste apresentou para detecção de resistência a tuberculose extensivamente resistente uma sensibilidade de 92,3% e especificidade de 100%.
Tekin <i>et al.</i> , 2017. Turquia ^[44] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 46 cepas previamente identificadas como multirresistente a drogas (pelo menos uma entre rifampicina ou isoniazida).	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDRsl	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a ampicilina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a canamicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a capreomicina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 4. Sensibilidade e especificidade para a detecção	1. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a ampicilina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001). 2. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a canamicina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001). 3. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a capreomicina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o

				de resistência a ofloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência. 5. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a moxifloxacina por GenoType® MTBDRsl. Concordância de ambos os testes com teste referência.	teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 100% e especificidade de 97,5%. Kappa (<5%) (p<0,001). 4. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a ofloxacina sensibilidade e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 88,9% e especificidade de 100%. Kappa (<5%) (p<0,001). 5. O teste MGIT 960 apresentou para detecção de resistência a moxifloxacina sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100%. Houve concordância com teste referência Kappa (<5%) (p<0,001). Para o teste GenoType® MTBDRsl obteve-se sensibilidade de 85,7% e especificidade de 94,9%. Kappa (<5%) (p<0,001).
Tan et al., 2017. China ^[45] .	Estudo observacional	Foram avaliadas amostras de 4833 pacientes.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDR plus 2.0.	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus 2.0. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus 2.0.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 94,6% (IC 95% 91,5–96,8) e especificidade de 95,6% (IC 95% 94,4–96,7). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 81,0% (IC 95% 76,8–84,7) e especificidade de 97,0% (IC 95% 95,9–97,9).
Brandão et al., 2018. Brasil ^[46] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 341 amostras em cultura provenientes de pacientes com suspeita de tuberculose multirresistente. Esses eram em sua maioria do sexo masculino, com idade média de 37 ±13 anos. A maioria com apresentação clínica pulmonar e sem histórico de tratamento.	Comparação entre os testes 1. Cultura líquida MGIT 960 e 2. GenoType® MTBDR plus 2.0.	1. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para a detecção de resistência a rifampicina por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de resistência a isoniazida por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência. 3. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para a detecção de tuberculose multirresistente por GenoType® MTBDRplus. Concordância com o teste de referência.	1. O teste apresentou para detecção de resistência a rifampicina uma sensibilidade de 100% (IC 95% 77,2–100), especificidade de 99,3% (IC 95% 97,5–99,8), valor preditivo positivo de 86,7% (IC 95% 62,1–96,3) e valor preditivo negativo de 100% (IC 95% 98,7–100). Concordância (Kappa) de 0,93 (IC 95% 0,81–1,04). 2. O teste apresentou para detecção de resistência a isoniazida uma sensibilidade de 88,5% (IC 95% 71,0–96), especificidade de 100% (IC 95% 98,6–100), valor preditivo positivo de 100% (IC 95% 85,7–100) e valor preditivo negativo de 98,9% (IC 95% 96,9–99,6). Concordância (Kappa) de 0,93 (IC 95% 0,82–1,05). 3. O teste apresentou para detecção de tuberculose multirresistente uma sensibilidade de 91,7% (IC 95% 64,6–98,5), especificidade de 99,7% (IC 95% 98,1–99,9), valor preditivo positivo de 91,7% (IC 95% 64,6–98,5) e valor preditivo negativo de 99,7% (IC 95% 98,1–99,9). Concordância (Kappa) de 0,91 (IC 95% 0,80–1,03).
Avaliação dos testes GenoType® MTBDRplus versus FluoroType® MTBDR					
Vos et al., 2018. Estados Unidos; África do Sul ^[47] .	Estudo observacional prospectivo	Amostras coletadas diretamente de pacientes (n=448).	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus V2 e 2. FluoroType® MTBDR	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2.	1. Sensibilidade 97,8% (94,1–99,3) e especificidade 95,6% (90,4–98,2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes. 2. Sensibilidade 98,8% (95,1–99,8) e especificidade 97% (92,6–98,9). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.
Hillemann et al., 2018. Alemanha, Reino Unido ^[48] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 180 amostras em cultura.	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus e 2. FluoroType® MTBDR	3. Sensibilidade e especificidade para a detecção de tuberculose multirresistente por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus V2. 1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus.	3. Sensibilidade 99,3% (95,8–100) e especificidade 100% (97,2–100). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes. 1. Para rifampicina, sensibilidade 98,9% (IC 95% 93,8–100%) e especificidade 100% (IC 95% 96–100%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes. 2. Para isoniazida, sensibilidade 91,7% (IC 95% 83,6–96,6%) e especificidade 100% (IC 95% 96,1–100%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes.
Haasis et al., 2018. Alemanha, Reino Unido ^[49] .	Estudo observacional	Foram avaliadas 350 amostras colhidas de pacientes.	Comparação entre os testes 1. GenoType® MTBDRplus e 2. FluoroType® MTBDR	1. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a rifampicina por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus. 2. Sensibilidade e especificidade para a detecção de resistência a isoniazida por FluoroType® MTBDR em relação a GenoType® MTBDRplus.	1. Para rifampicina, sensibilidade 96,5% (IC 95% 82,2–99,9) e especificidade 100% (IC 95% 84,6–100). Excelente concordância entre os testes (Kappa=1). 2. Para isoniazida, sensibilidade 70% (IC 95% 45,7–88,1) e especificidade 100% (IC 95% 83,9–100). Excelente concordância entre os testes (Kappa=1).

[Quadro transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-resistencia-tuberculose - páginas 65 a 80].

Comentários gerais sobre o quadro de características do estudo incluído	
Não há comentários adicionais.	

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados no Quadro 9 acima e na forma de síntese descritiva no Relatório de Recomendações da Conitec (páginas 22 a 29), e foram separados pelo alvo dos testes índices em análise: se detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha).

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 10. Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Critérios	Conitec
Ferramenta	QUADAS-2/AMSTAR-2.
Revisores envolvidos	Não informado.
Resolução divergências	Não informado.

Quadro 11. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 2. Avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos no parecer pela ferramenta QUADAS-2

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade (preocupação)		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Naidoo <i>et al.</i> , 2014.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Shi <i>et al.</i> , 2020.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Moore <i>et al.</i> , 2018.	ALTO	ALTO	INCERTO	ALTO	INCERTA	INCERTA	INCERTA
Eliseev <i>et al.</i> , 2016.	ALTO	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTA	INCERTA	INCERTA
Hanrahan <i>et al.</i> , 2012.	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	INCERTA
Liu <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lee <i>et al.</i> , 2015.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Tagliani <i>et al.</i> , 2015.	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Siddiqui <i>et al.</i> , 2019.	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXA	BAIXA
Ahmed <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Maurya <i>et al.</i> , 2013.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lu <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Jian <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Gardee <i>et al.</i> , 2017.	ALTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Omer <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Karimi <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	INCERTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Sharma <i>et al.</i> , 2014.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Lee <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Zeng <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Brossier <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Buyankhishig <i>et al.</i> , 2012.	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Havumaki <i>et al.</i> , 2017.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Ninan <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO PARA AMBOS	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Aricha <i>et al.</i> , 2019.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Maningi <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Sethi <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Singh <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Kotwal <i>et al.</i> , 2016.	INCERTO	ALTO	ALTO	BAIXO	INCERTA	BAIXA	BAIXA
Chandak <i>et al.</i> , 2019.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	INCERTA	BAIXA	BAIXA
Tekin <i>et al.</i> , 2017. Turquia.	ALTO	ALTO PARA AMBOS	ALTO	INCERTO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Tan <i>et al.</i> , 2017.	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Brandão <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Vos <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Hillemann <i>et al.</i> , 2018.	INCERTO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA
Haasis <i>et al.</i> , 2018.	BAIXO	BAIXO PARA AMBOS	BAIXO	BAIXO	BAIXA	BAIXA	BAIXA

Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2

Revisão sistemática	PONTUAÇÃO AMSTAR-2 (1 ponto para sim)	CONFIANÇA NOS RESULTADOS
Nathavitharana <i>et al.</i> , 2016. Estados Unidos, Suíça, Reino Unido e Canadá	13/16	Moderada – mais de uma falha não crítica
Sun <i>et al.</i> , 2019. China.	10/16	Baixa – uma falha crítica
Theron <i>et al.</i> , 2016. África do Sul, Reino Unido.	14/16	Alta

Figura 3. Risco de viés dos estudos incluídos, apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Não apresentada.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Não avaliada no Relatório de Recomendações da Conitec.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 12. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Conitec
Sumário da evidência	Foram recuperados 672 documentos e, ao final, foram incluídos 38 estudos para a elaboração do parecer, abrangendo três revisões sistemáticas com metanálise e 35 estudos observacionais. Para a detecção do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> o teste índice GenoType MTBDRplus® em relação aos testes fenotípicos padrão apresentou sensibilidade e especificidade de 94,8% (IC 95% 87,8–97,9%) e 95,7% (IC 95% 85–98,9%), respectivamente, incluindo casos novos e pacientes em tratamento. Em análise de subgrupos identificou-se maior sensibilidade em amostras de pacientes com baciloscopia positiva em relação aos que apresentaram resultado negativo (94,4% vs. 85%). A acurácia diagnóstica dos testes índice (GenoType MTBDRplus® V1 e V2) estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,95, com curto intervalo de confiança, com sensibilidade e especificidade de 96,7% (IC 95% 95,6–97,5%)

e 98,8% (IC 95% 98,2–99,2%) em relação aos testes fenotípicos padrão, respectivamente. A acurácia diagnóstica para detecção de resistência a isoniazida dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,9, com intervalo de confiança mais amplo, observando-se a existência de heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação à sensibilidade. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 78% (IC 95% 76–80) e 98% (IC 95% 96–99). Em outras metanálise esses resultados sumários foram de 90,2% (IC 95% 88,2–91,9%) e 99,2% (IC 95% 98,7–99,5%), respectivamente. Para a detecção de resistência a fluoroquinolonas pelo teste índice GenoType MTBDRsl® (ofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina) os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram de 85,6% (IC 95% 79,2-90,4%) e 98,5% (IC 95% 95,7-99,5%) (19 estudos, n=2.223), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType MTBDRsl® V1 os resultados sumários de sensibilidade de 76,5% (IC 95% 63,3-86,0%) e especificidade foram de 99,1% (IC 95% 97,3-99,7%) (16 estudos; 1.921 participantes, 575 (29,9%) casos confirmados de resistência a aminoglicosídeos), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice Genotype® MTBDRsl V2 em relação a teste fenotípico padrão (n=459) em amostras colhidas diretamente de pacientes e isolados em cultura, os resultados foram, para os isolados em cultura, sensibilidade e especificidade de 86% (IC 95% 80-91%) e 90% (IC 95% 81-96%), respectivamente e para as amostras de pacientes de 89% (IC 95% 72-98%) e 90% (IC 95% 84-95%) em amostras com baciloscopia positiva e 80% (IC 95% 28-99%) e 100% (IC 95% 40-100%) em amostras com baciloscopia negativa, respectivamente. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente e os tempos até o início de tratamentos de primeira e segunda linhas foram sistematicamente menores com diferença estatisticamente significativa quando se utilizaram os testes de sonda em linha em relação aos testes fenotípicos padrão, incluindo teste automatizado em cultura líquida. *[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - páginas 9 e 11].*

	<p>A Conitec considerou as buscas realizadas pelo demandante (até 15/06/2020). Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 15/06/2020 a 30/08/2023), foram identificadas 28 referências (duas revisões sistemáticas e 26 estudos primários) adicionais. Os resultados destes estudos não alteram as estimativas de acurácia e eficácia relatadas no Relatório de Recomendações da Conitec.</p>
Limitações	<p>A principal limitação das evidências diz respeito à heterogeneidade detectada nas revisões sistemáticas em relação aos resultados sumários de acurácia para a detecção de resistência a isoniazida e aminoglicosídeos, principalmente no que se refere à sensibilidade dos testes de sonda em linha em comparação aos testes fenotípicos. É possível que a heterogeneidade derive de aspectos como o tipo de teste de referência fenotípico utilizado, das concentrações das drogas utilizadas e limites pré-definidos de resistência, da versão do teste de sonda em linha utilizada e do espectro de mutações sondadas, da variação regional das mutações que conferem resistência às drogas avaliadas e da existência de outros mecanismos que conferem resistência a drogas e que não estariam ligados a mutações genéticas. A heteroresistência que confere a bactérias da mesma cepa diferentes graus de sensibilidade aos antibióticos é também um fator que possivelmente poderia contribuir para a heterogeneidade dos resultados sumários apresentados nas metanálise para isoniazida e aminoglicosídeos. Nesse parecer foram incluídos estudos observacionais mais recentes publicados após as revisões sistemáticas, e, apesar de aparentemente não haver discordâncias entre os resultados desses estudos e os publicados nas metanálise seria desejável realizar uma análise quantitativa para explorar a heterogeneidade, quando se observou maior variação nos resultados entre os estudos. Em relação aos estudos observacionais incluídos realizou-se apenas análise descritiva, mas se observou que para a isoniazida e aminoglicosídeos os resultados ainda são heterogêneos entre os estudos. Em relação à confiança nos resultados reportados nos estudos primários observou-se que para a maioria deles não foi possível identificar claramente</p>

	<p>se o delineamento experimental influenciou nos resultados, entretanto, nos estudos em que as amostras foram selecionadas de forma randômica, houve claramente a intenção de evitar o delineamento de caso controle e os avaliadores eram cegados para a análise das amostras não se observaram resultados discrepantes dos outros estudos.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - páginas 9 e 30].</i></p>
Conclusões	<p>O Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 9 de junho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos testes comerciais de sondas em linha para detecção do complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB), de mutações nas regiões determinantes de resistência a rifampicina e isoniazida (1ª linha) e a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (2ª linha) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que, em relação ao padrão-ouro os testes estão relacionados a alta acurácia diagnóstica e boa relação de custo-efetividade. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-detecao-resistencia-tuberculose - páginas 9 e 58].</i></p> <p>A Conitec considerou as buscas realizadas pelo demandante (até 15/06/2020). Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 15/06/2020 a 30/08/2023), foram identificadas 28 referências (duas revisões sistemáticas e 26 estudos primários) adicionais. Os resultados destes estudos não alteram as estimativas de acurácia e eficácia relatadas no Relatório de Recomendações da Conitec.</p>

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 13. Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

Critério	Conitec	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	Não se aplica.
Referências	Adequadas.	Todas as referências utilizadas foram citadas.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise da avaliação econômica constante no Relatório de Recomendação da Conitec, conduzida sob a perspectiva do SUS, será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme orientação da ANS.

Tipo de avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (x) Custo-utility
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec
Nenhum comentário adicional.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec considerou os parâmetros apresentados pelo proponente e descritos no **Quadro 18**.

Quadro 14. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Relatório de Recomendação da Conitec
Perspectiva	SUS
Horizonte temporal	18 meses
População-alvo	Para utilização do LPAFL, foram considerados indivíduos com MTB detectado pelo TRM-TB por: 1. teste rápido molecular, independente do resultado da resistência à rifampicina; 2. pesquisa de BAAR positiva ou 3. isolado de cultura. Para o LPASL, consideramos os pacientes com TB RR/MDR diagnosticados pelo LPAFL. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 31].</i>

Tecnologia	<p>Testes comerciais de sondas em linha para detecção de mutações nas regiões determinantes de resistência aos fármacos de primeira linha (rifampicina e isoniazida) e aos fármacos de 2ª linha (fluoroquinolonas e aminoglicosídeos ou injetáveis de segunda linha). O LPA é um teste que determina o perfil de resistência do MTB aos fármacos de 1ª linha (LPAFL) e de 2ª linha (LPASL), comercializados no Brasil com a denominação GenoType MTBDRplus® e GenoType MTBDRsl® VER 2.0.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 31].</i></p>
Comparador	<p>Método automatizado para testar sensibilidade do MTB a antibióticos, comercializado como BD BACTEC MGIT® (teste fenotípico).</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i></p>
Taxa de desconto anual	<p>Não foram aplicadas taxas de desconto, por tratarmos de curto horizonte temporal.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i></p>
Desfechos de saúde	Custo por QALY.
Mensuração da efetividade	<p>Diminuição dos tratamentos empíricos, a incorporação do tratamento encurtado para tuberculose resistente a rifampicina e multirresistente (TB RR/MDR) e a diminuição da necessidade do teste fenotípico em meio líquido. A sensibilidade e especificidade do LPAFL e LPASL foi estimada de acordo com os resultados de duas revisões sistemáticas com meta-análise (17-19), comparadas ao teste fenotípico padrão (teste fenotípico em meio líquido).</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i></p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)	QALY, anos de vida ganho.
Estimativa de recursos e custos	<p>Os custos referentes ao diagnóstico da resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linha foram obtidos de acordo com os valores médios apresentados pela Nota Técnica nº10/2020 – CGDR/DCCI/SVS/MS, considerando os custos diretos com radiografia de tórax, baciloscopia, teste rápido molecular, cultura em meio sólido e em meio líquido, teste fenotípico em meio líquido, em meio sólido e perfil de resistência por LPA, para fármacos de 1ª e 2ª linha. Para os desfechos favoráveis e desfavoráveis, consideramos os custos com o tratamento medicamentoso, de acordo com os esquemas de tratamentos propostos pelo Ministério da Saúde (2) e de acordo com os valores das últimas compras na CGDR/DCCI/SVS/MS.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i></p>

Unidade monetária	Real.
Modelagem	Markov.
Pressupostos do modelo	Para elaboração do modelo, utilizamos o algoritmo do MS, em que pacientes com monorresistência a rifampicina, devem ser considerados, para efeitos do tratamento, como pacientes MDR e, desta forma, devem ser submetidos ao LPA ou TF para os fármacos de 2ª linha. De acordo com o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, mais de 80% dos pacientes identificados com MTB resistente a rifampicina, também são resistentes a isoniazida e, desta forma, recomenda-se iniciar o tratamento para TB MDR (2). Os valores considerados para o modelo estão detalhados nas Tabela 2 a 4, e Anexo 5. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i>
Métodos analíticos	Para análise de sensibilidade determinística utilizamos as probabilidades de pacientes com TB MDR e TB XDR nas populações e os custos com LPAFL, LPASL, tratamento para pacientes com TB MDR e TB XDR. Os resultados foram apresentados por meio do diagrama de tornado. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 32].</i>
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Planilha não apresentada.

QALY: quality adjusted life years (ano de vida ganho ajustado pela qualidade), CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

6.2 Resultados

A avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec considerou os resultados apresentados pelo proponente e descritos no **Quadro 19**.

Quadro 15. Principais resultados da avaliação econômica apresentados No Relatório de Recomendação da Conitec.

Parâmetro	Descrição
Parâmetros de efetividade	A sensibilidade e especificidade do LPAFL e LPASL foi estimada de acordo com os resultados de duas revisões sistemáticas com meta-análise (17-19), comparadas ao teste fenotípico padrão (teste fenotípico em meio líquido).

Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade incremental por cada comparação e uma razão de custo efetividade incremental baseada no resultado do modelo de Markov.
Análise de sensibilidade	Os autores analisaram as incertezas do modelo variando parâmetros de custo em análises de sensibilidade univariadas.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.

Quadro 16. Custo-efetividade incremental da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Item	Custo	Diferença de custo	Efetividade	Efetividade incremental	Razão custo-efetividade incremental (RCEI)
LPAFL + LPASL	R\$ 2.123,31	-	1,87	-	- R\$ 1.750,37/QALY
TFFL + TFSL	R\$ 2.436,57	R\$ 313,26	1,69	- 0,18	-

LPA: testes comerciais de sondas; LPAFL: perfil de resistência do MTB aos fármacos de 1ª linha; LPASL: perfil de resistência do MTB aos fármacos de 2ª linha; TFFL: testes fenotípicos - 1ª linha; TFSL: testes fenotípicos - 2ª linha.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 17. Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Principais achados	<p>Os testes LPAFL e LPASL se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos TFFL e TFSL. O modelo completo pode ser consultado no Anexo 2. A razão custo-efetividade incremental (RCEI), neste modelo, foi de - R\$ 1.750,37/QALY.</p> <p>Adicionalmente, avaliamos o custo-utilidade com a inclusão do fármaco bedaquilina nos esquemas terapêuticos encurtados para pacientes com TB MDR (Anexo 3), que devem ser considerados como cenário alternativo aos esquemas longos utilizados atualmente no Brasil. A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de pacientes com TB MDR e o custo com o LPAFL são os parâmetros que mais influenciam o modelo.</p>
---------------------------	--

	<i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 37].</i>
Limitações	<p>A análise de custo-utilidade foi realizada considerando-se os valores de utilidade desenvolvidos em outro país, o que pode não representar a realidade da população brasileira que vive com tuberculose. Para todos os desfechos foram utilizados os mesmos valores de utilidade, ponderados pela probabilidade do desfecho favorável e, para os desfechos desfavoráveis a utilidade foi considerada zero, uma vez que este desfecho inclui o óbito de pacientes com TB.</p> <p>Os custos estimados para LPA e TF não incluíram recursos humanos, equipamentos e insumos necessários para a condução do teste diagnóstico, considerando apenas o valor do kit. Por fim, os custos com o tratamento incluíram apenas os valores dos fármacos e não considerou possíveis complicações da doença e eventos adversos com o uso destes medicamentos.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 37]</i></p>
Generalização dos achados e implicações para a prática	<p>Os testes LPA se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos testes fenotípicos, sendo a razão de custo-efetividade incremental de -R\$ 1.750,37/QALY. A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de pacientes com TB-MDR e o custo com o LPA de primeira linha foram os parâmetros que mais influenciaram o modelo. O modelo utilizou valores de utilidade desenvolvidos em outro país e não foi capaz de prever estes valores para os pacientes que evoluem de forma desfavorável, o que pode ser uma limitação do estudo. Adicionalmente, os custos estimados não incluíram recursos humanos, insumos, equipamentos, complicações da doença e eventos adversos relacionados aos esquemas terapêuticos.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 10]</i></p>

7. Análise de impacto orçamentário

A Análise de impacto orçamentário (AIO) constante no Relatório de Recomendação da Conitec conduzida sob a perspectiva do SUS, será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme recomendação da ANS.

Os PARECERISTAS conduziram uma AIO sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Considerado que a AIO do Relatório de Recomendação da Conitec e a AIO conduzida pelos PARECERISTAS possuem diferentes perspectivas, os dados apresentados a seguir não possuem caráter comparativo, mas informativo.

7.1 Métodos

Quadro 18. Principais parâmetros da AIO.

Parâmetros	Relatório de Recomendação da Conitec	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>		
Software utilizado	Não apresentado	Microsoft Excel (padrão ANS).
Modelo	Não apresentado	Estático.
Perspectiva	SUS	Saúde suplementar.
Horizonte temporal	5 anos	5 anos.
<i>Tecnologia e comparadores</i>		
Tecnologia	Testes comerciais de sondas em linha (LPA) para detecção de resistência aos fármacos de 1ª e 2ª linhas	Idem.
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Raio-X • Baciloscopia • Teste rápido molecular (TRM-TB) • TS 1ª linha meio sólido 	Idem.

	<ul style="list-style-type: none"> • TS 1ª linha meio líquido • TS 2ª linha meio líquido 	
Cenários	<ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: Rx + Baciloscopia + TRM-TB + TS 1ª + TS 2ª. • Cenário alternativo: incorporação do LPA 1ª linha e LPA 2ª linha. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: Rx + Baciloscopia + TRM-TB + TS 1ª + TS 2ª. • Cenário alternativo: incorporação do LPA 1ª linha e LPA 2ª linha.
Participação no mercado	<ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: 0% com LPA. • Cenário alternativo: 100% LPA no primeiro ano de incorporação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: 0% com LPA. • Cenário alternativo: incorporação progressiva do LPA (60~100% em 5 anos).
<i>População</i>		
População	Indivíduos com suspeita de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar ou indivíduos diagnosticados com tuberculose, independentemente da baciloscopia, tratados previamente ou não, e suspeita de resistência a drogas de primeira ou segunda linha utilizadas no tratamento das formas resistentes da doença. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 41]</i>	Idem.
Cálculo da população elegível	De acordo com dados do SINAN, do Ministério da Saúde, no ano de 2019, cerca de 28.238 indivíduos realizaram teste de sensibilidade, sendo esse volume independente do resultado do exame. A população elegível estimada para os cinco anos, futuros, de análise, 2021 - 2025, foi determinada com base na taxa de crescimento apresentada pela série histórica. Desse modo, a taxa aplicada foi variou de 16% a 7%, dado as características de crescimento da amostra. <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 41]</i>	Foi utilizada a mesma estimativa populacional, com correção de 0,25 para contemplar a população coberta pela saúde suplementar.
Subgrupos	Análise não realizada.	Análise não realizada.

Custos		
Componentes e fontes (tecnologia)	LPA 1ª linha: R\$ 64,39 por exame. LPA 2ª linha: R\$ 65,87 por exame (fonte SINAN). <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 38]</i>	Idem.
Componentes e fontes (comparadores)	<ul style="list-style-type: none"> • Raio-X = R\$ 9,50 por exame (fonte SIGTAP). • Baciloscopia = R\$ 4,20 por exame (fonte SIGTAP). • TRM-TB = R\$ 39,15 por exame (fonte MS). • TS 1ª linha meio sólido = R\$ 13,33 por exame (fonte SIGTAP). • TS 1ª linha meio líquido = R\$ 303,00 por exame (fonte SIGTAP). • TS 2ª linha meio líquido = R\$ 202,00 por exame (fonte LACEN-SP). <i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 38]</i>	Idem.
Custos associados	Não há.	Não há.
Custos não incluídos	Não há.	Não há.

LACEN-SP: Laboratórios Centrais de Saúde Pública; SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pela Conitec
Não há comentários adicionais.

Quadro 19. Estimativa da população elegível.

ANO	POPULAÇÃO
-----	-----------

	Relatório de Recomendação da Conitec	PARECERISTAS
Ano 1	37.202	9.301
Ano 2	41.496	10.374
Ano 3	45.565	11.391
Ano 4	49.361	12.340
Ano 5	52.855	13.214
Total	226.479	56.620
Média anual	45.266	11.324

Quadro 20. Progressão estimada de participação no mercado apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com LPA	0%	0%	0%	0%	0%
Sem LPA	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com LPA	100%	100%	100%	100%	100%
Sem LPA	0%	0%	0%	0%	0%

Quadro 21. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com LPA	0%	0%	0%	0%	0%
Sem LPA	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com LPA	60%	70%	80%	90%	100%
Sem LPA	40%	30%	20%	10%	0%

7.2 Resultados

Quadro 22. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	Relatório de Recomendação da Conitec	PARECERISTAS
Impacto por cenário	<p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual 1ª linha: 57.543.210.</p> <p>Alternativo 1ª linha: R\$ 32.018.192.</p> <p>Atual 2ª linha: 71.578.904.</p> <p>Alternativo 2ª linha: R\$ 37.235.560.</p>	<p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual 1ª linha: R\$ 14.385.896,36.</p> <p>Alternativo 1ª linha: R\$ 9.170.311,12.</p> <p>Atual 2ª linha: R\$ 17.894.864,24.</p> <p>Alternativo 2ª linha: R\$ 10.877.600,36.</p>
Impacto incremental	<p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Alternativo – Atual (1ª linha): R\$ -25.525.018.</p> <p>Alternativo – Atual (2ª linha): R\$ -34.343.344.</p>	<p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Alternativo – Atual (1ª linha): R\$ -5.215.585,24</p> <p>Alternativo – Atual (2ª linha): R\$ -7.017.263,88</p>
Caracterização da incerteza	Não apresentada.	Não realizada.

Quadro 23. Parâmetros de custo e fontes de dados.

Relatório de Recomendação da Conitec

Descrito no quadro 20.

PARECERISTAS

Os PARECERISTAS consideraram os mesmos valores adotados no relatório de recomendação da Conitec.

Quadro 24. Impacto orçamentário total.

Relatório de Recomendação da Conitec				
Período	Cenário de Referência (1ª linha)	Cenário B (1ª linha)	Cenário de Referência (2ª linha)	Cenário C (2ª linha)
Ano 1	R\$ 9.452.170	R\$ 5.259.376	R\$ 11.757.703	R\$ 6.116.392
Ano 2	R\$ 10.543.104	R\$ 5.866.394	R\$ 13.114.733	R\$ 6.822.323
Ano 3	R\$ 11.576.988	R\$ 6.441.668	R\$ 14.400.798	R\$ 7.491.338
Ano 4	R\$ 12.541.561	R\$ 6.978.375	R\$ 15.600.646	R\$ 8.115.502
Ano 5	R\$ 13.429.387	R\$ 7.472.379	R\$ 16.705.025	R\$ 8.690.004
Total	R\$ 57.543.210	R\$ 32.018.192	R\$ 71.578.904	R\$ 37.235.560
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência (1ª linha)	Cenário B (1ª linha)	Cenário de Referência (2ª linha)	Cenário C (2ª linha)
Ano 1	R\$ 2.363.179,48	R\$ 1.734.201,21	R\$ 2.939.599,65	R\$ 2.093.346,31
Ano 2	R\$ 2.635.805,17	R\$ 1.817.342,22	R\$ 3.278.723,45	R\$ 2.177.529,57
Ano 3	R\$ 2.894.202,50	R\$ 1.867.117,04	R\$ 3.600.148,33	R\$ 2.218.265,11
Ano 4	R\$ 3.135.322,52	R\$ 1.883.587,47	R\$ 3.900.081,68	R\$ 2.215.945,63
Ano 5	R\$ 3.357.386,69	R\$ 1.868.063,18	R\$ 4.176.311,13	R\$ 2.172.513,74
Total	R\$ 14.385.896,36	R\$ 9.170.311,12	R\$ 17.894.864,24	R\$ 10.877.600,36

Quadro 25. Impacto orçamentário incremental.

Relatório de Recomendação da Conitec

Período	Cenário B (1ª linha)	Cenário C (2ª linha)
Ano 1	R\$ -4.192.794	R\$ -5.641.311
Ano 2	R\$ -4.676.710	R\$ -6.292.410
Ano 3	R\$ -5.135.321	R\$ -6.909.460
Ano 4	R\$ -5.563.186	R\$ -7.485.143
Ano 5	R\$ -5.957.008	R\$ -8.015.021
Total	R\$ -25.525.018	R\$ -34.343.344
PARECERISTAS		
Período	Cenário B (1ª linha)	Cenário C (2ª linha)
Ano 1	R\$ -628.978,26	R\$ -846.253,35
Ano 2	R\$ -818.462,95	R\$ -1.101.193,88
Ano 3	R\$ -1.027.085,46	R\$ -1.381.883,22
Ano 4	R\$ -1.251.735,05	R\$ -1.684.136,05
Ano 5	R\$ -1.489.323,51	R\$ -2.003.797,39
Total	R\$ -5.215.585,24	R\$ -7.017.263,88
Médio	R\$ -1.043.117,05	R\$ -1.403.452,78

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e das conclusões da AIO do Relatório de Recomendação da Conitec.

Componente	Descrição
Principais achados	<p>A incorporação da tecnologia aqui em análise conduz a uma redução nos gastos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose. Sendo que para a 1ª linha de tratamento, no acumulado dos cinco anos estimados, a redução nos gastos chega a mais de 25 milhões de reais; e para os testes associados à 2ª linha de tratamento, essa economia alcança cerca de 34 milhões de reais.</p> <p>Demonstrando um benefício financeiro proeminente uma vez incorporada a tecnologia.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 38]</i></p>

Limitações	<p>Como em todo estudo ex-ante, a análise foi desenvolvida com base em pressupostos e conjecturas acerca do cenário que se apresentará nos cinco anos do horizonte temporal. Dito isso, podemos identificar possíveis limitações quanto aos preços futuros dos testes laboratoriais, variável essa que pode sofrer alterações a depender do ambiente econômico que se apresenta. Bem como a variável população, que foi estimada com base em dados de demanda aferida da população que realizou exames para tuberculose, garantindo certo nível de robustez aos valores encontrados, mas pode ser impactada negativamente por surtos e pandemias de difícil previsibilidade.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 38]</i></p>
Generalização dos achados e implicações para a prática	<p>No cenário desenvolvido, e dado que o cálculo do custo do teste LPA proporciona uma redução nos gastos públicos com testes de sensibilidade aos fármacos para tuberculose, a análise do impacto orçamentário demonstra a viabilidade financeira decorrente da incorporação da nova tecnologia. No primeiro ano de análise, para teste de sensibilidade aos fármacos da 1ª linha de tratamento a redução no valor dispendido atinge R\$ 4.192.794; já para a 2ª linha de tratamento esse valor, no primeiro ano de incorporação, chega a R\$ 5.641.311.</p> <p><i>[Texto transferido do documento RR630_teste-em-linha-deteccao-tuberculose.pdf_página 38]</i></p>

A estimativa de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS mostra um cenário projetado com a incorporação progressiva dos testes de sonda em primeira e segunda linha (market share de 60-100%). O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado foi de R\$ -5.215.585,24 (média anual R\$ -1.043.117,05) e R\$ -7.017.263,88 (média anual R\$ -1.403.452,78) para pacientes em segunda linha de tratamento. As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto as estimativas de prevalência da população e a taxa de utilização dos testes. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 1**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 27. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Conitec	PARECERISTAS
CADTH, Canadá http://www.cadth.ca	Não apresentado.	<p>Foram encontrados 3 documentos, contudo nenhum possui recomendação direta.</p> <p>Custo efetividade do Xpert MTB/RIF em comparação com microscopia no diagnóstico de tuberculose: Rapid Testing for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance: A Review of Cost-Effectiveness (cadth.ca)</p> <p>Revisão sobre teste de suscetibilidade aos antibióticos e resistência a rifampicina na de Tuberculose Pulmonar: RC1317 GeneXpert Upgrade Final.pdf (cadth.ca)</p> <p>Lista de referências contendo intervenções para o Diagnóstico de tuberculose: RA1044 TB Diagnosis Final.pdf (cadth.ca)</p>
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentado.	<p>Foram encontrados 2 documentos:</p> <p>Diretriz sobre tuberculose, contudo não há menção sobre uso do teste comercial de sondas em linha (LPA - <i>line probe assay</i>): Overview Tuberculosis Guidance NICE</p> <p>Projeto sobre o diagnóstico da tuberculose multirresistente, contudo este tópico foi descontinuado: Project information on Xpert MTB/rIF assay for the detection of active pulmonary tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis Guidance NICE</p>
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Não apresentado.	Não encontrado.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado.	Não encontrado.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

8.2 Considerações sobre a implementação

A utilização dos testes de sondas em linha deve levar em conta a necessidade da população e a capacidade instalada para realização do teste. Ainda, o resultado de um teste rápido necessita da interpretação de profissionais de saúde, que devem associá-lo aos dados clínicos do indivíduo.

8.3. Conclusões

Eficácia e acurácia

Foram incluídos 38 estudos abrangendo três revisões sistemáticas com metanálise e 35 estudos observacionais. Para a detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* o teste índice GenoType MTBDRplus® em relação aos testes fenotípicos padrão apresentou sensibilidade e especificidade de 94,8% (IC 95% 87,8–97,9%) e 95,7% (IC 95% 85–98,9%), respectivamente, incluindo casos novos e pacientes em tratamento. Em análise de subgrupos identificou-se maior sensibilidade em amostras de pacientes com baciloscopia positiva em relação aos que apresentaram resultado negativo (94,4% vs. 85%). A acurácia diagnóstica dos testes índice (GenoType MTBDRplus® V1 e V2) estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,95, com curto intervalo de confiança, com sensibilidade e especificidade de 96,7% (IC 95% 95,6–97,5%) e 98,8% (IC 95% 98,2–99,2%) em relação aos testes fenotípicos padrão, respectivamente. A acurácia diagnóstica para detecção de resistência a isoniazida dos testes índice estimada por modelo hierárquico da curva ROC sumária (74 estudos) foi de cerca de 0,9, com intervalo de confiança mais amplo, observando-se a existência de heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação à sensibilidade. Os resultados sumários para sensibilidade e especificidade, respectivamente foram de 78% (IC 95% 76–80) e 98% (IC 95% 96–99). Em outras metanálise esses resultados sumários foram de 90,2% (IC 95% 88,2–91,9%) e 99,2% (IC 95% 98,7–99,5%), respectivamente. Para a detecção de resistência a fluoroquinolonas pelo teste índice GenoType MTBDRsl® (ofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina) os resultados sumários para sensibilidade e especificidade foram de 85,6% (IC 95% 79,2–90,4%) e 98,5% (IC 95% 95,7–99,5%) (19 estudos, n=2.223), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType MTBDRsl® V1 os resultados sumários de sensibilidade de 76,5% (IC 95% 63,3–86,0%) e especificidade foram de 99,1% (IC 95% 97,3–99,7%) (16 estudos; 1.921 participantes, 575 (29,9%) casos confirmados de resistência a aminoglicosídeos), respectivamente. Para a detecção de resistência a aminoglicosídeos pelo teste índice GenoType® MTBDRsl V2 em relação a teste fenotípico padrão (n=459) em amostras colhidas diretamente de pacientes e isolados em cultura, os resultados foram,

para os isolados em cultura, sensibilidade e especificidade de 86% (IC 95% 80-91%) e 90% (IC 95% 81-96%), respectivamente e para as amostras de pacientes de 89% (IC 95% 72-98%) e 90% (IC 95% 84-95%) em amostras com baciloscopia positiva e 80% (IC 95% 28-99%) e 100% (IC 95% 40-100%) em amostras com baciloscopia negativa, respectivamente. O tempo até o diagnóstico de tuberculose multirresistente e os tempos até o início de tratamentos de primeira e segunda linhas foram sistematicamente menores com diferença estatisticamente significativa quando se utilizaram os testes de sonda em linha em relação aos testes fenotípicos padrão, incluindo teste automatizado em cultura líquida.

A Conitec considerou as buscas realizadas pelo demandante (até 15/06/2020). Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 15/06/2020 a 30/08/2023), foram identificadas 28 referências (duas revisões sistemáticas e 26 estudos primários) adicionais, porém seus resultados não alteraram as conclusões apresentadas no Relatório de Recomendação da Conitec com relação à tecnologia avaliada.

Custo-efetividade

Foi realizada por meio da análise de custo-utilidade, empregando como modelo analítico a árvore de decisão. Foram comparadas as estratégias de detecção da tuberculose multirresistente (TB-MDR) e extensivamente resistente (TB-XDR) por meio do teste de sondas em linha, LPA de primeira linha e de segunda linha, respectivamente ao padrão de referência, teste fenotípico de sensibilidade em meio líquido. Foram considerados os pacientes com tuberculose detectada por meio dos seguintes métodos: 1. teste rápido molecular (XPERT-MTB-Rif), independente do resultado da resistência à rifampicina; 2. pesquisa de BAAR positiva e 3. isolado de cultura. Os testes genotípicos foram considerados para incorporação nos laboratórios centrais de referência, numa perspectiva da análise do Sistema Único de Saúde, em horizonte temporal de cinco anos, sem aplicação de taxa de desconto. Para a efetividade, foram considerados os seguintes parâmetros: as incidências de resistência às drogas, os desfechos favoráveis (cura/tratamento completo) e desfavoráveis (óbito, falha terapêutica com troca de esquema ou abandono), a sensibilidade do LPA e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ/QALY). Foram considerados os custos diretos para o diagnóstico com a aquisição dos testes e o custo com os medicamentos para o tratamento da tuberculose. Os testes LPA se mostraram mais custo-efetivos quando comparados aos testes fenotípicos, sendo a razão de custo-efetividade incremental de -R\$ 1.750,37/QALY. A análise de sensibilidade indicou que a variação na proporção de

pacientes com TB-MDR e o custo com o LPA de primeira linha foram os parâmetros que mais influenciaram o modelo. O modelo utilizou valores de utilidade desenvolvidos em outro país e não foi capaz de prever estes valores para os pacientes que evoluem de forma desfavorável, o que pode ser uma limitação do estudo. Adicionalmente, os custos estimados não incluíram recursos humanos, insumos, equipamentos, complicações da doença e eventos adversos relacionados aos esquemas terapêuticos.

Não foi realizada avaliação econômica, sob a perspectiva da saúde suplementar, pelos PARECERITAS.

Impacto orçamentário

Na análise conduzida pelos PARECERISTAS sob a perspectiva da saúde suplementar, a estimativa de impacto orçamentário mostra um cenário projetado com a incorporação progressiva dos testes de sonda em primeira e segunda linha (market share de 60-100%). O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado foi de R\$ -5.215.585,24 (média anual R\$ -1.043.117,05) e R\$ -7.017.263,88 (média anual R\$ -1.403.452,78) para pacientes em segunda linha de tratamento.

A AIO apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec na perspectiva do SUS, mostrou impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos (*market share* alvo de 100%) foi de R\$ -25.525.018,00 para testes de sensibilidade aos fármacos de 1ª linha (média anual de R\$ - 5.105.003,60), e R\$ -34.343.344,00 para os de 2ª linha (média anual de R\$ - 6.868.668,80).

9. REFERÊNCIAS

Referências textuais

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Conitec. Relatório de recomendação. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201103_relatorio_de_recomendacao_burosumabe_hlx_cp56.pdf. Acessado em 29 de novembro de 2022.
6. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas raquitismo e osteomalácia. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220201_portal_portaria_conjunta_2_pcdt_raquitismo_e_osteomalacia-1.pdf. Acessado em 29 de novembro de 2022.

7. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.

Estudos incluídos

8. Lee JH, Garg T, Lee J, McGrath S, Rosman L, Schumacher SG, Benedetti A, Qin ZZ, Gore G, Pai M, Sohn H. Impact of molecular diagnostic tests on diagnostic and treatment delays in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 14;22(1):940. doi: 10.1186/s12879-022-07855-9.
9. Lin M, Chen YW, Li YR, Long LJ, Qi LY, Cui TT, Wu SY, Lin JY, Wu T, Yang YC, Yuan WH, Wu GY, Lan QW, Liu JQ, Li YP, Yu ZY, Guo XG. Systematic evaluation of line probe assays for the diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *Clin Chim Acta*. 2022 Aug 1;533:183-218. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.020.
10. Al-Mutairi NM, Ahmad S, Mokaddas E, Al-Hajoj S. First insights into the phylogenetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Kuwait and evaluation of REBA MTB-MDR assay for rapid detection of MDR-TB. *PLoS One*. 2022 Oct 20;17(10):e0276487. doi: 10.1371/journal.pone.0276487.
11. Bisimwa BC, Nachege JB, Warren RM, Theron G, Metcalfe JZ, Shah M, Diacon AH, Sam-Agudu NA, Yotebieng M, Bulabula ANH, Katoto PDMC, Chirambiza JP, Nyota R, Birembano FM, Musafiri EM, Byadunia S, Bahizire E, Kaswa MK, Callens S, Kashongwe ZM. Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/Rifampicin-Detected Rifampicin Resistance is a Suboptimal Surrogate for Multidrug-resistant Tuberculosis in Eastern Democratic Republic of the Congo: Diagnostic and Clinical Implications. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 15;73(2):e362-e370. doi: 10.1093/cid/ciaa873.
12. Bokop C, Faye LM, Apalata T. Analysis of Discordance between Genotypic and Phenotypic Assays for Rifampicin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Healthcare Facilities in Mthatha. *Pathogens*. 2023 Jul 5;12(7):909. doi: 10.3390/pathogens12070909.
13. Bouzouita I, Draoui H, Cabibbe AM, Essalah L, Bejaoui S, Trovato A, Messadi F, Cirillo DM, Slim-Saidi L. Performance of the GenoType MTBDRsl V 2.0 for detecting second-line drugs resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Tunisia. *Res Microbiol*. 2021 Apr-May;172(3):103816. doi: 10.1016/j.resmic.2021.103816.
14. David A, Singh L, Da Silva P, Scott L, Stevens W. The Performance of the Abbott Real Time MTB RIF/INH Compared to the MTBDRplus V2 for the Identification of MDR-TB Among Isolates. *Infect Drug Resist*. 2020 Sep 28;13:3301-3308. doi: 10.2147/IDR.S247524.

15. Dippenaar A, Derendinger B, Dolby T, Beylis N, van Helden PD, Theron G, Warren RM, de Vos M. Diagnostic accuracy of the FluoroType MTB and MTBDR VER 2.0 assays for the centralized high-throughput detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA and isoniazid and rifampicin resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Sep;27(9):1351.e1-1351.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.022.
16. Diriba G, Kebede A, Tola HH, Alemu A, Yenew B, Moga S, Addise D, Mohammed Z, Getahun M, Fantahun M, Tadesse M, Dagne B, Amare M, Assefa G, Abera D, Desta K. Utility of line probe assay in detecting drug resistance and the associated mutations in patients with extrapulmonary tuberculosis in Addis Ababa, Ethiopia. *SAGE Open Med.* 2022 May 20;10:20503121221098241. doi: 10.1177/20503121221098241.
17. Ejo M, Van Deun A, Nunn A, Meredith S, Ahmed S, Dalai D, Tumenbayar O, Tsogt B, Dat PT, Ha DTM, Hang PT, Kokebu D, Teferi M, Mebrahtu T, Ngubane N, Moodliar R, Duckworth L, Conradie F, Enduwamahoro E, Keyzers J, De Rijk P, Mulders W, Diro E, Rigouts L, de Jong BC, Torrea G. Effectiveness of GenoType MTBDRsl in excluding TB drug resistance in a clinical trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Oct 1;25(10):839-845. doi: 10.5588/ijtld.21.0212.
18. Elion Assiana DO, Abdul JBPA, Linguissi LSG, Epola M, Vouvoungui JC, Mabiala A, Biyogho CM, Ronald Edoa J, Adegbite BR, Adegnika AA, Elton L, Canseco JO, McHugh TD, Ahombo G, Ntoumi F. Epidemiological profile of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis among Congolese patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Dec 17;20(1):84. doi: 10.1186/s12941-021-00488-x.
19. Farra A, Koula K, Jolly BL, Gando HG, Ouvarandji LM, Mossoro-Kpinde CD, Manirakiza A, Simelo JP, de Dieu Iragena J. Effectiveness of Xpert MTB/RIF and the Line Probe Assay tests for the rapid detection of drug-resistant tuberculosis in the Central African Republic. *PLOS Glob Public Health.* 2023 May 1;3(5):e0001847. doi: 10.1371/journal.pgph.0001847.
20. Gil H, Margaryan H, Azamat I, Ziba B, Bayram H, Nazirov P, Gomez D, Singh J, Zayniddin S, Parpieva N, Achar J. Accuracy of molecular drug susceptibility testing amongst tuberculosis patients in Karakalpakstan, Uzbekistan. *Trop Med Int Health.* 2021 Apr;26(4):421-427. doi: 10.1111/tmi.13543.
21. Kassa GM, Merid MW, Muluneh AG, Wolde HF. Comparing the impact of genotypic based diagnostic algorithm on time to treatment initiation and treatment outcomes among drug-resistant tuberculosis patients in Amhara region, Ethiopia. *PLoS One.* 2021 Feb 18;16(2):e0246938. doi: 10.1371/journal.pone.0246938.

22. Kardan-Yamchi J, Amini S, Hamzelou G, Rahimi Foroushani A, Ghodousi A, Cirillo DM, Feizabadi MM. Assessment of the GenoType MTBDRsl VER 2.0 compared to the phenotypic drug susceptibility testing and whole genome sequencing for the rapid detection of resistance to fluoroquinolone and second-line injectable drugs among rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Arch Microbiol.* 2021 Sep;203(7):3989-3996. doi: 10.1007/s00203-021-02387-3.
23. Katamba A, Ssengooba W, Sserubiri J, Semugenze D, Kasule GW, Nyombi A, Byaruhanga R, Turyahabwe S, Joloba ML. Evaluation of Xpert MTB/XDR test for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to first and second-line drugs in Uganda. *PLoS One.* 2023 Aug 17;18(8):e0284545. doi: 10.1371/journal.pone.0284545.
24. Mchaki BR, Mgaya FX, Kunambi PP, Hang'ombe B, Matee MI, Munyeme M. Comparative Performance of Line Probe Assay and GeneXpert in the Detection of Rifampicin Monoresistance in a TB-Endemic African Country. *Antibiotics (Basel).* 2022 Oct 27;11(11):1489. doi: 10.3390/antibiotics11111489.
25. Moga S, Bobosha K, Fikadu D, Zerihun B, Diriba G, Amare M, Kempker RR, Blumberg HM, Abebe T. Diagnostic performance of the GenoType MTBDRplus VER 2.0 line probe assay for the detection of isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia. *PLoS One.* 2023 Apr 26;18(4):e0284737. doi: 10.1371/journal.pone.0284737.
26. Pillay S, de Vos M, Derendinger B, Streicher EM, Dolby T, Scott LA, Steinhobel AD, Warren RM, Theron G. Non-actionable Results, Accuracy, and Effect of First- and Second-line Line Probe Assays for Diagnosing Drug-Resistant Tuberculosis, Including on Smear-Negative Specimens, in a High-Volume Laboratory. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e920-e929. doi: 10.1093/cid/ciac556.
27. Poddar, C.K.; Kumari, N.; Kumar, R.; Shahi, S.K.; Kumar, S.; Kumar, N. Estimation of genotype mtbdrplus line probe assay in detection of rifampicin and isoniazid resistance in comparison to liquid culture (Bactec-960) drug susceptibility testing in a tertiary care hospital from eastern India. *Biomedicine.* 2021, 41: 472-476.
28. Rahman SMM, Ather MF, Nasrin R, Hoque MA, Khatun R, Rahman T, Uddin MKM, Ahmed S, Banu S. Performance of WHO-Endorsed Rapid Tests for Detection of Susceptibility to First-Line Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Bangladesh. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 5;12(2):410. doi: 10.3390/diagnostics12020410.
29. Rahman SMM, Nasrin R, Rahman A, Ahmed S, Khatun R, Uddin MKM, Rahman MM, Banu S. Performance of GenoType MTBDRsl assay for detection of second-line drugs and ethambutol

- resistance directly from sputum specimens of MDR-TB patients in Bangladesh. *PLoS One*. 2021 Dec 16;16(12):e0261329. doi: 10.1371/journal.pone.0261329.
30. Rufai SB, Umay K, Singh PK, Singh S. Performance of Genotype MTBDRsl V2.0 over the Genotype MTBDRsl V1 for detection of second line drug resistance: An Indian perspective. *PLoS One*. 2020 Mar 4;15(3):e0229419. doi: 10.1371/journal.pone.0229419.
 31. Shaik J, Pillay M, Moodley J, Jeena P. Predominance of the Mycobacterium tuberculosis Beijing strain amongst children from a high tuberculosis burden township in South Africa. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022 Sep;136:102250. doi: 10.1016/j.tube.2022.102250.
 32. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK, Khanna A, Vashishat BK. Correlating clinical breakpoint concentration of moxifloxacin with gyrA mutations using the GenoType MTBDRsl assay Version 2.0. *Indian J Tuberc*. 2023 Jul;70(3):361-365. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.11.004.
 33. Singh BK, Sharma R, Chaubey J, Gupta N, Soneja M, Jorwal P, Nischal N, Biswas A, Wig N, Sarin S, Ramachandran R. Evaluation of genotype MTBDRplus V2 and genotype MTBDRsl V2 for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in India. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020 Dec;125:102014. doi: 10.1016/j.tube.2020.102014.
 34. Singh K, Kumari R, Gupta S, Tripathi R, Srivastava A, Shakya V, Gupta A, Anupurba S. Direct detection of resistance to fluoroquinolones/SLIDs in sputum specimen by GenoType MTBDRsl v.2.0 assay A study from Eastern Uttar Pradesh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Aug 26;20(1):56. doi: 10.1186/s12941-021-00463-6.
 35. Yadav RN, Bhalla M, Kumar G, Sah GC, Dewan RK, Singhal R. Diagnostic utility of GenoType MTBDRsl assay for the detection of moxifloxacin-resistant mycobacterium tuberculosis, as compared to phenotypic method and whole-genome sequencing. *Int J Mycobacteriol*. 2022 Apr-Jun;11(2):183-189. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_70_22.
 36. Yadav RN, Kumar Singh B, Sharma R, Chaubey J, Sinha S, Jorwal P. Comparative Performance of Line Probe Assay (Version 2) and Xpert MTB/RIF Assay for Early Diagnosis of Rifampicin-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021 Jul;84(3):237-244. doi: 10.4046/trd.2020.0171.
 37. Yigzaw WB, Torrelles JB, Wang SH, Tessema B. Magnitude of Phenotypic and MTBDRplus Line Probe Assay First-Line Anti-Tuberculosis Drug Resistance Among Tuberculosis Patients; Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2021 Feb 10;14:497-505. doi: 10.2147/IDR.S292058.

10. ANEXOS

Anexo 1. Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexos externos).

Anexo 2. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).