

GUIA DO ATIVISTA PARA AS FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE



julho de 2020

Escrita por David Branigan

Revisão: Patrick Agbassi, Stijn Deborggraeve, Mikashmi Kohli, Blessina Kumar, Lynette Mabote, Emily MacLean, Albert Makone, Lindsay McKenna, Madhukar Pai, and Alexandra Zimmer

INTRODUÇÃO

Diagnosticar a tuberculose (TB) é uma etapa essencial de modo a garantir que todas as pessoas com TB recebam tratamento eficaz e, em último caso, obtenham cura para esta doença fatal. Embora não haja nenhum teste de diagnóstico de TB que seja perfeito, as tecnologias e ferramentas usadas para diagnosticar a TB continuam a melhorar devido aos investimentos em pesquisa e desenvolvimento para a TB, tornando-os mais precisos, simples e apropriados para aplicação no **ponto de atendimento**. À medida que as ferramentas de diagnóstico evoluem, o mesmo acontece com as recomendações e orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre como devem ser utilizadas de forma melhorada em programas nacionais. O seguinte guia analisa as ferramentas de diagnóstico de TB atuais e vindouras e pormenoriza as mais recentes orientações da OMS acerca do uso dessas ferramentas.

Todas as pessoas em risco de contrair TB têm direito a testes de diagnóstico ao mais alto padrão de prestação de cuidados. Em 2020, o Comité das Nações Unidas sobre Direitos Económicos, Sociais e Culturais (CESCR em inglês) divulgou um comentário geral sobre o direito de todas as pessoas aos benefícios e aplicações do progresso científico. No comentário, o CESCR explicou que um elemento essencial desse direito é a “qualidade”, que definiu como “a ciência mais avançada, atualizada e geralmente aceite e verificável, disponível até à data, de acordo com os padrões geralmente aceites pela comunidade científica.”¹ A OMS é o órgão principal para determinar a qualidade das ferramentas de diagnóstico de TB e para fornecer recomendações políticas detalhadas e orientação sobre o uso e implementação ideais dessas ferramentas. Como parte integrante, a OMS mantém uma lista de diagnósticos essenciais (EDL em inglês) de testes de diagnóstico de TB, recomendando aos países a sua prioridade e implementação.² No entanto, muitos países não conseguiram alargar e implementar testes de diagnóstico de TB de acordo com as orientações da OMS e da EDL, deixando assim de cumprir as suas obrigações de direitos humanos ao abrigo do **direito à ciência** e do direito à saúde.³

A via do diagnóstico de TB é o ponto de entrada através do qual as pessoas infetadas têm acesso a uma **miríade de cuidados de TB**. Nas circunstâncias ideais, as comunidades afetadas pela TB recebem regularmente exames e testes, seguidos de tratamentos ou **terapia preventiva de TB** (TPT em inglês)⁴ apropriados (ver *Figura 1: O mais alto padrão de prestação de cuidados para o diagnóstico de TB*). Contudo, na realidade, muitas pessoas procuram cuidados somente após

PONTO DE ATENDIMENTO: local onde uma pessoa se apresenta para cuidar de uma doença ou condição de saúde

DIREITO À CIÊNCIA: direito de todas as pessoas de usufruir dos benefícios do progresso científico e das suas aplicações, consagrado no 15º Artigo do Pacto Internacional sobre os Direitos Económicos, Sociais e Culturais

MÍRIADE DE CUIDADOS DE TB: todo o percurso da prestação de cuidados de TB, incluindo diagnóstico, tratamento e cura

TERAPIA PREVENTIVA DE TB (TPT): tratamento aplicado a pessoas infetadas por TB para prevenir a progressão da infeção para a doença tuberculosa ativa; também aplicado, por vezes, de modo a proteger pessoas que não estão infetadas, mas que estão em risco de exposição e infeção da TB

desenvolverem sintomas de TB ativa, e muitas vezes enfrentam um estigma ao fazê-lo.^{5,6,7} De todos os que são diagnosticados, muitos não recebem os testes de suscetibilidade aos fármacos necessários para atualizar os percursos de tratamento ideais. Entretanto, persistem as baixas taxas de início à terapia preventiva de TB (TPT) entre pessoas de alto risco, que correm assim o risco de desenvolver TB ativa.⁸

Estas falhas críticas de triagem e de diagnóstico da TB contribuem para as altas taxas globais de TB ativa, transmissão de TB contínua nas comunidades, desenvolvimento de maior resistência aos fármacos e sofrimento e mortes evitáveis por TB. Em 2018, 10 milhões de pessoas desenvolveram TB ativa em todo o mundo. Destes 10, apenas 7 milhões de pessoas foram oficialmente diagnosticadas, deixando uma lacuna de 3 milhões de pessoas com TB - 30% - que, ou não foram diagnosticadas, ou cujo diagnóstico não foi declarado. Apenas cerca de metade dos que foram diagnosticados com TB receberam testes de sensibilidade aos antimicrobianos quanto à resistência à rifampicina, um poderoso medicamento para a TB que, juntamente com a isoniazida, forma o principal pilar do tratamento de primeira linha contra a TB. Também em 2018, estima-se que 1,45 milhões de pessoas - incluindo 250.000 pessoas seropositivas ou com sida - tenham morrido de TB, uma doença que pode ser prevenida e curada.¹⁰

Com o objetivo de alcançar o mais alto padrão de prestação de cuidados para o diagnóstico da TB, os programas nacionais de TB devem implementar ferramentas de diagnóstico de TB de acordo com as recomendações da OMS. No entanto, os grandes obstáculos permanecem no sentido de tornar este padrão de prestação de cuidados numa realidade para todas as pessoas com TB. Incluídos estão: os preços elevados de muitas ferramentas de diagnóstico de TB; a lenta aceitação, pelos países, das ferramentas de diagnóstico de TB recomendadas pela OMS; financiamento interno e de doadores insuficiente, de modo a introduzir, ampliar e implementar estas ferramentas de diagnóstico de TB de rotina; ineficiências do sistema de saúde; custos catastróficos, relacionados ao diagnóstico, para pessoas com TB. No caso da realização global do mais alto padrão de prestação de cuidados, estes obstáculos devem ser removidos quanto aos testes de diagnóstico da TB e ao cessar da respetiva lacuna.

Figura 1: O mais alto padrão de prestação de cuidados para o diagnóstico de TB

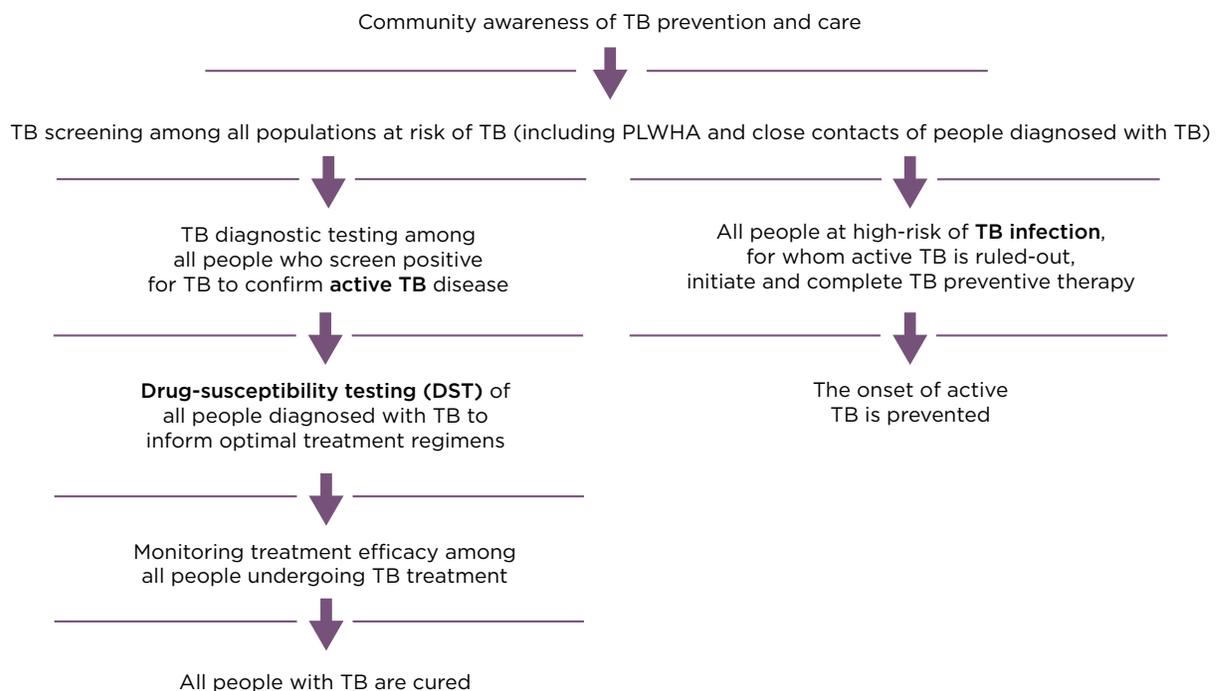
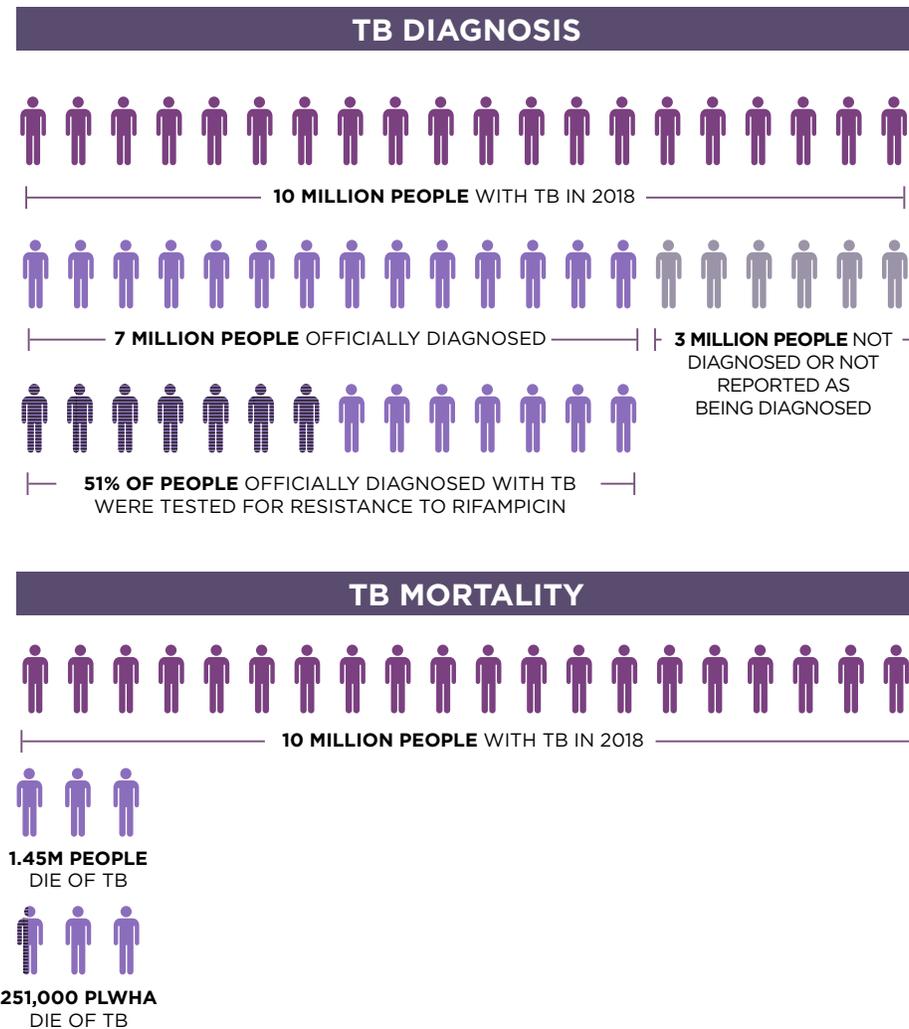


Figura 2: o estado global da TB em 2018⁹



TB ATIVA: TB que se reproduz ativamente no corpo, que causa danos aos tecidos que deixam as pessoas doentes e é capaz de ser transmitida de uma pessoa para a outra

TESTES DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS (TSA): testes utilizados de forma a determinar a resistência aos fármacos para a TB

INFEÇÃO POR TB: infecção causada pela Mycobacterium tuberculosis por vezes referida como TB latente (LTBI em inglês)

Escrevemos este guia para apoiar ativistas que defendem, a nível nacional e global, o acesso a testes de diagnóstico de TB ao mais alto padrão de prestação de cuidados para todas as pessoas em risco de contrair TB. Este guia pormenoriza as recomendações mais recentes da OMS que atualizam este padrão de prestação de cuidados, juntamente com a gama de ferramentas de diagnóstico de TB disponíveis e como devem estas ser utilizadas de forma ideal em programas nacionais, incluindo entre populações especiais como crianças, pessoas com TB extrapulmonar e pessoas seropositivas ou com sida. A organização do guia segue, na generalidade, o percurso do diagnóstico de TB. Inicia-se com uma revisão das ferramentas utilizadas para diagnosticar a TB ativa, que incluem (1) ferramentas de triagem para determinar quem testar quanto à TB, (2) ferramentas de diagnóstico para **confirmar microbiologicamente** a presença de TB, (3) testes de sensibilidade a antimicrobianos para identificar resistência aos fármacos para a TB e (4) ferramentas para monitorizar a eficácia do tratamento da TB. Em seguida, analisa as ferramentas para diagnosticar a infeção por TB, debate as considerações-chave de acesso na concretização do direito à ciência para o diagnóstico da TB e detalha as maneiras através das quais os ativistas podem tomar medidas para garantir que todas as pessoas em risco de contrair TB recebam testes de diagnóstico de TB de qualidade.

CONFIRMAÇÃO MICROBIOLÓGICA: detetar a presença física da bactéria da TB em determinada amostra.

TABELA DE CONTEÚDO

1. Diagnóstico da doença de TB ativa

- 1.1. Determinar quem testar: rastreio de contactos e triagem de grupos de alto risco
 1. Triagem de sintomas
 2. Radiografias de Tórax
- 1.2. Confirmação microbiológica e testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)
 1. Testes moleculares rápidos e resistência à rifampicina
 - a. Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra
 - b. Truenat MTB, MTB Plus, e MTB-RIF Dx
 2. Amplificação isotérmica mediada por loop (TB LAMP)
 3. Testes LAM à urina como suporte do diagnóstico rápido da TB entre seropositivos
 - a. Determinar o TB LAM Ag
 - b. SILVAMP TB LAM
 4. Testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)
 - a. Testes moleculares rápidos
 - b. Testes moleculares de alto rendimento
 - c. Ensaio de sondas em linha (LPAs)
 - d. Cultura líquida
- 1.3. Monitorização de Tratamento
 1. Cultura de expectoração e Baciloscopia

2. Diagnosticar a infeção por TB

- 2.1. Teste cutâneo da tuberculina (TCT)
- 2.2. Interferon-gamma release assay (IGRA)

3. Concretizar o direito à ciência para os testes diagnósticos da TB

- 3.1. Preço justo de acesso às ferramentas de diagnóstico de TB
- 3.2. Adoção e implementação nacional de ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade
- 3.3. Acesso a novas e melhoradas ferramentas de diagnóstico da TB

4. Adotar medidas: exigir responsabilização e ação

Tabelas:

Tabela 1: Ferramentas de triagem

Tabela 2: Comparação de ferramentas de diagnóstico assistidas por computador (CAD em inglês)

Tabela 3: Testes moleculares rápidos

Tabela 4: Testes de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP em inglês)

Tabela 5: Testes LAM

Tabela 6: Testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Tabela 7: Testes para monitorização de tratamento

Tabela 8: Testes para a Infeção de TB

Quadros:

Quadro 1: Padrões de referência para a medida da precisão do teste diagnóstico de TB

Quadro 2: Limitações das ferramentas de diagnóstico de TB existentes; características das novas ferramentas de que necessitamos

Quadro 3: Estabelecer a baciloscopia como teste de diagnóstico inicial da TB

Quadro 4: Diagnosticar a TB em populações especiais

Quadro 5: Sensibilidade e especificidade dos testes Xpert em pessoas com TB extrapulmonar e em crianças

Quadro 6: Next-Generation Sequencing – o futuro dos TSA?

Quadro 7: Testes de diagnóstico de TB no contexto da COVID-19

Quadro 8: Tempo para a campanha de 5\$

Figuras:

Figura 1: O mais alto padrão de prestação de cuidados para o diagnóstico da TB

Figura 2: O estado global da TB em 2018

Figura 3: Procura ativa de casos versus procura passiva

Figura 4: 10 anos de testes moleculares rápidos

Figura 5: Reação em cadeia da polimerase (PCR em inglês)

Figura 6: Fluxo de trabalho do GeneXpert versus Truenat

Figura 7: Detetar LAM na urina

Figura 8: Detetar resistência a fármacos usando ensaios de sondas em linha (LPAs)

Figura 9: Procedimento do teste cutâneo da tuberculina

1. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE TB ATIVA

As fases para o diagnóstico de TB ativa incluem, primeiramente, determinar quem testar e, em seguida, realizar testes de diagnóstico capazes de confirmar microbiologicamente a presença da bactéria da TB em amostras como **expetoração** pulmonar, amostras extrapulmonares de outras partes do corpo, urina ou fezes. A OMS recomenda que as pessoas com resultado positivo para sintomas de TB devam ser igualmente testadas para VIH. Devem também ser submetidas a uma radiografia de tórax como segundo teste de triagem e, aqueles cujo resultado seja anormal e sugestivo de TB, devem ser analisados através do teste diagnóstico de TB. A OMS recomenda a utilização de **testes moleculares rápidos** como teste inicial para o diagnóstico de TB e de resistência à rifampicina. Se uma amostra for positiva para resistência à rifampicina, os profissionais de saúde devem realizar testes abrangentes de sensibilidade aos fármacos para outros medicamentos de primeira e segunda linha para a TB, de modo a recomendar os regimes de tratamento ideais.

QUADRO 1: PADRÕES DE REFERÊNCIA PARA A MEDIDA DA PRECISÃO DO TESTE DE DIAGNÓSTICO DE TB

A cultura líquida é o teste mais **sensível** e **específico** para o diagnóstico de TB ativa - “o padrão de excelência” dos testes de diagnóstico de TB. Como tal, a cultura líquida é comumente utilizada como o **padrão de referência microbiológico** (MRS em inglês) para a maioria dos estudos de precisão de teste, estabelecendo a referência com a qual o desempenho de outros testes pode ser comparado. Contudo, nem a cultura líquida apresenta precisão perfeita, em alguns casos não é capaz de detetar a TB ativa, mesmo quando a bactéria da TB está presente. Este é, em especial, o caso de muitas crianças e pessoas seropositivas, que geralmente têm pequenas quantidades de bactérias da TB no corpo - **TB paucibacilar** -, ou TB espalhada por todo o corpo, chamada de **TB disseminada**. Como os padrões de referência microbiológica têm pior desempenho em crianças e pessoas seropositivas, um **padrão de referência composto** (CRS em inglês) - incluindo cultura líquida, avaliação clínica dos sintomas de TB e, em alguns casos, radiografias ao tórax - também pode ser usado para medir a precisão do teste nessas populações.

EXPETORAÇÃO: mistura de saliva e muco que é expelida dos pulmões

TESTES MOLECULARES RÁPIDOS: testes de diagnóstico que detetam rapidamente o ADN da bactéria da TB e/ou mutações no ADN da TB associadas à resistência a certos medicamentos

SENSIBILIDADE: uma especificação de teste que representa a proporção de pessoas com uma doença que um teste identifica corretamente como tendo a doença

ESPECIFICIDADE: uma especificação de teste que representa a proporção de pessoas sem uma doença que um teste identifica corretamente como não tendo a doença

PADRÃO DE REFERÊNCIA MICROBIOLÓGICO:

padrão de precisão estabelecido por um teste altamente sensível e específico, usado para confirmar microbiologicamente a presença de TB, com o qual a precisão de outros testes pode ser comparada

TB PAUCIBACILAR: TB ativa causada por pequenas quantidades de bactérias da TB; uma forma comum de TB entre pessoas seropositivas e crianças

TB DISSEMINADA: TB ativa que se espalha por todo o corpo e não apenas num local; uma forma comum de TB em pessoas seropositivas

PADRÃO DE REFERÊNCIA COMPOSTO:

padrão de precisão que inclui o padrão de referência microbiológica mais a avaliação clínica dos sintomas de TB e, em alguns casos, radiografias de tórax, que podem ser usadas quando a precisão do padrão de referência microbiológica for, por si só, provavelmente inadequada (por exemplo, entre pessoas seropositivas e crianças), e contra a qual a precisão de outros testes pode ser comparada

1.1 Quem deve ser testado: rastreio de contactos e triagem de grupos de alto risco

Tabela 1: Ferramentas de triagem

Ferramenta de Triagem	Sensibilidade*	Especificidade*	Custo (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS
Triagem de sintomas	77% (qualquer sintoma de TB)	68% (qualquer sintoma de TB)	N/A	N/A	Pessoas que apresentam resultados positivos para sintomas de TB devem ser testadas ao VIH e receber RX como um segundo teste de triagem test ¹¹
Radiografia de tórax (CRX em inglês)	90% (em seguimento da triagem positiva de sintomas)	56% (em seguimento da triagem positiva de sintomas)	1\$ (CXR digital) ¹²	Múltiplo	Pessoas com radiografia torácica anormal sugestiva de TB devem fazer um teste de diagnóstico de TB ¹³
CAD4TB	85-100%	23-69% ¹⁴	0.45\$ a 0.95\$ ¹⁵	Delft Imaging	A OMS deve rever o software de deteção auxiliado por computador (CAD) em meados e até ao fim de 2020
qXR	71%	80% ¹⁶	0.40\$ (preço baseado no menor volume) ¹⁷	Qure.ai	

* Padrão de referência microbiológica (MRS em inglês)

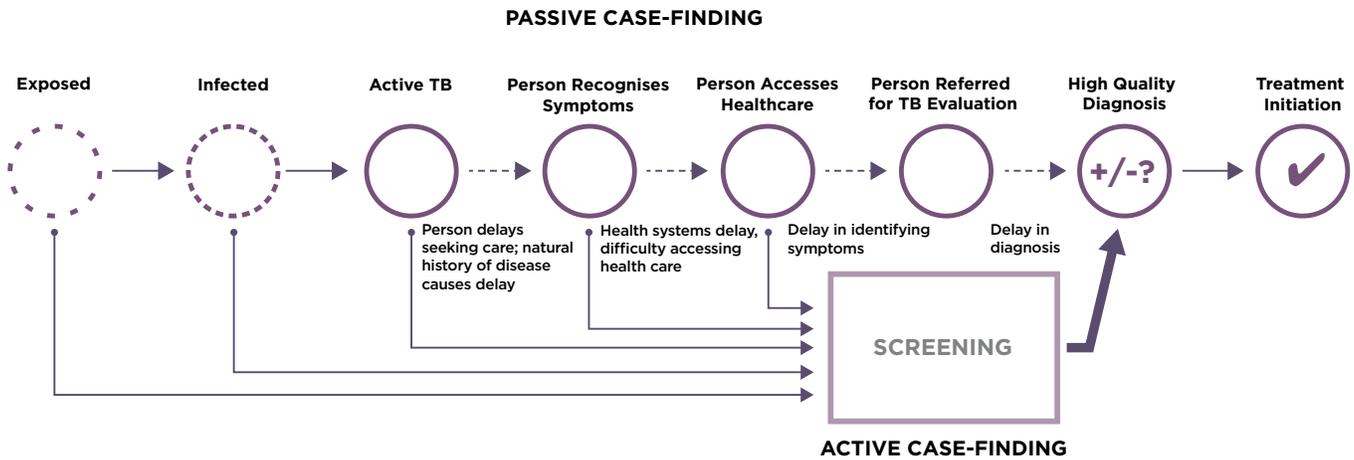
Não é necessário testar toda as pessoas para TB. A sua prevalência difere quanto à localização geográfica e grupo populacional. A OMS não recomenda a triagem “indiscriminada” de todas as pessoas para sinais e sintomas de TB. Como alternativa, a OMS recomenda o rastreio “sistemático” de pessoas em países com alta prevalência ou carga de TB e de populações específicas sob alto risco de TB, incluindo contactos domiciliares ou contatos próximos de pessoas com TB ativa; pessoas seropositivas; reclusos; pessoas em centros de detenção; e pessoas com pobre acesso a serviços de saúde, como aquelas que vivem em bairros urbanos e pessoas sem-abrigo.¹⁸ Os métodos de rastreio de TB recomendados pela OMS incluem rastreio de sintomas para procurar sintomas de TB e radiografias do tórax para identificar quaisquer anomalias pulmonares que possam sugerir TB. Em combinação, estes métodos de triagem demonstram alta sensibilidade para ajudar a descartar a TB, mas baixa especificidade, o que significa que são apropriados para identificar, com alto nível de sensibilidade, as pessoas que podem ter TB, mas não podem diferenciar de forma definitiva a TB de outras doenças ou condições. Portanto, as pessoas com teste positivo de TB precisam de mais testes de diagnóstico.

Determinar quem testar para a TB pode envolver a procura ativa de casos ou a localização passiva de casos. A localização ativa de casos rastreia sistematicamente pessoas que estão em áreas de alta prevalência ou que apresentam alto risco de TB. O objetivo é identificar as pessoas com TB no início da progressão da doença para que possam iniciar rapidamente o tratamento, reduzindo assim a transmissão da TB, bem como o sofrimento e a mortalidade. A procura ativa de casos inclui o **rastreio de contactos** domiciliares e outros contactos próximos de pessoas com diagnóstico de TB ativa. A localização passiva de casos analisa as pessoas para a TB

RASTREIO DE CONTACTOS: identificar os contatos domiciliares e os contatos próximos de pessoas com TB

como parte dos cuidados de saúde de rotina ou no caso de se apresentarem para tratamento com sintomas de TB. A deteção ativa de casos, para além da deteção passiva de casos, é preferível à deteção passiva por si só, devido aos múltiplos obstáculos que as pessoas com TB devem ultrapassar antes de terem acesso ao diagnóstico e aos cuidados de TB. Em muitos locais isto contribui para atrasos prolongados e maior progressão e transmissão da doença.¹⁹

Figura 3: Procura ativa de casos versus procura passiva



Adaptado da imagem da OMS - *Comparação de vias de triagem iniciadas pelo paciente e pelo prestador para o diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB)*²⁰

1.1.1 Triagem de sintomas

A triagem de sintomas envolve uma avaliação dos sintomas da pessoa seguida por avaliação clínica para determinar se estes podem ser indicativos de TB. Sintomas comuns de **TB pulmonar** incluem: tosse corrente (por duração indefinida), suores noturnos, perda de peso, febre e tosse com sangue (**hemoptise**).²¹ Sintomas comuns de **TB extrapulmonar** incluem suores noturnos, perda de peso e febre. Após a triagem de sintomas positiva, os profissionais de saúde podem recomendar uma radiografia de tórax e/ou teste de diagnóstico da TB.

1.1.2 Raios-X de tórax

Os **Raios-X de tórax** produzem uma imagem das estruturas internas dos pulmões que permitem aos profissionais identificar quaisquer anomalias que possam ser sugestivas de TB. Nestas imagens o ar nos pulmões aparece como um espaço preto e as anomalias - como lesões causadas por TB - aparecem como sombras cinzentas ou brancas. Como também podem ser indicativas de outras doenças (e.g., pneumonia), requerem-se mais testes. No que diz respeito a seropositivos, para os quais estas anomalias são menos comuns, os raios-X de tórax são menos sensíveis para detetar possível TB. A imagem de raios-X podem ser de filme ou digital, com preferência por esta última devido à menor quantidade de radiação necessária, melhor controle sobre o contraste da imagem, não requer o filme dispendioso e é compatível com o **CAD**. O CAD, que utiliza algoritmos de inteligência artificial (IA) e sistemas de aprendizagem profunda para auxiliar na identificação de anomalias em radiografias, é particularmente benéfico para uso em ambientes com poucos recursos, onde o acesso a técnicos de radiografia experientes pode ser limitado. No entanto, será necessária orientação técnica para uso destas ferramentas, principalmente quanto à definição da contagem limite na diferenciação entre imagens de raios-X de tórax normais e anormais. A OMS deverá rever as tecnologias CAD- incluindo software CAD4TB e qXR - em meados de 2020.

TB PULMONAR: TB nos pulmões

HEMOPTISE: tosse com sangue ou muco manchado de sangue provindo dos pulmões, que ocorre geralmente mais tarde na progressão da TB pulmonar

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: TB localizada fora dos pulmões, noutras partes do corpo

RAIO-X DE TÓRAX: técnica de imagem que projeta pequenas quantidades de radiação através do corpo para produzir uma imagem das suas estruturas internas

DETEÇÃO ASSISTIDA POR COMPUTADOR (CAD): software de computador baseado em inteligência artificial que auxilia os profissionais médicos a detetar anomalias pulmonares em radiografias de tórax e a interpretar os resultados

Tabela 2: Comparação de ferramentas de detecção assistida por computador²²

Ferramenta CAD	Empresa	Uso online & offline *	Uso em contexto de saúde primária	Tempo de processamento por imagem	Preço por imagem (USD)
CAD4TB	Delft Imaging	Sim	Sim	<20 segundos	0.45\$ a 0.95\$
DxTB	DeepTek	Sim	Sim	2 segundos	Preço baseado no volume
InferRead DR Chest	InferVision	Sim	Sim	<5 segundos	Preço flexível
JF CXR-1	JF Healthcare	Sim	Sim	5 segundos	Preço baseado no volume
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	Sim	Sim	20 segundos	Preço baseado no volume
qXR	Qure.ai	Sim	Sim	<1 minuto	0.40\$ (menor preço baseado no volume) ²³
XrayAME	EPCON	Sim	Sim	20 segundos	Preço flexível

*A utilização online requer ligação à internet. A utilização offline requer a compra de um sistema separado, que pode custar até 6000\$ e que contém o software IA e os dados de comparação para o raio-x de tórax.

1.2 Confirmação microbiológica de TB ativa

De forma a diagnosticar a TB ativa, os testes devem ser suficientemente sensíveis e específicos - com percentagens muito pequenas de **falsos-negativos** e **falsos-positivos** - e devem ser capazes de confirmar rapidamente a presença microbiológica da bactéria TB nas amostras. Existem vários métodos de confirmação microbiológica, que seguem a tipologia básica de “ver os bichos”, “cultivar os bichos” e “multiplicar os bichos”.

“Ver os bichos”: o método mais proeminente de diagnóstico e confirmação microbiológica da TB, ao longo da história, tem sido a baciloscopia, na qual os técnicos veem diretamente a bactéria da TB nas amostras através de um microscópio. A baciloscopia é uma tecnologia centenária que é insuficientemente sensível como um teste de diagnóstico de TB - detetando a TB em apenas 50% das amostras de expetoração com presença das respetivas bactérias.²⁶ Devido a essa baixa sensibilidade, a OMS não recomenda a baciloscopia como teste inicial de diagnóstico da TB.

“Cultivar os bichos”: a cultura líquida - outro método para confirmar a TB microbiologicamente - é o teste de TB mais sensível e específico e, como tal, é o “padrão de excelência” para o diagnóstico de TB. De modo a realizar o teste através da cultura líquida, os técnicos devem cultivar a bactéria da TB para a poderem detetar; os resultados de confirmação podem levar cerca de duas a seis semanas. Portanto, a cultura líquida não é apropriada como um teste inicial de diagnóstico de TB, já que enquanto uma pessoa espera pelos resultados a doença da TB continuará a progredir e poder-se-á espalhar em domicílios e comunidades.

“Multiplicar os bichos”: os testes moleculares rápidos, por outro lado, são altamente sensíveis e específicos para detetar e confirmar microbiologicamente a TB e são capazes de produzir resultados em menos de duas horas. Estes testes multiplicam rapidamente as sequências de ADN indicativas da bactéria da TB, amplificando-as para que possam ser detetadas nas amostras. Os testes moleculares rápidos são recomendados pela OMS como o teste diagnóstico inicial de TB para todas as pessoas que estão em análise.

FALSO NEGATIVO:

resultado de teste que indica incorretamente a ausência de uma doença ou condição, quando a doença ou condição está de facto presente

FALSO POSITIVO:

resultado de teste que indica incorretamente a presença de uma doença ou condição, quando a doença ou condição está de facto ausente

QUADRO 2: LIMITAÇÕES DAS FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO DE TB EXISTENTES; CARACTERÍSTICAS DAS NOVAS FERRAMENTAS QUE PRECISAMOS

Fechar a lacuna quanto ao diagnóstico da TB exigirá não apenas mais testes, mas também ferramentas melhores. Nenhum teste diagnóstico de TB disponível atualmente é perfeito e muitos apresentam limitações significativas, como: precisão insuficiente (sensibilidade e especificidade); tempo extenso na obtenção de resultados (exigindo múltiplas visitas às unidades de saúde, o que contribui para a **perda de acompanhamento** no início do tratamento); teste de amostra realizado fora do ponto de atendimento (exigindo sistemas de transporte de amostra); dependência excessiva de amostras de expectoração (que são difíceis de produzir para crianças e seropositivos e não são apropriadas para a TB extrapulmonar); uso de **instrumentos** caros com requisitos infraestruturais significativos (como eletricidade constante e ar condicionado); altos preços de testes e instrumentos (que limitam a capacidade dos países de ampliar e implementar estas ferramentas). Devemos, apesar de tudo, usar as ferramentas de que dispomos de maneira a maximizar a sua eficácia, enquanto reivindicamos maior acessibilidade e defendemos investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) necessários para produzir testes mais simples e precisos que podem ser realizados mais perto das unidades de cuidados.

A OMS, em colaboração com a Fundação para Novos Diagnósticos Inovadores (FIND em inglês), desenvolveu um conjunto de perfis de produtos alvo (TPPs em inglês) para orientar a P&D de novas ferramentas de diagnóstico de TB, que abordam muitas das limitações das ferramentas existentes. Os TPPs definem os tipos ideais de ferramentas que são necessárias de acordo com os diferentes **casos de utilização de diagnóstico da TB**, juntamente com as suas características ideais e preço-alvo por teste. Os TPPs da OMS para as novas ferramentas de diagnóstico incluem:

1. Um teste rápido baseado em **biomarcadores** e sem base na expectoração para detetar a TB (preço-alvo: <4\$)
2. **Triagem** com base na comunidade ou teste de referência para identificar pessoas presumivelmente infetadas com TB (preço-alvo: <1\$)
3. Teste rápido baseado em expectoração para detetar a TB ao nível do **centro de microscopia** do sistema de saúde (preço-alvo: <4\$)
4. **Teste de sensibilidade antimicrobiana Next-generation** em centros de microscopia (preço-alvo: <10\$) ²⁴
5. Teste para prever a progressão da infeção por TB para doença ativa (preço-alvo: <5\$) ²⁵

PERDA DE ACOMPANHAMENTO:
as pessoas com TB saem da fonte de cuidados

INSTRUMENTOS:
equipamentos ou máquinas especializadas que são usadas para realizar testes de diagnóstico complexos

CASOS DE UTILIZAÇÃO DE DIAGNÓSTICO DE TB: cenários específicos para os quais a intervenção diagnóstica da TB é necessária

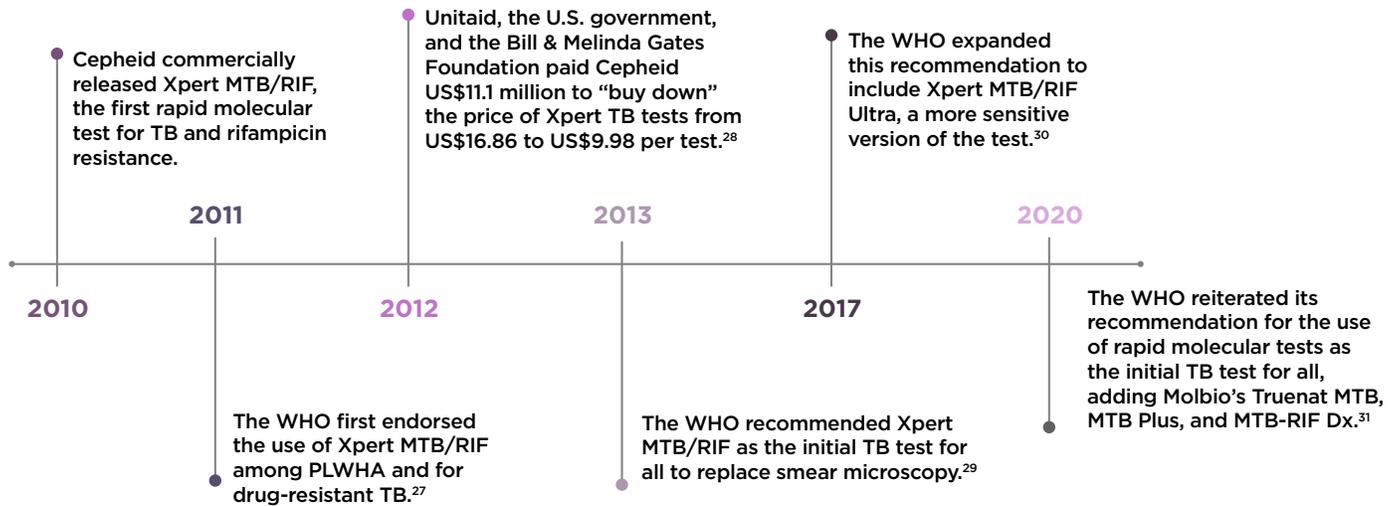
BIOMARCADOR:
indicador mensurável da presença ou gravidade de uma doença

TRIAGEM: priorização do atendimento com base na necessidade avaliada

CENTRO DE MICROSCOPIA:
instalação onde a baciloscopia é realizada, geralmente ao nível do subdistrito

TESTE DE SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA NEXT-GENERATION:
novas tecnologias para testes de sensibilidade a medicamentos, que incluem o sequenciamento do genoma completo e do genoma direcionado

Figura 4: 10 anos de testes moleculares rápidos



Para além dos testes para a TB, os testes moleculares rápidos comercializados pelas empresas Cepheid e Molbio também testam a **resistência** ao fármaco de primeira linha, a rifampicina. A resistência à rifampicina é indicativa de TB resistente à rifampicina (RRTB), mas também pode ser indicativa de TB multirresistente (MRTB) ou extensivamente resistente a medicamentos (XDRTB). Ao receber um resultado positivo para resistência à rifampicina, deve-se realizar um teste de sensibilidade aos fármacos para testar de forma abrangente a resistência a outros medicamentos para a TB. O tratamento da TB deve ser iniciado imediatamente com regimes selecionados de acordo com a prevalência local e as formas de TB resistente aos medicamentos (DRTB). Após receber os resultados confirmatórios do TSA, os regimes de tratamento podem ser ajustados e melhorados. Os tipos de TSA incluem testes moleculares rápidos e de alto rendimento e ensaios de sonda de linha (LPAs) (multiplicar os bichos), cultura líquida (cultivar os bichos) e o next-generation sequencing.

RESISTÊNCIA: mutações que ocorrem na bactéria da TB permitindo-lhe sobreviver à presença de um fármaco para TB

QUADRO 3: SUBSTITUIR A BACILOSCOPIA COMO O TESTE DE DIAGNÓSTICO DE TB INICIAL

Apesar da recomendação da OMS para o uso de testes moleculares rápidos como teste inicial de TB generalizado desde 2013, muitos países não os conseguiram ampliar na totalidade e, em alternativa, continuam a confiar na baciloscopia que é significativamente menos sensível e mais barata. De acordo com uma pesquisa em 16 países com alta carga de TB, os motivos para a lenta expansão do Xpert MTB/RIF como o teste de TB inicial generalizado incluem “altos custos”, “pobre sensibilização do pessoal clínico”, “serviço e provisão de manutenção insuficientes” e “recursos inadequados para a sustentabilidade e expansão”.³² De modo a atender adequadamente às necessidades de testes, os países com alta carga de TB teriam que adquirir seis vezes mais testes moleculares rápidos do que os que estão a adquirir atualmente, sem mencionar a necessidade de instrumentos de teste adicionais e expansão de planos de serviço e manutenção.³³ A ampliação total e a implementação destes testes é dispendiosa visto que o teste Xpert fica por 10\$* sob o acordo de “redução de preço” e o teste Truenat de 9\$ a 12\$. Os preços mais baixos, combinados com o aumento do financiamento interno e de doadores, serão necessários para facilitar a transição do país para o teste molecular rápido como o teste diagnóstico inicial de TB generalizado (ver *Quadro 8: Tempo para a campanha de 5\$* para obter mais informações sobre o preço justo dos testes Xpert).

*9,98\$ por teste Xpert de TB é o preço do setor público para 145 países em desenvolvimento e com alta carga³⁴

1.2.1 Testes moleculares rápidos para a TB e resistência à rifampicina

Tabela 3: Testes moleculares rápidos

Teste molecular rápido	Sensibilidade* (expetoração) ³⁵	Especificidade* (expetoração) ³⁶	Custo (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS ³⁷
Xpert MTB/RIF	MTB: 85% RIF: 96%	MTB: 98% RIF: 98%	10\$ ³⁸	Cepheid	Recomendam-se os testes Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra como testes iniciais de TB pulmonar e extrapulmonar e de resistência à rifampicina em adultos e crianças.
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB: 90% RIF: 94%	MTB: 96% RIF: 99%	10\$ ³⁹	Cepheid	
Truenat MTB**	MTB: 73%	MTB: 98%	9\$ ⁴⁰	Molbio	Recomendam-se os testes Truenat MTB, MTB Plus, e MTB-RIF Dx como testes iniciais de TB pulmonar e resistência à rifampicina em adultos e crianças.
Truenat MTB Plus**	MTB: 80%	MTB: 96%	12\$ ⁴¹	Molbio	
Truenat MTB-RIF Dx**	RIF: 84%	RIF: 97%	N/A (incluindo no preço dos chips de MTB)	Molbio	

*Estimativas de precisão para TB pulmonar usando o padrão de referência microbiológico (MRS); ver o Quadro 5 para estimativas de precisão Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra para TB extrapulmonar e crianças
 ** Sensibilidade e especificidade do Truenat tendo por base dados limitados incluindo resultados ao nível do centro de microscopia

Abreviaturas:
 MTB: Mycobacterium tuberculosis; RIF: rifampicina

A OMS recomenda testes moleculares rápidos como teste inicial de TB para todos os que estão a ser analisadas quanto à TB e resistência à rifampicina. Estes testes incluem o Xpert MTB/RIF e o Xpert MTB/RIF Ultra da Cepheid e o Truenat MTB, MTB Plus e MTB-RIF Dx.⁴² da Molbio. Os testes moleculares rápidos são **testes de ácido nucleico (NAT)** que usam a tecnologia de **reação em cadeia da polimerase (PCR)** para multiplicar e detetar **sequências de ADN** alvo indicativas de TB e resistência à rifampicina. Estes testes são executados adicionando uma parte da amostra a ser testada ao cartucho, ou chip de teste, e inserindo-o no instrumento PCR. Os testes moleculares rápidos são testes de diagnóstico altamente sensíveis que produzem resultados em menos de duas horas.

Os testes moleculares rápidos são projetados para uso em ambientes descentralizados, como laboratórios distritais para testes Xpert e centros de microscopia para testes Truenat. Idealmente, estes testes poderiam ser aplicados ainda mais perto do ponto de atendimento, mas exigem o uso de instrumentos dispendiosos que requerem, no mínimo, um espaço de teste adequado e acesso à eletricidade. De modo a testar amostras de centros de saúde comunitários e outros locais de atendimento, estes testes exigem a instalação de sistemas de transporte de amostras. Os sistemas de transporte são frequentemente ineficientes e podem atrasar os tempos de resposta dos resultados, às vezes até duas semanas.⁴⁴ Tais atrasos são inaceitáveis e contribuem para a perda de acompanhamento no início do tratamento. Se forem usados sistemas de transporte de amostras, estes devem fazer parte de redes de diagnóstico eficientes, que priorizem tempos de resposta rápidos quanto a resultados e ligação rápida ao tratamento de TB.⁴⁵

TESTES DE ÁCIDO

NUCLEÍCO (NAT): testes que multiplicam sequências de ADN específicas para as amplificar e detetar

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR):

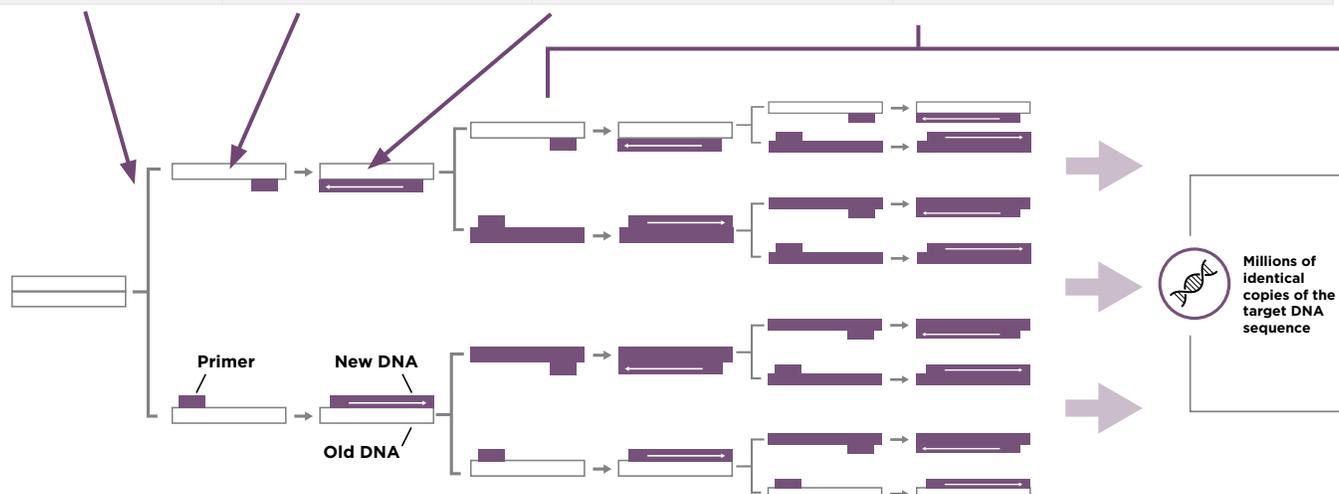
método usado para multiplicar de forma rápida e exponencial sequências de ADN específicas, o que rapidamente resulta em milhões de cópias

SEQUÊNCIAS DE ADN:

pedaços distintos de código genético que podem ser usados como um marcador para identificar moléculas ou características específicas

Figura 5: Reação em cadeia a polimerase (PCR)⁴³

Passo 1	Passo 2	Passo 3	Passo 4
O ADN de cadeia dupla separa-se em cadeias simples quando a temperatura é elevada a 95°C.	Os iniciadores ligam-se às sequências de ADN alvo da cadeia simples de ADN quando a temperatura é reduzida para 60°C.	As enzimas de polimerase do ADN completam a cadeia dupla da sequência de ADN alvo quando a temperatura é elevada a 72°C, resultando em duas cópias idênticas.	Este processo de mudança de temperatura é repetido cerca de 40 vezes, resultando em milhões de cópias idênticas da sequência de ADN alvo.



1.2.1.a Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra

Em 2020, a OMS recomendou o uso do Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra como teste de TB inicial e resistência à rifampicina para todos em análise para a TB pulmonar e extrapulmonar, fortalecendo e expandindo a sua recomendação anterior de 2013.⁵³ Em comparação com o Xpert MTB/RIF, o Xpert MTB/RIF Ultra é um teste mais sensível, mas menos específico, e tem o mesmo preço de 10\$. O aumento da sensibilidade do Xpert MTB/RIF Ultra é devido a **sondas** adicionais capazes de detetar concentrações muito pequenas ou “vestígios” de TB, o que o torna mais adequado para uso em crianças e seropositivos, que frequentemente apresentam formas paucibacilares ou disseminadas de TB. A especificidade mais baixa do Xpert MTB/RIF Ultra, ou a sua taxa mais alta de falsos-positivos, é particularmente proeminente entre pessoas que sofreram de TB no passado. Quando as sondas Xpert MTB/RIF Ultra detetam apenas “vestígios” de TB - não detetando concentrações mais substanciais de bactérias da TB - isto produz o que se chama de **“resultados vestigiais”**, que em muitos casos são resultados inconclusivos devido à sua alta taxa de falsa positividade.⁵⁴

SONDAS: fragmentos de ADN que se ligam a e sinalizam a presença de sequências de ADN alvo, permitindo sua deteção

RESULTADOS VESTIGIAIS: deteção única de vestígios de ADN de TB, sem deteção de quantidades mais substanciais de ADN de TB

Os testes Xpert são testes com base em cartuxos, totalmente automatizados que são executados usando o sistema GeneXpert. Os instrumentos GeneXpert estão disponíveis em configurações de 1, 2, 4, 16, 48 e 80 módulos, que refletem o número de testes que podem ser realizados ao mesmo tempo.⁵⁵ Estes instrumentos têm requisitos infraestruturais significativos, incluindo eletricidade contínua e temperaturas de ar condicionado de $\leq 30^{\circ}\text{C}$.⁵⁶ A Cepheid está também a comercializar o sistema GeneXpert Edge, um instrumento de 1 módulo alimentado por bateria portátil, mas que também requer temperaturas de ar condicionado de $\leq 30^{\circ}\text{C}$, limitando seu uso mais perto do ponto de atendimento. De modo a ultrapassar esta barreira para a realização de testes no ponto de atendimento, a Cepheid desenvolveu o Omni, um instrumento de 1 módulo alimentado por bateria que não requer temperaturas de ar condicionado, mas que ainda não foi amplamente implementado. Devido ao facto de os instrumentos GeneXpert hoje disponíveis estarem projetados para uso a nível de laboratório distrital, estes dependem fortemente de sistemas de transporte para amostras de centros de saúde a nível da comunidade e subdistrito, o que pode atrasar o tempo de resposta dos resultados - às vezes até duas semanas⁵⁷ - contribuindo para a perda de acompanhamento no início do tratamento.

QUADRO 4: DIAGNÓSTICO DE TB EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

As crianças que estão infetadas com TB têm muito mais probabilidade de progredir para a TB ativa do que os adultos e têm maior probabilidade de desenvolver formas extrapulmonares da doença. Devido à quantidade geralmente baixa de bactérias de TB em crianças, chamada de TB paucibacilar, a sensibilidade dos testes de diagnóstico de TB é normalmente menor em crianças do que em adultos. Portanto, há diversas situações em que a criança tem TB, mas mesmo os testes moleculares rápidos de alta sensibilidade não são capazes de a detetar. Nessas situações, o tratamento da TB pode ser iniciado com base no diagnóstico empírico, de acordo com o melhor julgamento dos médicos. A OMS recomenda o uso do teste molecular rápido Xpert MTB/RIF Ultra em crianças usando amostras de expetoração, **amostras gástricas**, **amostras nasofaríngeas** e amostras fecais, e recomenda a realização de dois testes em qualquer das amostras disponíveis.⁴⁶ Reconhecendo que as crianças muitas vezes têm dificuldade em produzir expetoração, e para evitar procedimentos invasivos necessários para obter outras amostras, podem ser usadas amostras fecais. A FIND e a KNCV Tuberculosis Foundation fornecem apoio no desenvolvimento de um kit simples de processamento fecal para uso com testes moleculares rápidos com o fim de melhorar a facilidade e a confiabilidade dos procedimentos de testes fecais.^{47,48}

Pessoas com TB extrapulmonar

As pessoas com TB extrapulmonar têm TB fora dos pulmões e noutras partes do corpo, como nos **linfonodos**, na **cavidade pleural** que circunda os pulmões, no cérebro e na medula espinal (chamada de meningite tuberculosa), nos ossos ou articulações e na **cavidade abdominal**. Como, nesses casos, a bactéria da TB não está localizada nos pulmões, as amostras de expetoração não podem ser usadas e devem ser obtidas outras amostras extrapulmonares para teste na área do corpo que pode estar infetada. A OMS recomenda o uso de testes moleculares rápidos Xpert MTB/RIF e Xpert MTB/RIF Ultra em amostras para a TB extrapulmonar, incluindo amostras de **líquido cefalorraquidiano**, **aspiração do linfonodo**, **biópsia do linfonodo**, **líquido pleural**, urina, **líquido sinovial**, **líquido peritoneal**, **líquido pericárdico** e sangue.⁴⁹

Pessoas seropositivas

Os seropositivos têm probabilidade acrescida, em comparação com as pessoas não seropositivas, quanto à progressão da infeção por TB para a doença de TB ativa. A TB é a causa de morte número um nos seropositivos de todo o mundo, causando cerca de 250.000 mortes anualmente.⁵⁰ Os seropositivos também têm maior probabilidade do que as pessoas não seropositivas de terem TB disseminada - TB espalhada pelo corpo - ou TB paucibacilar. Isto resulta em concentrações mais baixas de TB numa determinada amostra e menor sensibilidade dos testes de diagnóstico de TB em seropositivos. Muitos seropositivos com doença avançada de VIH, ou SIDA, têm frequentemente dificuldade em produzir expetoração, daí que os testes de que dela dependem não são ideais para esta população. Os testes de urina, como o teste LAM (ver Seção 1.2.3), que é mais sensível em pessoas com SIDA, podem ser usados para apoiar o diagnóstico rápido de TB entre seropositivos, em combinação com testes moleculares rápidos como o Xpert ou Truenat.⁵¹ Para seropositivos que se apresentem tardiamente nos cuidados de saúde, já tendo desenvolvido SIDA, o teste rápido de TB no local de atendimento, usando o teste LAM de urina, pode levar ao início rápido do tratamento da TB e pode salvar vidas.⁵²

ESPÉCIMENES

GÁSTRICOS: amostras recolhidas do conteúdo do estômago, que podem conter muco dos pulmões que foi ingerido

ESPÉCIMENES

NASOFARÍNGICAS: amostras de muco recolhidas das passagens nasais usando um cotonete

LINFONODOS: pequenas estruturas em forma de feijão localizadas em diferentes partes do corpo e conectadas pelo sistema linfático, que filtram substâncias nocivas e contêm glóbulos brancos que ajudam a combater infeções

CAVIDADE PLEURAL:

espaço entre as duas membranas que cercam os pulmões, que é preenchido com fluido

CAVIDADE

ABDOMINAL: grande espaço no tronco que contém diversos órgãos

LÍQUIDO CEFALORRA-

QUIDIANO: líquido claro encontrado no cérebro e na medula espinal

ASPIRAÇÃO DO

LINFONODO: amostra retirada dos nódulos linfáticos usando uma agulha fina

BIÓPSIA DE

LINFONODO: pedaço de um linfonodo que é removido cirurgicamente para teste

LÍQUIDO PLEURAL:

fluido que é encontrado entre as duas membranas que circundam os pulmões

LÍQUIDO SINOVIAL:

fluido que se encontra entre a cartilagem nas articulações

LÍQUIDO PERITONEAL:

fluido que lubrifica as paredes dos tecidos da cavidade abdominal e órgãos

LÍQUIDO

PERICÁRDICO: líquido que se encontra na membrana que envolve o coração

1.2.1.b Truenat MTB, MTB Plus e MTB-RIF Dx

Em 2020, a OMS também recomendou o Truenat MTB, MTB Plus e MTB-RIF Dx como teste inicial para a TB e resistência à rifampicina para todas as pessoas em análise para a TB pulmonar.⁵⁸ A aprovação da OMS para os testes Truenat introduziu uma competição extremamente necessária no mercado global de testes moleculares rápidos, que não existia desde o lançamento do Xpert MTB/RIF em 2010. Os testes Truenat são projetados para uso a nível do centro de microscopia do sistema de saúde, que está mais próximo do ponto de atendimento do que o nível de laboratório distrital, onde os instrumentos GeneXpert são por norma colocados. Este posicionamento pode diminuir a dependência de sistemas de transporte de amostra ineficientes, reduzindo assim os tempos de resposta dos resultados e perda de acompanhamento, melhorando o progresso de saúde de pessoas com TB.⁵⁹

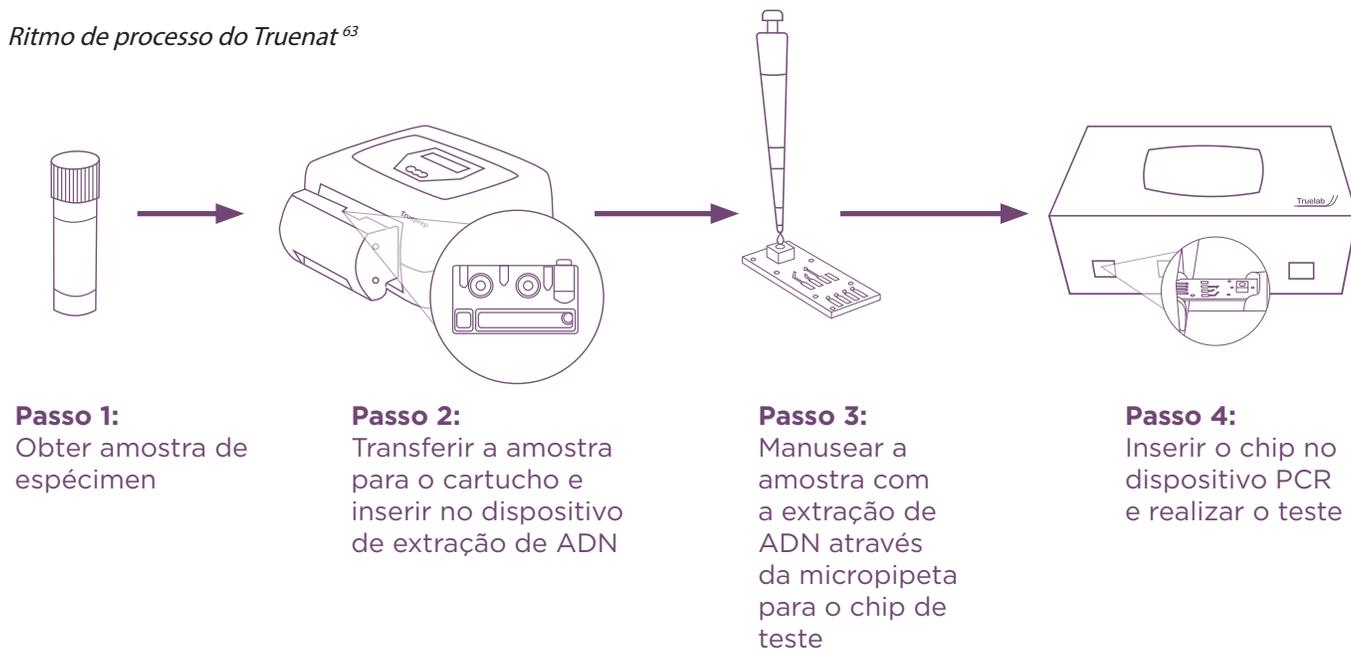
A OMS concluiu que a sensibilidade e especificidade dos testes Truenat são comparáveis aos testes Xpert - reconhecendo que, como o Truenat ainda é novo, surgirá uma imagem mais completa do desempenho do teste à medida que novos dados forem disponibilizados, incluindo a precisão para detetar TB em crianças e seropositivos, bem como em amostras extrapulmonares. Comparado ao Truenat MTB, o Truenat MTB Plus inclui sondas adicionais que aumentam a sensibilidade do teste, o que - dependendo de dados adicionais de desempenho - o torna num possível teste apropriado para uso em crianças e seropositivos com TB paucibacilar ou TB disseminada. Ao contrário dos testes Xpert, que testam simultaneamente para a TB e para a resistência à rifampicina, o Truenat usa chips de teste separados para a TB e resistência à rifampicina, que são testadas sequencialmente, exigindo que um técnico manuseie a amostra através da micropipeta para os chips de teste. Tendo resultados positivos para a TB, pode ser adicionada a mesma amostra ao chip MTB-RIF Dx para testar a resistência à rifampicina.

Os testes Truenat são semiautomáticos e são realizados usando o dispositivo de preparação de amostras Trueprep, que extrai o ADN, e o dispositivo Truelab PCR que produz o resultado. Ao contrário dos testes Xpert, que são totalmente automatizados, os testes Truenat requerem várias etapas manuais efetuadas por técnicos experientes, incluindo o manuseio da amostra do dispositivo Trueprep, através da micropipeta, para um chip de teste Truenat antes de o inserir no dispositivo Truelab. Os instrumentos Trueprep e Truelab são alimentados por bateria, funcionam durante um dia inteiro de 8 horas, com uma única carga de bateria e podem ser operados sem ar condicionado a temperaturas de $\leq 40^{\circ}\text{C}$,⁶⁰ permitindo o seu posicionamento em centros de microscopia. Os instrumentos Truelab estão disponíveis em opções de 1, 2 e 4 módulos.⁶¹

Figura 6: Ritmo de processo do GeneXpert versus Truenat

Ritmo de processo do GeneXpert⁶²





CAIXA 5: SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS TESTES XPERT EM PESSOAS COM TB EXTRAPULMONAR E CRIANÇAS

O Xpert MTB/RIF e o Xpert MTB/RIF Ultra têm sensibilidade e especificidade variadas nos testes de TB extrapulmonar em adultos. Em amostras de líquido cefalorraquidiano, aspiração de linfonodo, biópsia de linfonodo, líquido pleural, urina, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico e sangue, a sensibilidade Xpert MTB RIF varia de 50% para líquido pleural a 97% para líquido sinovial, e a sua especificidade varia de 79% para a biópsia de linfonodo a 99% para o líquido pleural. Em amostras de líquido cefalorraquidiano, aspiração de linfonodo, biópsia de linfonodo, líquido pleural, urina e líquido sinovial, a sensibilidade do Xpert MTB / RIF Ultra varia de 71% para o líquido pleural a 100% para a urina, e a sua especificidade também varia de 71% para o líquido pleural a 100% para a urina. Para a deteção de resistência à rifampicina em adultos, usando amostras extrapulmonares, a OMS concluiu que o Xpert MTB/RIF é 96% sensível e 99% específico e o Xpert MTB/RIF Ultra é 97% sensível e 99% específico.

Para uso entre crianças, que comumente têm TB paucibacilar de difícil diagnóstico, o Xpert MTB/RIF e o Xpert MTB/RIF Ultra são menos sensíveis à expetoração e a outras amostras, incluindo amostras gástricas, amostras nasofaríngeas e amostras fecais. A sensibilidade do Xpert MTB/RIF varia de 46% para amostras nasofaríngeas a 73% para amostras gástricas, com especificidade variando de 98% a 100% para todos os tipos de amostras. A sensibilidade do Xpert MTB/RIF Ultra varia de 46% para amostras nasofaríngeas a 73% para expetoração, com especificidade variando de 97% a 98% para todos os tipos de amostras. A OMS também verificou o benefício adicional de realizar dois testes Xpert para ajudar a diagnosticar a TB em crianças, usando qualquer par de amostras disponível, incluindo fezes. Para a deteção de resistência à rifampicina em crianças através de expetoração, a OMS concluiu que o Xpert MTB/RIF é 90% sensível e 98% específico.⁶⁴

1.2.2 Amplificação isotérmica mediada por loop (TB LAMP)

Tabela 4: Testes de amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP)

Teste LAMP	Sensibilidade* (expetoração)	Especificidade* (expetoração) ⁶⁵	Custo (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS ⁶⁶
TB LAMP	78%	98%	≥6\$ ⁶⁷	Eiken Chemical	O TB LAMP pode ser usado como teste substituto da baciloscopia. Testes moleculares rápidos são os testes de TB iniciais de eleição.

* Padrão de referência microbiológico (MRS)

Em 2016, a OMS recomendou igualmente a amplificação isotérmica mediada por loop, ou TB LAMP, como teste de substituição da baciloscopia. O TB LAMP é um teste molecular baseado em tubos de ensaio apropriados para uso ao nível do centro de microscopia do sistema de saúde. O TB LAMP também opera quanto a sequências de ADN indicativas de TB e emprega uma técnica de amplificação de ácido nucleico baseada em loop de modo a multiplicar essas sequências, a fim de as detetar e produzir um resultado. O TB LAMP é menos dispendioso - apenas 6\$ por teste⁶⁸ - do que os testes moleculares rápidos e leva apenas 40 minutos na produção de um resultado, mas apresenta também menor sensibilidade para deteção de TB: 78%. O TB LAMP não pode testar a resistência à rifampicina e, portanto, a OMS recomenda apenas o seu uso como teste de substituição da baciloscopia em áreas de baixa prevalência de TB resistente aos fármacos.⁶⁹ No entanto, à luz da recomendação da OMS para o uso de testes moleculares rápidos como teste inicial para a TB e resistência à rifampicina para todas as pessoas em análise para a TB, a adoção nacional do teste TB Lamp permaneceu limitada.

1.2.3 Testes LAM à urina de forma a apoiar um diagnóstico de TB rápido em seropositivos

Tabela 5: testes LAM

Teste LAM	Sensibilidade* ⁷⁰ (urina)	Especificidade* ⁷¹ (urina)	Preço (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS
Determine TB LAM Ag	56% 0-100 células CD4/mm ³ 25.3% 101-200 CD4/mm ³	93.6% 0-100 células CD4/mm ³ 96.7% 101-200 células CD4/mm ³	3.50\$	Abbott (antes Alere)	Para uso em seropositivos com (1) sinais e sintomas de TB, (2) doença grave ou (3) SIDA (2), com menos de 200 células CD4/mm ³ para internados, e menos de 100 células CD4/mm ³ para ambulatoriais ⁷²
SILVAMP TB LAM	87.1% 0-100 células CD4/mm ³ 62.7% 101-200 células CD4/mm ³	80.5% 0-100 células CD4/mm ³ 95% 101-200 células CD4/mm ³	Ainda não está disponível	Fujifilm	É expetado que a OMS reveja o SILVAMP TB LAM em 2021

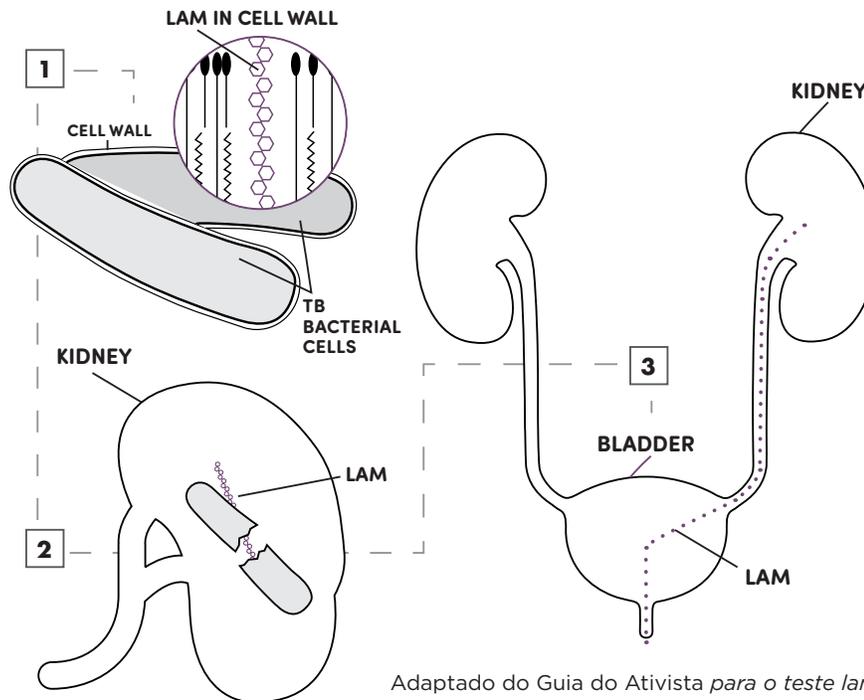
* Padrão de referência microbiológico (MRS)

O teste lipoarabinomano (LAM) à urina é um teste rápido no ponto de atendimento para uso em seropositivos. O LAM de urina é o único teste de TB realizado no ponto de atendimento e sem necessidade de instrumentos e é o único teste de TB que demonstrou reduzir mortes.⁷³ Para seropositivos que se apresentam quando ao tratamento de SIDA, o teste rápido de TB e o início imediato do tratamento pode ser uma questão de vida ou morte. O teste LAM usa urina como amostra, que pode ser facilmente obtida por seropositivos com doença avançada por VIH ou SIDA, que comumente têm dificuldade na produção expetoração. Os testes de urina LAM detetam o biomarcador LAM da TB, um componente

LIPOARABINOMANO (LAM): componente da parede celular externa da bactéria da TB, um biomarcador indicativo da sua presença

da parede celular externa da bactéria da TB. Muitos seropositivos têm TB disseminada ou TB espalhada pelo corpo. Quando a bactéria da TB expele o LAM nos rins, estes eliminam-no para a urina, sendo possível assim ser detetado (ver *Figura 7: Detecção de LAM na urina*).⁷⁴

Figura 7: Detetar LAM na urina



Adaptado do Guia do Ativista para o teste lam da TAG⁷⁵

1.2.3.a Determine TB LAM Ag

O teste Determine TB LAM Ag da Abbott é um **teste de fluxo lateral** simples, baseado em papel - semelhante a um teste de gravidez - que pode detetar a presença de LAM na urina em apenas 25 minutos. Uma pequena quantidade de urina é aplicada à tira de teste e os resultados podem ser determinados com base no gradiente da linha que aparece na tira - uma linha mais escura indica um resultado positivo. O teste LAM da Abbott é pouco dispendioso, custando apenas 3,50\$ por teste,⁷⁶ e tem-se mostrado eficaz quanto ao custo para os sistemas de saúde.⁷⁷ Este teste é mais sensível em seropositivos com SIDA e a sensibilidade do teste aumenta à medida que a contagem de células CD4 diminui. Entre seropositivos com sinais e sintomas de TB, independentemente da contagem de células CD4, o teste tem cerca de 52% de sensibilidade em ambientes hospitalares, e entre seropositivos com SIDA (contagem de CD4 ≤ 200 células/mm³), o teste apresenta cerca de 64% de sensibilidade em ambientes hospitalares.⁷⁸

Em 2015, a OMS recomendou o teste Abbott LAM como forma de “auxílio no diagnóstico” de TB numa população limitada de seropositivos com doença avançada ou SIDA.⁷⁹ Em 2019, a OMS expandiu esta recomendação para incluir seropositivos com (1) sinais e sintomas de TB, (2) doença grave ou (3) SIDA, com menos de 200 células CD4/mm³ em internados e menos de 100 células CD4/mm³ em ambulatoriais. As recomendações de 2019 aplicam-se explicitamente a adultos, adolescentes e crianças que vivem com VIH/SIDA. Em combinação com os testes LAM, a OMS recomenda o teste molecular rápido Xpert MTB/RIF Ultra ou o Truenat MTB Plus para confirmar o diagnóstico de TB e aumentar o **rendimento diagnóstico** dos testes,^{80,81} e

TESTE DE FLUXO

LATERAL: teste simples baseado em papel que deteta a presença de uma substância alvo numa amostra líquida, sem a necessidade de equipamento especializado ou dispendioso

RENDIMENTO DIAGNÓSTICO:

probabilidade de um teste ou combinação de testes para fornecer as informações

para testar a resistência à rifampicina. Após resultados positivos para LAM, a OMS recomenda o início imediato do tratamento enquanto se aguarda pelos resultados do teste molecular rápido.⁸²

O teste LAM da Abbott está disponível comercialmente desde 2013 e é recomendado pela OMS desde 2015, contudo a adoção deste teste permaneceu limitada. Os países com alta carga de TB e VIH referem limitações orçamentais como o principal obstáculos na adoção e implementação do teste LAM, juntamente com a “falta de dados específicos do país e de testes-piloto, obstáculos administrativos tais como a aprovação de agências reguladoras, falta de coordenação entre programas nacionais de TB e de VIH e pequena população reconhecida de pacientes.”⁸³ “Cinco anos após a OMS recomendar o uso do teste LAM, foram menos de 10 países que transformaram a política em prática lançando o LAM como parte dos seus programas nacionais. As pessoas com VIH/SIDA têm o direito de ter acesso a este teste salva-vidas. O facto de os testes LAM ainda não estarem disponíveis é uma violação dos seus direitos e uma oportunidade perdida de salvar vidas.”⁸⁴

1.2.3.b SILVAMP TB LAM

A Fujifilm, com o apoio da FIND, desenvolveu o SILVAMP TB LAM, um novo teste LAM que demonstrou ser 30% mais sensível do que o teste Abbott LAM.⁸⁵ Este aumento de sensibilidade resulta da utilização de uma tecnologia que liga partículas de prata aos **anticorpos** que se ligam aos **antigénios** LAM de modo a amplificá-los. O SILVAMP TB LAM é construído com materiais mais caros e é, adicionalmente, um pouco mais complicado; requer um período de incubação de 40 minutos e uma etapa intermediária para produzir um resultado. O teste Fujifilm LAM ainda não está disponível comercialmente e deverá ser revisto pela OMS em 2021. É essencial que o SILVAMP TB LAM da Fujifilm entre no mercado a preço comparável com o Determine TB LAM Ag da Abbott, a fim de permitir uma rápida adoção e implementação no país deste novo teste. Embora seja tentador esperar que a Fujifilm e outros forneçam testes LAM mais sensíveis, é imperativo que o teste LAM atualmente disponível seja ampliado e implementado para melhorar o diagnóstico de TB e prevenir sofrimento evitável e mortes por TB entre seropositivos.

Para obter mais informações sobre o teste LAM, incluindo os seus benefícios, a sua disponibilidade em países com alta carga de TB e VIH e como agir para melhorar a adoção pelo país, consulte o [Guia do Ativista para o Teste LAM da TAG](#) e o [Painel de Disponibilidade do teste LAM](#).^{86,87}

ANTICORPOS: proteínas do sangue que são usadas pelo sistema imunológico para neutralizar patógenos, como bactérias

ANTIGÉNIOS: moléculas ou componentes de um patógeno, como uma bactéria, que induzem uma resposta imunológica

1.2.4 Teste de sensibilidade aos fármacos

Tabela 6: Testes de sensibilidade aos antimicrobianos

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos	Sensibilidade* (expetoração)	Especificidade* (expetoração)	Preço (USD) ⁸⁸	Fabricante	Recomendação da OMS
GenoType MTBDRplus Versão 2.0	RIF: 98.2% INH: 95.4%	RIF: 97.8% INH: 98.8%	7.50\$	Hain	A OMS recomenda os ensaios de sonda de linha GenoType MTBDRplus Versão 2.0, GenoType MTBDRsl Versão 2.0 e Genoscholar NTM + MDRTB II como testes iniciais de sensibilidade aos fármacos, em vez de cultura líquida ^{89,90}
GenoType MTBDRsl Versão 2.0	FLQs: 100% AMK: 93.8% CAP: 86.2%	FLQs: 98.9% AMK: 98.5% CAP: 95.9% ⁹¹	7.50\$	Hain	
Genoscholar NTM+MDRTB II	RIF: 96.5% INH: 94.9%	RIF: 97.5% INH: 97.6%	16\$	Nipro	
BACTEC MGIT 960 system	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	BDQ: 100% DLM: 100% PMD: 100% LZD: 100% CFZ: 100%	Varia	BD	A cultura líquida com a utilização o sistema BACTEC MGIT 960 é o método de eleição para os TSA fenotípicos ⁹²
Xpert MTB/XDR	INH: 83.3% MXF: 87.6–96.2% AMK: 70.7%	INH: 99.2% MXF: 94.3% AMK: 99.6% ⁹³	Ainda não está disponível	Cepheid	A OMS deve rever o Xpert MTB/XDR, o RealTime MTB RIF/INH, o BD MAX MDR-TB (RIF/INH), o cobas MTB-RIF/INH, o FluoroType MTBDR Versão 2.0 e Genoscholar PZA TB II no final de 2020
RealTime MTB RIF/INH Resistance	RIF: 94.8% INH: 88.3%	RIF: 100% INH: 94.3% ⁹⁴	Ainda não está disponível	Abbott	
BD MAX MDR-TB (RIF/INH)	RIF: 90% INH: 82%	RIF: 95% INH: 100% ⁹⁵	Ainda não está disponível	BD	
cobas MTB-RIF/INH	RIF: 97.2% INH: 96.9%	RIF: 98.6% INH: 99.4% ⁹⁶	Ainda não está disponível	Roche	
FluoroType MTBDR Versão 2.0	RIF: 98.9% INH: 91.7%	RIF: 100% INH: 100% ⁹⁷	Ainda não está disponível	Hain	
Genoscholar PZA TB II	PZA: 98.9%	PZA: 91.8% ⁹⁸	Ainda não está disponível	Nipro	

* Padrão de referência microbiológico (MRS)

Abreviaturas:

AMK: amicacina	BDQ: bedaquilina
CAP: capreomicina	CFZ: clofazimina
DLM: delamanid	FLQs: fluoroquinolonas
INH: isoniazida	LZD: linezolida
MXF: moxifloxacina	PMD: pretomanida
PZA: pirazinamida	RIF: rifampicina

Após vários anos de tratamento da TB utilizando os mesmos fármacos, surgiram estirpes da bactéria da TB que são resistentes a um ou mais fármacos. A TB resistente (DRTB) assume uma variedade de perfis, incluindo TB resistente a rifampicina (RRTB), TB resistente a isoniazida (HRTB), TB multirresistente (MDRTB) e a TB extensivamente resistente a medicamentos (XDRTB). A MDRTB exibe resistência a ambos os **fármacos de primeira linha**, rifampicina e isoniazida - os medicamentos mais poderosos para a TB - e pode incluir resistência às fluoroquinolonas de **segunda linha**, moxifloxacina ou levofloxacina. A XDRTB exibe resistência à rifampicina e isoniazida, às fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha, como a amicacina. Os regimes de tratamento da DRTB que se recomendam atualmente, incluindo no caso da XDRTB, são totalmente orais, e a OMS recomenda que os países eliminem o uso de injetáveis de segunda linha devido aos seus efeitos secundários adversos, que podem incluir perda auditiva.⁹⁹

Ver o *Guia do Ativista para o Tratamento da TB Resistente da TAG* para obter informação sobre os regimes de tratamento recomendados pela OMS.¹⁰⁰

Logo que se detete resistência à rifampicina após o teste molecular rápido com testes Xpert ou Truenat, deve ser iniciado um teste abrangente de sensibilidade aos fármacos (TSA) para testar a sua resistência. O TSA inclui testes moleculares e ensaios de sonda em linha (LPAs) que têm como alvo as sequências de ADN na bactéria da TB e que estão associadas à resistência a certos medicamentos. Também inclui cultura líquida que deve ser usada para os novos fármacos da TB, como a bedaquilina, o delamanid e o pretomanid, e também medicamentos reaproveitados para a TB, como a linezolida e a clofazimina, que são recomendados pela OMS para o tratamento de MRTB e XDRTB. Visto que estes fármacos para a TB são novos ou reaproveitados para o seu tratamento, as sequências de ADN alvo específicas, associadas à resistência ainda não foram identificadas. É necessário então um TSA **fenotípico** - ao invés de **genotípico**.

1.2.4.a Testes moleculares rápidos

A Cepheid está a desenvolver um cartucho Xpert MTB/XDR para utilização no sistema GeneXpert. O Xpert MTB/XDR foi desenvolvido para ser um teste de acompanhamento do Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra e para testar a resistência à isoniazida, moxifloxacina, ofloxacina, canamicina e amicacina. Devido às mudanças nos regimes de tratamento recomendados pela OMS, no entanto, a ofloxacina e a canamicina já não estão incluídas em nenhum regime de tratamento de TB, daí que o TSA para esses medicamentos não é agora necessário. O uso do Xpert MTB/XDR exigirá uma atualização para uma nova versão do módulo GeneXpert que usa um sistema de 10 cores para detetar sequências de ADN alvo; O Xpert MTB/XDR já não será compatível com os módulos de 6 cores mais antigos. A OMS deverá rever o Xpert MTB/XDR no final de 2020.

FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA PARA

A TB: medicamentos usados para tratar a TB sensível aos antimicrobianos (i.e., rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida)

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA PARA

A TB: medicamentos usados para tratar a TB resistente aos fármacos de primeira linha

FENOTÍPICO: crescimento observável de bactérias da TB

GENOTÍPICO: deteção de sequências de ADN alvo que indicam a presença de TB ou TB resistente aos fármacos

1.2.4.b Testes moleculares de alto rendimento

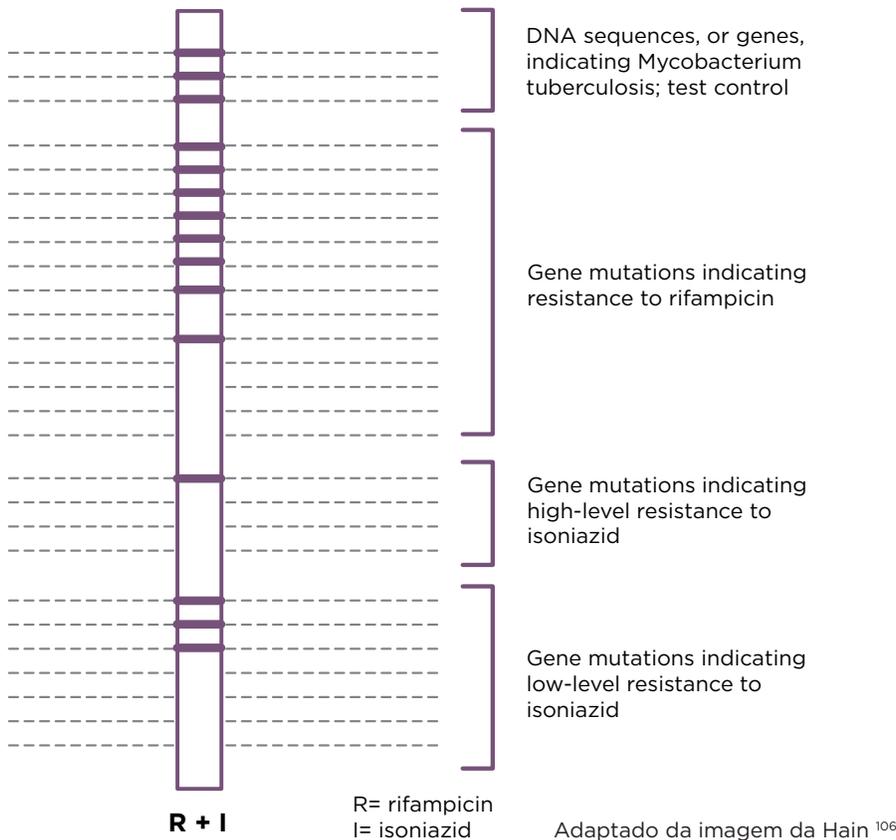
Os testes moleculares de alto rendimento são testes moleculares automatizados e altamente sensíveis e específicos que usam a mesma tecnologia de reação em cadeia da polimerase (RCP) que os testes moleculares rápidos Xpert e Truenat. Contudo, os testes moleculares de alto rendimento são executados em instrumentos capazes de realizar um número muito maior de testes de cada vez e são projetados para serem posicionados em laboratórios centrais. Os testes moleculares de alto rendimento atualmente disponíveis para resistência à rifampicina e isoniazida incluem o RealTime MTB RIF/INH da Abbott e o cobas MTB-RIF/INH da Roche, que são executados em instrumentos capazes de realizar 96 testes de cada vez; o FluoroType MTBDR Versão 2.0 da Hain, que é executado num instrumento capaz de realizar até 95 testes de cada vez;¹⁰¹ e o BD MAX MDR-TB (RIF/INH) da BD, que é executado através de um instrumento capaz de realizar 24 testes de cada vez – todos produzem resultados num espaço de várias horas. Enquanto estes testes se encontram no caminho para a avaliação da OMS, o RealTime MTB RIF/INH da Abbott e o BD MAX MDR-TB (RIF/INH) da BD já foram revistos e aprovados pelo Painel de Revisão de Especialistas para Diagnósticos (ERPD em inglês), um mecanismo provisório de aprovação do Fundo Global de Luta contra a SIDA, Tuberculose e Malária.¹⁰² Para além dos testes de sensibilidade aos fármacos, os mesmos fabricantes também comercializam testes moleculares de alto rendimento para a deteção de TB. A precisão, velocidade e capacidade de testar um grande número de amostras ao mesmo tempo são vantagens claras dos testes moleculares de alto rendimento. No entanto, o seu posicionamento central torna-os indisponíveis tendo em conta os locais onde a maioria das pessoas se apresenta para receber cuidados de TB. Além disso, os custos para estes testes, bem como quaisquer planos de preços subsidiados, ainda não foram divulgados.¹⁰³

1.2.4.c Ensaios de sonda em linha

Em 2016, a OMS recomendou o uso dos ensaios de sonda em linha (LPAs) como o TSA inicial para os fármacos de TB de primeira e segunda linha – como alternativa à cultura líquida – já que estes são altamente precisos e produzem resultados rapidamente no espaço de um dia - em comparação com o TSA baseado em cultura, que leva de duas a seis semanas. Os LPAs detetam sequências de ADN alvo que estão associadas à resistência a fármacos de TB de primeira linha e a alguns de segunda linha. Os LPAs recomendados pela OMS incluem o GenoType MTBDRplus Versão 2.0 da Hain e o Genoscholar NTM + MDRTB II da Nipro que testam a resistência aos fármacos de primeira linha como a rifampicina e isoniazida,¹⁰⁴ e o GenoType MTBDRsl Versão 2.0 da Hain, que testa a resistência às fluoroquinolonas e aos agentes injetáveis de segunda linha, como a ampicacina.¹⁰⁵

Figura 8: Detecção de resistência a fármacos utilizando ensaios de sonda em linha (LPAs)

Um exemplo da tira LPA GenoType MTBDRplus Versão 2.0 da Hain, que indica um resultado positivo para resistência à rifampicina e isoniazida



Os LPAs são testes de formato aberto com base em laboratório que requerem uma série de etapas manuais a serem realizadas por um técnico laboratorial. Os LPAs usam tecnologia PCR para multiplicar as sequências de ADN alvo em tubos de ensaio e amplificá-las para que possam ser detetadas. Após o ADN ter passado por um número suficiente de ciclos de amplificação, é colocada uma tira de LPA na solução cheia de ADN amplificado. A tira LPA tem várias sondas para sequências de ADN alvo específicas em diferentes locais ao longo da tira. Se as sequências de ADN alvo estiverem presentes na solução, estas ligam-se às sondas e formam bandas coloridas na tira, indicando um resultado positivo para resistência a fármacos específicos para TB. A sensibilidade do LPA é limitada a um conjunto de sequências de ADN alvo proeminentes, associadas à resistência a certos medicamentos para a TB, portanto, os LPAs não detetam todas as mutações de ADN que podem contribuir para a resistência.¹⁰⁷

1.2.4.d Cultura líquida

A cultura líquida - o “padrão de excelência” do diagnóstico de TB - é uma ferramenta de diagnóstico essencial para os laboratórios nacionais. A cultura líquida é uma forma de TSA fenotípica (cultivar os bichos) - em oposição ao TSA genotípico (multiplicar os bichos). O TSA com base em cultura requer o crescimento físico da bactéria de TB na presença de uma substância medicamentosa pura. Se a bactéria da TB crescer na presença do medicamento, isto indica um resultado positivo para a resistência a esse medicamento. Se a bactéria da TB não crescer, isto indica a suscetibilidade da TB a esse medicamento. A cultura sólida - um método de crescimento da bactéria da TB a partir de uma amostra numa substância sólida semelhante à gelatina - é menos dispendiosa do que a cultura líquida, mas leva mais tempo na obtenção de resultados: quatro a oito semanas. Por outro lado, a cultura líquida produz normalmente resultados de TSA em cerca de duas a seis semanas.

Embora os testes rápidos, como testes moleculares e LPAs sejam recomendados pela OMS como testes iniciais para a suscetibilidade à TB, no caso de medicamentos de primeira linha e alguns de segunda linha, a cultura líquida é recomendada como o TSA inicial para novos fármacos de TB, como a bedaquilina, o delamanid, e a pretomanida, assim como fármacos reaproveitados, como a linezolida e clofazimina. Isto ocorre porque as sequências de ADN alvo específicas associadas à resistência a fármacos a estes novos e reaproveitados fármacos, ainda não foram identificadas e disponibilizadas como alvos para testes rápidos moleculares ou LPAs. Para o TSA com base em cultura, a OMS recomenda a cultura líquida usando o sistema BACTEC MGIT 960 da BD como método preferencial.¹⁰⁸ O sistema BACTEC MGIT 960 pode conter até 320 tubos de cultura líquida de cada vez e é capaz de identificar automaticamente quais tubos são positivos e quais são negativos quanto ao crescimento de bactérias da TB. Devem ser adquiridas substância medicamentosas puras de modo a realizar o TSA com base em cultura líquida para estes novos e reaproveitados fármacos.

QUADRO 6: NEXT-GENERATION SEQUENCING - O FUTURO DOS TSA?

O objetivo do teste de sensibilidade aos antimicrobianos é identificar o regime de tratamento de TB que melhor corresponde ao perfil de sensibilidade de uma determinada estirpe de bactéria da TB. Os métodos de TSA atualmente disponíveis podem ser combinados para atingir esse objetivo, mas mesmo em circunstâncias ideais, isto consome recursos e tempo significativos - tempo simplesmente inexistente para muitas pessoas com DRTB. Quando uma pessoa não está a responder a um regime de tratamento de TB devido à resistência aos medicamentos, o seu caso de TB pode continuar a progredir e desenvolver maior resistência aos fármacos, levando à transmissão progressiva da TB, sofrimento significativo e aumento do risco de morte.

O Next-Generation Sequencing (NGS), que inclui o sequenciamento completo ou direcionado do genoma da TB, oferece a possibilidade de identificar com precisão o perfil completo de sensibilidade a fármacos de uma estirpe de TB num ou dois dias. O uso generalizado do Next-Generation Sequencing de TSA pode ser uma ferramenta de mudança para identificar e implementar rapidamente os regimes de tratamento de TB ideais e para melhorar os resultados do tratamento em pessoas com DRTB. A adoção do NGS tem sido lenta devido aos custos envolvidos na ampliação da tecnologia, bem como à necessidade contínua de mapear extensivamente os genomas de TB de todo o mundo e de combinar sequências de ADN específicas com resistência fenotípica. À medida que estes dados genómicos de TB se tornam prontamente disponíveis e as tecnologias NGS se tornam mais acessíveis, o Next-Generation Sequencing apresenta-se como uma ferramenta extremamente importante para diagnosticar e tratar eficazmente a DRTB; contudo, serão necessárias infraestruturas significativas de tecnologia de informação e instrução para que os países implementem o NGS.¹⁰⁹

1.3 Monitorização do tratamento

Tabela 7: Testes para monitorização de tratamento

Testes para monitorização de tratamento	Sensibilidade*	Especificidade*	Preço (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS
Baciloscopia	50% (expetoração)	98% ¹¹⁰ (expetoração)	0.26\$ a 10.50\$ ¹¹¹	Múltiplo	A OMS recomenda o uso de baciloscopia e de cultura, ao invés da baciloscopia única, para monitorizar o tratamento da TB ¹¹²
Cultura Líquida BACTEC MGIT	100%	100%	16.88\$ ¹¹³	BD	
Cultura Sólida	100%	100%	12.35\$ ¹¹⁴	Múltiplo	

* Padrão de referência microbiológica (MRS)

1.3.1 Baciloscopia e cultura

Durante o tratamento da TB sensível ou resistente a fármacos é essencial que a eficácia do regime de tratamento seja monitorizada de perto, a fim de identificar a falha do tratamento o mais rápido possível, para que o regime possa ser ajustado se necessário. O momento fulcral no tratamento da TB é a conversão de amostras positivas de TB para as negativas, o que ocorre comumente após dois a três meses de tratamento. As ferramentas correntemente utilizadas para monitorizar o tratamento da TB incluem baciloscopia e cultura. Os testes moleculares rápidos e outros testes genotípicos não podem ser utilizados para monitorização do tratamento pois não podem diferenciar entre bacilos de TB vivos e mortos. A baciloscopia produz resultados rápidos em questão de minutos, mas é menos sensível do que a cultura para detetar a presença de bactérias da TB nas amostras. Devido à alta sensibilidade da cultura, a conversão de amostras de cultura positiva em cultura negativa é a evidência mais importante da eficácia do tratamento da TB, embora possam ser necessárias de duas a seis semanas para a cultura produzir resultados. A OMS recomenda o uso de baciloscopia e cultura para monitorizar o tratamento da TB.¹¹⁵ Estão em progresso pesquisas para desenvolver novos e melhores testes para monitorizar o tratamento da TB, mas nenhum destes testes está próximo da comercialização. Entretanto, a baciloscopia deve continuar a ser utilizada como ferramenta para monitorização do tratamento pois não pode ainda ser totalmente substituída (ver *Quadro 3: Substituir a baciloscopia como o teste de diagnóstico inicial de TB*).

2. DIAGNOSTICAR A INFEÇÃO DE TB

Tabela 8: Testes para infecção de TB

Teste para infecção de TB	Sensibilidade*	Especificidade*	Preço (USD)	Fabricante	Recomendação da OMS
Teste cutâneo de tuberculina (TCT)	70%	66% ¹¹⁶	0.08\$ a 5.62\$ ¹¹⁷	Múltiplo	Podem ser usados um TCT ou um teste IGRA para testar a infecção por TB, mas não é um requisito para iniciar TPT entre seropositivos ou contactos domiciliares infantis de pessoas com TB ¹¹⁸
QuantiFERON-TB Gold Plus	85-100%	87-100% ¹¹⁹	15.90\$ ¹²⁰	Qiagen	
T-SPOT.TB	88-90%	88-92%	8.78\$ ¹²²	Oxford Immunotec	

* A precisão é estimada; não há “padrão de excelência” para a precisão de teste da infecção por TB

Cerca de um quarto dos 7,8 mil milhões de pessoas no mundo apresenta infecção por TB que não é contagiosa e que, na maioria dos casos, não se transforma em TB ativa. As pessoas infetadas pela TB têm um risco de 5% a 15% de desenvolver TB ativa durante a sua vida.¹²³ Para contactos próximos de pessoas com TB ativa, e para seropositivos, esse risco é muito maior.¹²⁴ A terapia preventiva de TB (TPT) é recomendada pela OMS para ajudar a prevenir a progressão da infecção por TB para a doença. O teste para a infecção por TB e para descartar TB ativa pode ajudar a identificar as pessoas que devem usufruir da TPT; no entanto, diagnosticar a infecção por TB não é uma pré-condição para iniciar a TPT. Esta pode ser iniciada diretamente entre populações de alto risco, como em seropositivos ou crianças que são contactos domiciliares de pessoas com TB ativa e para as quais a TB ativa foi descartada.¹²⁵ Estão em progresso pesquisas de modo a desenvolver ferramentas para detetar a fase em que a TB progride da infecção para a doença de TB ativa, chamada de **TB incipiente**. Embora tenham sido identificados alguns biomarcadores promissores para a TB incipiente,¹²⁶ os testes para os detetar ainda não estão próximos da comercialização.

TB INCIPIENTE: Fase no espectro da infecção por TB que indica o progresso para a doença de TB ativa

Consulte o *Guia do Ativista de Rifapentina para o Tratamento da infecção por TB da TAG* para obter mais informações sobre a infecção por TB e TPT.¹²⁷

As ferramentas atuais para diagnosticar a infecção por TB incluem testes cutâneos de tuberculina (TCT) que consistem numa **injeção intradérmica**, precisamente abaixo da pele, e testes de detecção de interferon-gama (IGRAs) com base em laboratório e que requerem amostras de sangue. Ambos os testes detetam a resposta imunológica de uma pessoa à introdução de antígenos da TB, o que indiretamente aponta para uma exposição anterior à bactéria. Ambos os testes têm menor sensibilidade em crianças e pessoas com o sistema imunológico comprometido, como os seropositivos. Nenhum dos testes é capaz de detetar se a infecção por TB progredirá para a doença de TB ativa. Nenhum dos testes pode diferenciar entre infecção por TB e doença de TB ativa, portanto, não podem ser usados para diagnosticar TB ativa. Para os que apresentam teste positivo para infecção por TB, podem ser necessários raios-X do tórax e avaliação dos sintomas para descartar a doença de TB ativa antes de iniciar a TPT. Não existe um “padrão de excelência” de precisão para testes de infecção por TB. A sensibilidade do teste pode ser estimada de acordo com a percentagem de pessoas com teste positivo para infecção por TB e que desenvolvem TB ativa confirmada por cultura; a especificidade do teste pode ser estimada de acordo com o número de falsos-positivos entre as populações com risco muito baixo de infecção por TB. A aceitação e implementação de testes para infecção por TB, por países com alta carga de TB, permanece limitada, mas poderia ser melhorada por meio da redução de preços dos testes e do desenvolvimento de melhores testes para a infecção por TB de fácil implementação no ponto de atendimento de saúde da comunidade.¹²⁸

2.1 Testes cutâneos de tuberculina (TCT)

Os testes cutâneos de tuberculina são a forma mais comum de teste para a infecção por TB globalmente. Estes testes são pouco dispendiosos e apropriados para ambientes com poucos recursos. O teste consiste numa injeção intradérmica de antígenos da tuberculina, precisamente abaixo da pele e geralmente no braço - e uma avaliação após 48-72 horas para medir o tamanho do **endurecimento** ou a quantidade de inchaço no local da injeção. O tamanho do inchaço está associado à força da resposta imunológica e indica a presença de anticorpos contra os antígenos da tuberculina. Como alguns dos antígenos da tuberculina usados no TCT são comuns aos que são usados na vacina para a TB Bacille CalmetteGuérin (BCG), o TCT pode indicar uma resposta imunológica em pessoas com vacinação BCG anterior que não têm infecção por TB. Estes resultados falso-positivos em pessoas com vacinação BCG contribuem para diminuir a especificidade do TCT. Outros testes cutâneos, como o teste cutâneo C-Tb, que em breve estará disponível no mercado mundial, utilizam antígenos da TB que não são comuns aos usados na vacina BCG, reduzindo os falsos-positivos e melhorando a especificidade do teste.¹²⁹ Todos os testes cutâneos para infecção por TB requerem uma segunda consulta de acompanhamento com um profissional de saúde, dois a três dias após a injeção para avaliar a resposta imunológica.

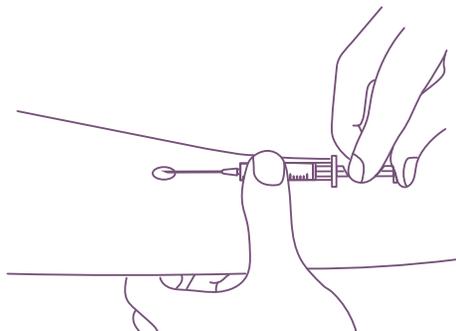
INJEÇÃO INTRADÉRMICA: injeção sob a superfície da pele

ENDURECIMENTO: inflamação ou inchaço que forma uma protuberância mensurável

Figura 9: Procedimento do teste cutâneo de tuberculina

STEP 1:

Intradermal injection of tuberculin antigens



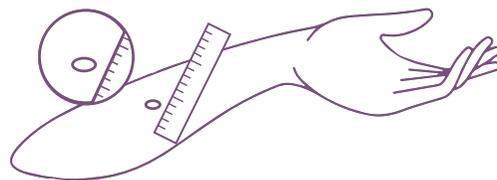
STEP 2:

Wait 48-72 hours



STEP 3:

Measure the diameter of the induration at the site of the injection and interpret the result



2.2 Testes de detecção interferon-gamma (IGRAs)

Os testes de detecção interferon-gamma (IGRA) são testes mais dispendiosos para a infecção por TB do que o TCT e requerem infraestruturas laboratoriais substanciais. Os IGRA têm como base o laboratório e testam amostras de sangue para uma resposta imunológica aos antígenos da TB. Os antígenos de TB utilizados pelos IGRA não são comuns aos da vacina BCG, portanto, a especificidade dos IGRA não é afetada pela vacinação anterior com BCG. Os IGRA detetam e medem a quantidade de proteínas interferon-gamma libertadas pelos glóbulos brancos durante a resposta imune aos antígenos da TB. A libertação dessas proteínas é um aspeto relativamente específico da resposta imune aos antígenos da TB. Os IGRA podem produzir resultados no espaço de um dia e têm uma sensibilidade e especificidade para a infecção por TB comparável ao TCT,¹³⁰ mas, como exigem uma infraestrutura laboratorial substancial, não são tão comumente usados em países em desenvolvimento como o TCT. A OMS recomenda dois dos IGRA disponíveis comercialmente: QuantiFERON-TB Gold Plus - que substituiu a versão anterior QuantiFERON-TB Gold In-Tube - fabricado pela Qiagen, e T-SPOT.TB, fabricado pela Oxford Immunotec.¹³¹

3. CONCRETIZAR O DIREITO À CIÊNCIA PARA O TESTE DE DIAGNÓSTICO DE TB

De acordo com o direito à ciência, todas as pessoas em risco de TB têm direito a testes de diagnóstico de TB de qualidade. No entanto, para concretizar este direito na prática é necessária a identificação das **barreiras sistémicas** que impedem o acesso a testes de diagnóstico de TB de qualidade e o desenvolvimento de iniciativas de defesa para lidar com elas e proceder à sua remoção. A nível social, estas barreiras sistémicas incluem financiamento, vontade política e impulsão no mercado insuficientes. A nível individual, tais barreiras incluem o estigma social extenso relacionado à TB, ineficiências do sistema de saúde resultantes em longos atrasos para o diagnóstico da TB e **custos catastróficos** relacionados ao diagnóstico da TB para pessoas com TB. Estas barreiras sistémicas estão intimamente ligadas e é essencial que ativistas da TB trabalhem juntos, com solidariedade a todos os níveis, de modo a ultrapassar estas barreiras. Os ativistas da TB devem deixar claro aos governos nacionais, doadores globais e empresas de diagnóstico, que não aceitaremos nada menos do que o mais alto padrão de atendimento para testes de diagnóstico de TB e que continuaremos a sensibilizar de maneiras mais eficazes e transformadoras até alcançarmos este objetivo.

3.1 Preço justo para ferramentas de diagnóstico de TB

O teste de diagnóstico de TB deve ser gratuito para todas as pessoas em risco de TB. Pessoas em análise para a TB não devem enfrentar qualquer dificuldade financeira no acesso a testes de diagnóstico de

BARREIRAS SISTÉMICAS: barreiras constituídas pelas estruturas e instituições da sociedade

CUSTOS CATASTRÓFICOS: custos de saúde que causam enormes encargos financeiros para indivíduos e famílias

TB de qualidade. Para que os países forneçam testes de diagnóstico de TB gratuitos, de acordo com as recomendações da OMS, as ferramentas de diagnóstico de TB devem ter preços justos, para que possam ter participação total por programas nacionais ou planos de seguro de saúde do governo. O preço justo significa que estas ferramentas devem ter um preço em relação ao **custo dos produtos vendidos (COGS em inglês)**, que é o valor que custa ao fabricante produzir cada ferramenta de diagnóstico. O preço com base no volume também deve ser aplicado, de modo que, à medida que os volumes de vendas aumentam – resultando em eficiência de fabricação que reduz o COGS - os preços das ferramentas diminuem. Adicionalmente, os preços devem refletir os investimentos públicos e filantrópicos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e implementação de ferramentas de diagnóstico de TB, para garantir que o público não pague duas vezes por essas ferramentas. Para garantir que os preços sejam justos, o COGS, os custos de P&D e os investimentos públicos e filantrópicos devem ser transparentes. Estes dados são informações de saúde pública e não "**segredos comerciais**". A campanha da sociedade civil "Time for \$ 5" (tempo para os 5\$), por exemplo, está a pedir à Cepheid para reduzir o preço dos testes Xpert para 5\$, de modo a ajudar os países a amplificar os testes moleculares rápidos como o teste inicial de TB para todos (ver *Quadro 8: Tempo para a campanha de 5\$*).¹³⁶ As empresas de diagnóstico têm a responsabilidade de trabalhar com os países com fim de obter estruturas a preços justos para os testes de diagnóstico de TB, para permitir que os países cumpram as suas obrigações quanto aos direitos humanos sob o direito à ciência e o direito à saúde.

3.2 Adoção e implementação nacional de ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade

Nos termos do artigo 15 do Pacto Internacional dos Direitos Económicos, Sociais e Culturais, os países são obrigados a cumprir o direito à ciência para as pessoas em risco de TB, garantindo que estas têm acesso a testes de diagnóstico de TB de qualidade.¹⁴³ No entanto, muitos dos governos nacionais não conseguiram ampliar totalmente e garantir o acesso a ferramentas de diagnóstico de TB, de acordo com as recomendações da OMS, deixando de cumprir as suas obrigações de direitos humanos sob o direito à ciência. Desde 2013, a OMS recomenda testes moleculares rápidos como o teste inicial de TB para todas as pessoas em análise para a TB; ainda hoje, em 2020, a baciloscopia – com a sua sensibilidade mais baixa - continua a ser usada como o teste inicial de TB em muitos países. O padrão de tratamento da TB requer testes imediatos de sensibilidade a fármacos de modo a otimizar, de forma abrangente, os regimes de tratamento ideais. Contudo, em 2018, apenas cerca de 50% das pessoas com diagnóstico de TB receberam o TSA para resistência à rifampicina,¹⁴⁴ não mencionando o TSA para outros tipos de fármacos de TB de primeira e segunda linha.

Os governos nacionais devem aumentar o financiamento interno da saúde e os orçamentos para a TB a fim de investir suficientemente no fortalecimento dos sistemas de saúde - incluindo as infraestruturas e capacidade laboratorial - e ampliar e implementar ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade. Os países devem igualmente atualizar as políticas do programa nacional de TB e de VIH e as diretrizes de implementação de acordo com as novas recomendações da OMS; devem assegurar que a triagem de TB e testes diagnósticos sejam implementados e integrados em todos os níveis do sistema de saúde e incluídos na prestação de cuidados ativos e passivos; devem concretizar a formação de profissionais de saúde em todo o país na implementação de novas ferramentas e algoritmos de diagnóstico de TB. Os doadores globais

CUSTO DOS PRODUTOS VENDIDOS (COGS):

custo de fabricar um produto que inclui o material, a mão de obra, a despesa gera e os royalties de propriedade intelectual

SEGREDOS

COMERCIAIS: tipo de propriedade intelectual composta por informação confidencial que providencia à empresa uma vantagem competitiva

também têm a responsabilidade de aumentar o financiamento para apoiar os países no fortalecimento dos sistemas de saúde e laboratórios e de adquirir ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade em grande escala. Por exemplo, para garantir que os fundos dos doadores sejam usados no apoio da adoção nacional das ferramentas de diagnóstico de TB recomendadas pela OMS, os ativistas da sociedade civil defenderam, nos últimos anos, que o teste LAM para seropositivos fosse incluído no Plano de Emergência do Presidente dos EUA para Alívio da SIDA (PEPFAR em inglês) e nos Planos Operacionais do País (COPs em inglês). Na sequência dessa defesa, o número de países que incluíram testes LAM nos seus COPs duplicou de 6 países em 2018 para 12 países em 2019. No entanto, a aceitação geral de testes LAM continua baixa.¹⁴⁵

QUADRO 7: TESTE DE DIAGNÓSTICO DE TB NO CONTEXTO DA COVID-19

Antes do início da pandemia COVID-19, o diagnóstico de TB era o aspecto mais desafiador da miríade de tratamentos da TB. Em 2018, 3 milhões de pessoas - ou 30% das pessoas com TB - não foram diagnosticadas ou não foram diagnosticadas com TB.¹³² Isto aconteceu em parte porque muitos programas nacionais continuaram a confiar na baciloscopia como teste inicial de TB, apesar de sua baixa sensibilidade e da recomendação da OMS de usar testes moleculares rápidos mais sensíveis como teste inicial de TB. Antes da COVID-19, muitas pessoas com TB esperariam até oito semanas para receber um diagnóstico de TB e, no contexto da COVID-19, esse atraso foi alargado, resultando na progressão da TB para fases mais avançadas da doença e aumentando o risco de transmissão de TB.¹³³

Na resposta urgente à pandemia COVID-19, muitos laboratórios de TB alteraram o seu foco para a COVID-19 e para longe da TB, e muitos instrumentos de teste de TB, como o GeneXpert, serão provavelmente usados para testes à COVID-19, o que pode resultar em capacidade reduzida de teste de TB e outras doenças. Entretanto, as empresas de diagnóstico reaproveitaram as linhas de fabrico para produzir mais testes COVID-19, reduzindo assim a produção de testes para a TB. Adicionalmente, muitos financiadores e investigadores - na resposta urgente à pandemia - direcionaram recursos e esforços significativos para responder à COVID-19, muitas vezes à custa de investimentos contínuos e pesquisas para desenvolver novos e melhores testes de TB.¹³⁴

Os intervenientes da TB não devem abandonar a TB no contexto da COVID-19; em alternativa:

- os governos devem manter os serviços de teste de rotina de TB, mesmo enquanto expandem os serviços para atender à procura de testes COVID-19;
- os doadores não devem transferir o financiamento da TB para a COVID-19 - reconhecendo que a TB já está gravemente subfinanciada - e devem, como alternativa, expandir os recursos gerais;
- as empresas de diagnóstico não devem desconsiderar a produção de testes para a TB, e para outras doenças em contexto de pobreza, de modo a obter testes COVID-19 mais lucrativos;
- os investigadores não devem abandonar a pesquisa da TB em benefício da pesquisa da COVID-19 e devem aproveitar o progresso feito para garantir um canal robusto de novos diagnósticos de TB; e
- os ativistas devem redobrar os esforços para defender o acesso aos testes de diagnóstico de TB e responsabilizar todos os intervenientes por manter os seus compromissos com a TB.¹³⁵

3.3 Acesso a novas e melhores ferramentas de diagnóstico de TB

Concretizar o direito à ciência para os testes de diagnóstico de TB também requer um investimento significativo na pesquisa e no desenvolvimento de novas e melhores ferramentas, de acordo com os perfis dos produtos-alvo da OMS, que estabelecem os casos de utilização ideais e as características das ferramentas necessárias para fechar a lacuna do diagnóstico de TB e para acabar com a TB. Por exemplo, o kit de ferramentas de diagnóstico de TB corrente carece de verdadeiros testes de diagnóstico de TB no ponto de atendimento que sejam rápidos, precisos, baratos e sem instrumentação; carece de quaisquer testes para detectar a progressão da infecção por TB para a doença de TB ativa; e carece de testes diagnósticos de alta precisão para seropositivos e crianças. Abordar e preencher as lacunas do kit de ferramentas de diagnóstico de TB atual requer mais investimentos em P&D para a TB por parte dos governos nacionais, doadores globais e empresas de diagnóstico.¹⁴⁶ Também requer o envolvimento da comunidade no desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico de TB. Os criadores e fabricantes de diagnósticos devem promover esse envolvimento numa fase inicial do desenvolvimento de novas ferramentas, para que as comunidades possam otimizar de forma significativa o projeto crítico e as considerações de acesso, e garantir que as novas ferramentas de diagnóstico de TB atendam às necessidades das comunidades afetadas por TB.

QUADRO 8: TEMPO PARA A CAMPANHA DE 5\$

Em 2011, a empresa de diagnósticos Cepheid fez uma parceria com a FIND para desenvolver o seu programa de preços consensuais em países em desenvolvimento e com alta-carga de TB, fixando o preço do seu teste Xpert MTB/RIF TB em 16,86\$. Reconhecendo a natureza revolucionária dos testes moleculares rápidos para TB, em 2012, a Unitaid, o governo dos EUA e a Fundação Bill & Melinda Gates pagaram à Cepheid 11,1\$ milhões para "reduzir" o preço do teste para 9,98\$ durante 10 anos, até 2022. No entanto, até esse preço era muito elevado para muitos países, que não se podiam dar ao luxo de ampliar totalmente o Xpert MTB/RIF como o teste inicial de TB para todos, conforme recomendado pela OMS (ver *Quadro 3: Substituir a baciloscopia como o teste diagnóstico inicial de TB*). Mesmo com o aumento do volume de vendas anual da Cepheid de menos de 2 milhões de testes em 2012 para quase 12 milhões de testes em 2018¹³⁸ - resultando em eficiência substancial de fabrico e custos de produção mais baixos - o preço dos testes de TB Xpert não foi reduzido.

Em 2019, a campanha "Time for 5\$", liderada pela sociedade civil, foi criada para exigir que a Cepheid baixasse o preço dos testes Xpert de TB, e de outras doenças, para 5\$, incluindo o custo do serviço e manutenção.¹³⁹ Chegou-se a este preço alvo através de uma análise independente do custo dos produtos vendidos (COGS), que descobriu que a produção de cada teste de TB Xpert custa à Cepheid entre 2,95\$ e 4,64\$.¹⁴⁰ Descobriu-se igualmente que a eficiência de fabrico que a Cepheid alcançou, através da produção expansiva de testes de TB, também se aplica aos testes Xpert para outras doenças, como o VIH, a hepatite C e outras infeções sexualmente transmissíveis (DST). Além disso, o desenvolvimento da tecnologia GeneXpert e a implementação global dos testes Xpert MTB/RIF foram possíveis devido a mais 160\$ milhões de financiamento público do governo dos Estados Unidos,¹⁴¹ sem mencionar os enormes montantes de financiamento público e filantrópico utilizados para adquirir e expandir os instrumentos GeneXpert e os testes Xpert MTB/RIF em países com alta carga de TB na última década.

A campanha "Time for 5\$" comunicou com a Cepheid através de uma série de cartas abertas, nas quais os signatários da sociedade civil explicavam as procuras pelo preço de 5\$ com tudo incluído para todos os testes Xpert e para a transparência do COGS. A Cepheid respondeu afirmando que a empresa discorda das conclusões da análise independente do COG, mas que não pode revelar o seu COGS real porque esta é uma informação empresarial "sensível" e "competitiva".¹⁴² É inaceitável que a Cepheid continue a obter lucros massivos com a venda dos testes Xpert, enquanto as pessoas com TB permanecem com acesso limitado a estes testes financiados publicamente, devido ao seu alto custo. A campanha "Time for \$ 5" continua a aumentar a sua procura por um COGS transparente e preços justos de testes Xpert para a TB e outras doenças. Para obter mais informações sobre como se envolver na campanha, entre em contato com o oficial de projeto de TB da TAG, David Branigan, em david.branigan@treatmentactiongroup.org.

4. COMEÇAR A AGIR: EXIGIR RESPONSABILIDADE E AÇÃO

O Guia do Ativista fornece informações sobre o uso ideal das ferramentas de diagnóstico de TB e como devem ser implementadas nos sistemas de saúde para concretizar o mais alto padrão de atendimento para o diagnóstico de TB. Também destaca lacunas críticas na adoção e implementação de ferramentas de diagnóstico de TB e identifica os obstáculos que limitam o acesso a testes de diagnóstico de TB de qualidade. A remoção destes obstáculos de acesso e o cessar da lacuna do diagnóstico de TB requerem responsabilidade e ação dos governos nacionais, doadores globais e empresas de diagnóstico. Os ativistas podem exigir isto:

1 Apelar aos governos nacionais para:

- aumentar o financiamento da pesquisa e desenvolvimento (P&D) para a TB de modo a atender ou exceder as metas de financiamento proporcional justo,¹⁴⁷ e incluir condições de transparência quanto ao custo dos produtos vendidos (COGS) e preços justos - reflexo do COGS, de volumes e investimentos públicos e filantrópicos - como parte de todos os acordos de financiamento de P&D com criadores de diagnósticos de TB;
- aumentar o financiamento interno para a saúde e expandir os orçamentos de TB para investir suficientemente no fortalecimento dos sistemas nacionais de saúde - incluindo infraestruturas e capacidade laboratorial - e ampliar totalmente e implementar ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade, de acordo com as recomendações da OMS, enquanto se participa na aquisição conjunta com outros países e doadores globais para garantir ferramentas de diagnóstico de TB com os preços mais baixos possíveis por meio de partilha de volumes; e
- atualizar as políticas do programa nacional de TB e VIH e as diretrizes de implementação de acordo com as novas recomendações da OMS e estabelecer planos claros para a rápida introdução, ampliação e implementação de ferramentas e algoritmos de diagnóstico de TB recomendados pela OMS, incluindo a formação de profissionais de saúde em todo o país e técnicos de laboratório no uso de novas ferramentas e tecnologias de diagnóstico.

2 Apelar aos doadores globais para:

- aumentar o financiamento de P&D de novas ferramentas de diagnóstico de TB e incluir compromissos de acesso vinculantes que exigem transparência do COGS e preços justos como condição para o financiamento de P&D;
- aumentar o apoio financeiro para os países investirem na adoção, ampliação total e implementação de ferramentas de diagnóstico de TB de qualidade, de acordo com as recomendações da OMS; e
- coordenar conjuntamente e com os países, a aplicação do poder de aquisição coletiva e o impulsionar de preços mais baixos para ferramentas de diagnóstico de TB refletindo o COGS, volumes e financiamento público e filantrópico, e investir no conhecimento de construção e capacidade regional e nacional - incluindo através de transferência de tecnologia —para o fabrico de diagnósticos genéricos.

3 Apelar às empresas de diagnóstico para:

- investir na pesquisa e desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico de TB em linha com os perfis dos produtos-alvo da OMS e envolver as comunidades - incluindo conselhos consultivos comunitários (CABs em inglês) - para atualizar o design e considerações de acesso em fases iniciais do desenvolvimento dessas novas ferramentas;
- comprometer-se com transparência, com estruturas a preços justos e a trabalhar com governos, doadores globais e outros intervenientes no desenvolvimento de preços que reflitam de forma transparente o COGS, volumes e investimentos públicos e filantrópicos; e
- garantir que novas ferramentas de diagnóstico estejam acessíveis em todos os países com alta carga de TB, que os planos de serviço e manutenção - se aplicáveis - sejam eficazes e com preços equitativos/acessíveis e que haja capacidade de fabrico suficiente para atingir plenamente as necessidades de volumes de abastecimento e preços de todos os países com alta incidência de TB.

REFERÊNCIAS

1. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 25 (2020) on science and economic, social and cultural rights (article 15 (1) (b), (2), (3) and (4) of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). Geneva: Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights; 2020. <https://undocs.org/E/C.12/GC/25>.
2. World Health Organization. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/medical_devices/publications/EDL_2_0_Standalone.pdf?ua=1.
3. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing. TAGline. 2020 May; 28:1. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/05/tagline_05_2020_right_to_quality_tb_diagnostic_testing.pdf.
4. Global Coalition of TB Activists. How to protect ourselves from TB: about TB preventive treatment. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2020. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2020/03/How-to-Protect-Ourselves-from-TB-.pdf?v=7d31e0da1ab9>.
5. Global Coalition of TB Activists. Women & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2018/06/Women-and-Stigma-Full-Book.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
6. Global Coalition of TB Activists. Men & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/MenStigma_ebook.pdf?v=7d31e0da1ab9.
7. Global Coalition of TB Activists. Childhood TB & stigma: conversations of resilience in the war against TB. New Delhi: Global Coalition of TB Activists; 2019. <http://gctacommunity.org/wp-content/uploads/2019/11/Book-Childhood-TB-and-Stigma.pdf?v=c86ee0d9d7ed>.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
9. Ibid.
10. Ibid.
11. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84971/9789241548601_eng.pdf?sequence=1.
12. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>.
13. Ibid.
14. Harris M, Qi A, Jeagal L, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of artificial intelligence-based computer programs to analyze chest x-rays for pulmonary tuberculosis. PLoS ONE. 2019 Sep 3; 14(9):e0221339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221339>.
15. Stop TB Partnership and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). AI4HLTH website. (cited 2020 June 22). <https://www.ai4hlth.org/product-profiles/Delft-Imaging>.
16. Nash M, Kadavigere R, Andrade J, et al. Deep learning, computer-aided radiography reading for tuberculosis: a diagnostic accuracy study from a tertiary hospital in India. Sci Rep. 2020 Jan 14;10(1):210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56589-3>.
17. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
18. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis.
19. Ibid.
20. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181164/9789241549172_eng.pdf?sequence=1.
21. Ibid.
22. Stop TB Partnership and FIND. AI4HLTH website.
23. Jagirdar, Ammar (Qure.ai, Mumbai, India). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 September 23.
24. World Health Organization. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135617/WHO_HTM_TB_2014.18_eng.pdf?sequence=1.
25. World Health Organization. Development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259176/WHO-STM-TB-2017.18-eng.pdf?sequence=1>.
26. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report. Geneva: World Health Organization; 2009. <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/EGM%20Report%20on%20Microscopy%20Methods%20FINAL%20November%202009.pdf>.
27. World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: World Health Organization; 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf?sequence=1.
28. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; 2019. <https://msfaccess.org/time-for-5>.

29. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
30. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>.
31. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
32. England K, Masini T, Fajardo E. Detecting tuberculosis: rapid tools but slow progress. Public Health Action. 2019 Sep 21; 9(3):80-3. <https://doi.org/10.5588/pha.19.0013>.
33. Piatek AS, Wells WA, Shen KC, Colvin CE. Realizing the “40 by 2022” commitment from the United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosis: what will it take to meet rapid diagnostic testing needs? Global Health: Science and Practice. 2019 Dec; 7(4):551-63. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-19-00244>.
34. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) [Internet]. GeneXpert negotiated prices. (cited 2020 June 23). <https://www.finddx.org/pricing/genexpert/>.
35. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
36. Ibid.
37. Ibid.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
39. Ibid.
40. Deborggraeve, Stijn (MSF Access Campaign, Brussels, Belgium). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2020 February 25.
41. Ibid.
42. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
43. Primer Design [Internet]. Beginner's Guide to Real-Time PCR. (cited 2020 June 6). http://www.primerdesign.co.uk/assets/files/beginners_guide_to_real_time_pcr.pdf.
44. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective. BMC Health Serv Res. 2020 March; 20, 162. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4997-x>.
45. Albert H, Purcell R, Wang YY, et al. Designing an optimized diagnostic network to improve access to TB diagnosis and treatment in Lesotho. PLoS One. 2020 Jun 3; 15(6): e0233620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233620>.
46. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
47. The South African Medical Research Council (SAMRC) and the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (Press Release). FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. 2018 March 23. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2018/03/PRESS-RELEASE-paediatric-TB_SPK_FINAL.pdf.
48. KNCV Tuberculosis Foundation [Internet]. SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children. 2020 Jan 28 (cited 2020 June 23). <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
49. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
50. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
52. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jul 28; 392(10144):292-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4).
53. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
54. Mishra H, Reeve BWP, Palmer Z, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis in an HIV-endemic setting with a high burden of previous tuberculosis: a two-cohort diagnostic accuracy study. Lancet Respir Med. 2020 Feb 14; 8(4):368-82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30370-4).
55. Cepheid [Internet]. GeneXpert Systems. (cited 2020 June 7). https://www.cepheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System.

56. World Health Organization. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1.
57. Nalugwa T, Shete PB, Nantale M, et al. Challenges with scale-up of GeneXpert MTB/RIF in Uganda: a health systems perspective.
58. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
59. Lee DJ, Kumarasamy N, Resch SC, et al. Rapid, point-of-care diagnosis of tuberculosis with novel Truenat assay: cost-effectiveness analysis for India's public sector. PLoS One. 2019 Jul 2; 14(7):e0218890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218890>.
60. Stop TB Partnership. Practical considerations for implementation of Truenat. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/Practical%20Considerations%20for%20Implementation%20of%20Truenat.pdf>.
61. Molbio [Internet]. Our products. (cited 2020 June 7). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
62. Cepheid [Internet]. Simplified workflows for better outcomes. (cited 2020 July 6). https://www.cepheid.com/en_US/impact/simplified-workflow-connectivity.
63. Molbio [Internet]. Home. (cited 2020 July 6). <http://www.molbiodiagnostics.com/>.
64. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.
65. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf?sequence=1>.
66. Ibid.
67. Stop TB Partnership Global Drug Facility. LOOPAMP (LAMP) test technical information note. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/LAMP_info_note.pdf.
68. Ibid.
69. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis.
70. Broger T, Nicol MP, Székely R, et al. Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: a meta-analysis of individual in- and outpatient data. PLoS Medicine. 2020 May 1; 17(5): e1003113. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003113>.
71. Ibid.
72. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019). Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>.
73. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19; 387(10024):1187-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01092-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01092-2).
74. Lawn SD, Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016 Mar; 110(3):180-5. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw008>.
75. Almeida A. An activist's guide to the LAM test. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/activists_guide_tb_lam.pdf.
76. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 diagnostics catalog.
77. Yakhelef N, Audibert M, Ferlazzo G, et al. Cost-effectiveness of diagnostic algorithms including lateral-flow urine lipoarabinomannan for HIV-positive patients with symptoms of tuberculosis. PLoS One. 2020 Jan 30; 15(1): e0227138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227138>.
78. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).
79. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193633/9789241509633_eng.pdf?sequence=1.
80. World Health Organization. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update (2019).
81. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: a prospective cohort. BMC Med. 2017 Mar 21; 15:67. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0822-8>.
82. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection>.
83. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers [version 2; peer review: 2 approved]. Gates Open Res. 2020 Apr 7; 4:24. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13112.2>.

84. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
85. Broger T, Sossen B, du Toit E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug 1; 19(8):852-861. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5).
86. Almeida A. An activist's guide to the LAM test.
87. Branigan D. Availability of LAM testing in countries with high burdens of TB and HIV. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/02/availability_dashboard.pdf.
88. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
89. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: policy update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>.
90. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>.
91. Gardee Y, Dreyer AW, Koornhof HJ, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRsl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar; 55(3):791-800. <https://doi.org/10.1128/JCM.01865-16>.
92. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>.
93. Xie YL, Chakravorty S, Armstrong DT, et al. Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis. *New Engl J Med*. 2017 Sept 14; 377:1043-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614915>.
94. Abbott [Internet]. Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance. (cited 2020 June 7). <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>.
95. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter study of the accuracy of the BD MAX multidrug-resistant tuberculosis assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and mutations associated with resistance to rifampin and isoniazid. *Clin Infect Dis*. 2019 Sept 27; ciz932. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz932>.
96. Roche [Internet]. cobas MTB-RIF/INH. (cited 2020 June 7). <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html#productSpecs>.
97. Hillemann D, Haasis C, Andres S, Behn T, Kranzer K. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 May; 56(6):e00072-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00072-18>.
98. Whitfield MG, Marras SAE, Warren RM, et al. Rapid pyrazinamide drug susceptibility testing using a closed-tube PCR assay of the entire *pncA* gene. *Sci Rep*. 2020 Mar 6; 10:4234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61286-7>.
99. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
100. McKenna L. An activist's guide to treatment for drug-resistant tuberculosis. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-treatment-for-drug-resistant-tuberculosis>.
101. Hillemann D, Haasis C, Andres S, et al. Validation of the FluoroType MTBDR assay for detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates.
102. Stop TB Partnership. Implementation of ERPD-approved molecular tests for detection of TB and resistance to rifampicin and isoniazid Stop TB information note. Geneva: Stop TB Partnership; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/wd/ERPDP%20approved%20TB%20diagnostics%20info%20note.pdf>.
103. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of TB. *J Clin Microbiol*. Forthcoming 2020.
104. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.
105. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.
106. Hain Lifescience [Internet]. GenoType MTBDRplus VER 2.0. (cited 2020 July 6). <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdplus.html>.
107. Global Laboratory Initiative. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection: interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_web_ready.pdf.
108. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
109. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf?ua=1>.
110. World Health Organization. Approaches to improve sputum smear microscopy for tuberculosis diagnosis: expert group meeting report.
111. Lu C, Liu Q, Sarma A, et al. A systematic review of reported cost for smear and culture tests during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS One*. 2013 Feb 15; 8(2):e56074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056074>.
112. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf.

113. Shah M, Chihota V, Coetzee G, Churchyard G, Dorman SE. Comparison of laboratory costs of rapid molecular tests and conventional diagnostics for detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in South Africa. *BMC Infect Dis.* 2013 Jul 29; 13:352. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-352>.
114. Chihota VN, Grant AD, Fielding K, et al. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Aug ;14(8):1024-1031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626948/>.
115. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
116. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest.* 2010 Dec; 138(6):1456-63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0366>.
117. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers. *Health Sci Rep.* 2020 May 3; 3(2):e158. <https://doi.org/10.1002/hsr2.158>.
118. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>.
119. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N. Fourth generation QuantiFERON-TB Gold-Plus: what is the evidence? *J Clin Microbiol.* 2020 June; JCM.01950-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01950-19>.
120. Stop TB Partnership Global Drug Facility. June 2020 Diagnostics catalog.
121. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB.
122. Stop TB Partnership Global Drug Facility. July 2020 Diagnostics catalog. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.
123. World Health Organization [Internet]. Tuberculosis key facts. 24 March 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
124. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
125. Ibid.
126. Penn-Nicholson A, Mbandi SK, Thompson E, et al. RISK6, a 6-gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci Rep.* 2020 May 25; 10, 8629. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65043-8>.
127. Frick M. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2020. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2020/04/rifapentine_guide_2020.pdf.
128. Faust L, Ruhwald M, Schumacher S, Pai M. How are high burden countries implementing policies and tools for latent tuberculosis infection? A survey of current practices and barriers.
129. Ruhwald M, Andersen PL. New tests for detection of Mycobacterium tuberculosis infection: sufficient to meet the WHO 2035 targets? *Future Microbiol.* 2016 Aug 22; 11(9):1101-4. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0131>.
130. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.
131. Ibid.
132. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
133. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai: TB diagnostics advocacy in the context of COVID-19. 2020 June 12 (cited 2020 June 23). <https://www.treatmentactiongroup.org/webinar/podcast-with-dr-madhukar-pai-tb-diagnostics-advocacy-in-the-context-of-covid-19/>.
134. Venkatesan P. COVID-19 diagnostics—not at the expense of other diseases. *Lancet Microbe.* 2020 June 1; 1(2):E64. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30041-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30041-0).
135. Treatment Action Group [Internet]. Podcast with Dr. Madhukar Pai.
136. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5. (cited 2020 June 24). <http://tbonline.info/posts/2020/4/4/time-lower-price-xpert-cartridges-us-5/>.
137. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
138. Van Gemert, Wayne (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Geneva, Switzerland). Personal communication with: David Branigan (Treatment Action Group, New York, NY). 2019 October 7.
139. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests.
140. Cambridge Consultants/Médecins Sans Frontières (MSF). Cost of goods and manufacturing analysis of GeneXpert cartridges. 2019 March 27. https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-12/2018%20COGS%20analysis%20of%20Xpert%20MTB_RIF%20Ultra%20cartridges.pdf.
141. World Health Organization. Global investments in tuberculosis research and development: past, present and future. A policy paper prepared for the first WHO global ministerial conference on ending tuberculosis in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259412/9789241513326-eng.pdf;jsessionid=1CF87486B75690AB1FC3BFE2978CBFF?sequence=1>.
142. TB Online [Internet]. Time to lower the price of Xpert cartridges to \$5.
143. Branigan D. The right to quality TB diagnostic testing.

144. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
145. Branigan D, Mabote L, Makone A, et al. Impact of civil society advocacy on the introduction of TB LAM testing in PEPFAR-eligible countries. 51st Union World Conference on Lung Health. Forthcoming 2020.
146. Barr L. Tuberculosis research funding trends 2005-2018. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/tbrd_2019_web.pdf.
147. Ibid.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org