



Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos (COSAÚDE)

Análise de custo-efetividade

Declaração de conflito de interesse dos autores:

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

DOCUMENTO PRINCIPAL

Dossiê de valor do teste IGRA para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos.

Esse dossiê é fornecido pela MAPES com propósito de ser usado para avaliação do teste IGRA para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE QUADROS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO EXECUTIVO	9
1 DOMÍNIO ECONÔMICO	11
6.1 OBJETIVO.....	11
6.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	11
6.2.1 POPULAÇÃO.....	11
6.2.2 COMPARADORES.....	11
6.2.3 MODELO.....	11
6.2.4 PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO	12
6.2.5 PERSPECTIVA	14
6.2.6 USO DE RECURSOS	14
6.2.7 CUSTOS	16
6.2.8 EVENTOS ADVERSOS	18
6.2.9 MEDIDA DE EFETIVIDADE	19
6.2.10 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA	20
6.2.11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	21
6.2.12 RESULTADOS	21
7.4 CONCLUSÕES.....	27
2 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE.....	28
3 REFERÊNCIAS	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore de decisão.....	12
Figura 2. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativa evitados em pacientes com HIV.	22
Figura 3. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com HIV.....	23
Figura 4. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativos evitados em pacientes com doença renal.	24
Figura 5. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com doença renal.	24
Figura 6. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativos evitados em pacientes com artrite reumatoide.	25
Figura 7. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com artrite reumatoide.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Probabilidades de transição	13
Tabela 2 Custo dos testes diagnósticos	17
Tabela 3. Custo do tratamento de eventos adversos resultantes da quimioprofilaxia secundária.	17
Tabela 4. Custo do acompanhamento de pacientes recendo quimioprofilaxia secundária.	17
Tabela 5. Custo do tratamento dos eventos adversos decorrentes do tratamento da TB ativa.	17
Tabela 6. Custo do acompanhamento do paciente com TB ativa	18
Tabela 7. Custo do tratamento de complicação da TB ativa.....	18
Tabela 8 Custo do tratamento de eventos adversos	19
Tabela 9 Casos de TB evitados a partir do diagnóstico com IGRA ou PPD.....	20
Tabela 10. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos	21
Tabela 11. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos para casos falso-negativos.	21
Tabela 12. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença renal avanzada em hemodiálise.....	23
Tabela 13. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD pacientes com doenças reumáticas em tratamento com medicamentos biológicos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CDC	<i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
ELISPOT	Ensaio por imunoabsorção ligado a enzima de pontos
ESRD	Doença renal em estágio final (<i>end stage renal disease</i>)
GGT	Gama glutamil transferase
HCT	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IGRA	Teste de liberação de interferon-gama (<i>interferon-gamma release assay</i>)
ILTB	Infecção latente da tuberculose
INH	Isoniazida
IQR	Intervalo interquartil
MBNT	Micobactéria não tuberculose

MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MTb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPD	Teste tuberculínico (<i>purified protein derivative</i>)
PY	Pessoas-ano (<i>persons-year</i>)
QTF	QuantiFERON®
QTF-GIT:	QuantiFERON® Gold-In-Tube
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
TB	Tuberculose
TB-HIV	Coinfecção tuberculose e HIV
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor do teste IGRA para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos.
Especialidade envolvida	Reumatologia, infectologia.
Descrição da tecnologia	Ensaio de liberação de interferon-gama.
Justificativa	O teste padrão (PPD) para detecção de tuberculose latente apresenta acurácia prejudicada em pacientes imunocomprometidos, sendo necessárias alternativas para esses pacientes.
População-alvo	Pacientes imunocomprometidos: pacientes com HIV, doença renal e artrite reumatoide tratados com medicamentos biológicos.
Descrição da evidência científica clínica	<p>IGRA apresenta melhor valor preditivo positivo e negativo para tuberculose (TB) ativa em população de alto risco e apresenta maior razão de incidência cumulativa em crianças e pacientes com HIV;</p> <p>Em resultados discordantes, resultados positivos de IGRA apresentam maior taxa de desenvolvimento de TB ativa;</p> <p>IGRA apresenta maior sensibilidade em pacientes HIV positivos.</p>
Descrição das avaliações econômicas	<ul style="list-style-type: none">• Análise de custo-efetividade: <p>O uso de IGRA em pacientes imunocomprometidos é mais custo-efetivo em relação à utilização de PPD para diagnóstico de ILTB. Em pacientes com doença renal em hemodiálise e artrite reumatoide com utilização de imunobiológicos, o uso de IGRA foi dominante. Em pacientes com HIV, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 984 por caso falso-negativo evitado.</p> <ul style="list-style-type: none">• Análise de impacto orçamentário: <p>O uso de IGRA em pacientes imunocomprometidos, mais</p>

especificamente pacientes com doença renal em hemodiálise e artrite reumatoide com utilização de imunobiológicos, tem o potencial de gerar economia ao sistema de saúde. Em relação a pacientes com HIV, há um incremento no custo, de R\$ 9.035.664 no primeiro ano, até R\$ 45.722.904 no quinto ano.

Recomendação

Recomenda-se a incorporação de IGRA para pacientes imunocomprometidos, sendo que aqueles com HIV, doença renal e pacientes com artrite reumatoide em tratamento com imunobiológicos seriam as população que mais se beneficiariam da incorporação.

1 DOMÍNIO ECONÔMICO

6.1 Objetivo

Esta avaliação econômica objetivou avaliar o custo-efetividade dos testes IGRA e o impacto orçamentário da sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, comparado ao PPD, no diagnóstico de ILTB na população pediátrica e em pacientes imunocomprometido.

A partir dos dados obtidos na revisão sistemática, foram selecionadas algumas das populações que mais se beneficiariam do uso de IGRA para detecção de ILTB, como descrito a seguir.

6.2 Análise de custo-efetividade

6.2.1 População

A seleção das populações-alvo para o desenvolvimento desta análise de custo-efetividade deu-se a partir dos resultados da revisão sistemática de literatura. Após a avaliação e análise dos estudos incluídos, determinou-se a viabilidade de conduzir uma avaliação econômica para os seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes HIV positivos;
- Pacientes com doença renal avançada em diálise;
- Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos.

6.2.2 Comparadores

O PPD foi selecionado como único comparador para esta avaliação econômica por ser amplamente utilizado no diagnóstico de ILTB em todo o Brasil e por ser estar incorporado ao rol de procedimentos de cobertura obrigatória da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

6.2.3 Modelo

Foi utilizado um modelo de árvore de decisão para simular o curso clínico de um paciente que seria testado para a ILTB (Figura 1). Ao entrar no modelo, o paciente possui a possibilidade de ser testado com IGRA ou PPD. Para cada um dos braços, foram adotadas probabilidades de o resultado ser positivo verdadeiro, falso

positivo, negativo verdadeiro ou falso negativo. Assumiu-se que todos os pacientes com resultado positivo receberiam quimioprofilaxia secundária com isoniazida. Para todos os possíveis resultados, consideraram-se as probabilidades de o caso se desenvolver para TB ativa ou não haver progressão.

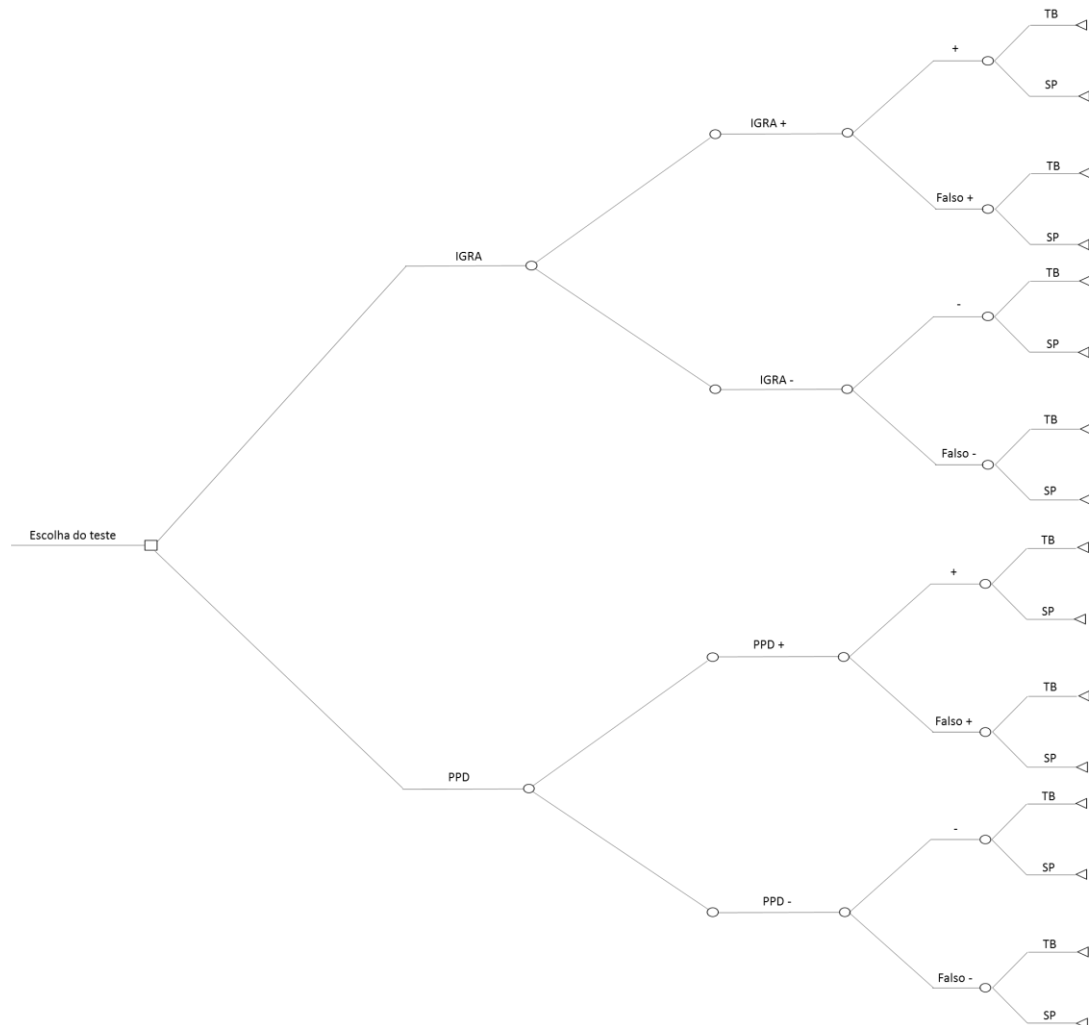


Figura 1. Árvore de decisão

IGRA: teste de liberação de interferon-gama; PPD: teste tuberculínico; TB: tuberculose ativa; SP: sem progressão.

6.2.4 Probabilidades de transição

As probabilidades de transição foram extraídas da literatura e especificadas para cada população analisada. A quantidade de pacientes com resultados positivos verdadeiros ou falsos foi determinada a partir da sensibilidade dos testes em cada população. Para os resultados negativos verdadeiros ou falsos, considerou-se a especificidade. Finalmente, para os pacientes que migram para TB

ativa, utilizaram-se os dados dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática. Os parâmetros utilizados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Probabilidades de transição

	Resultados Positivos		Sensibilidade		Especificidade		Progressão de positivos para TB		Progressão de negativos para TB	
	IGRA	PPD	IGRA	PPD	IGRA	PPD	IGRA	PPD	IGRA	PPD
HIV	9,60%	6,70%	78,00%	77,00%	96,00%	59,00%	3,02%	3,74%	0,65%	2,06%
Renal	40,00%	62,50%	53,00%	31,00%	69,00%	63,00%	3,02%	3,74%	0,65%	2,06%
Biológicos	18,50%	46,20%	78,00%	77,00%	96,00%	59,00%	0,00%	0,88%	0,00%	1,43%

TB: tuberculose ativa; IGRA: teste de liberação de interferon-gama; PPD: teste tuberculínico; HIV: pacientes HIV positivos; HCT: transplante de células-tronco; T. Renal: pacientes elegíveis para transplante renal

Pacientes HIV positivos

Estimou-se que 9,6% dos pacientes HIV positivos testados com IGRA apresentariam resultado positivo para o teste, comparado a 6,7% dos pacientes testados com PPD, de acordo com um estudo observacional realizado com 371 pacientes¹. A sensibilidade e especificidade dos testes para essa população foi assumida como para a população geral, avaliada pela metanálise de Pai e colaboradores².

De acordo com os dados publicados pela metanálise de Auguste e colaboradores, na população imunossuprimida, a proporção de pacientes que desenvolveu TB ativa foi de 3,02% para os pacientes IGRA positivos, 3,74% para os PPD positivos, 0,65% para os IGRA negativos e 2,06% para os PPD negativos³.

Pacientes com doença renal avançada em diálise

De acordo com um estudo observacional conduzido por Lee e colaboradores, entre os pacientes com doença renal avançada e em diálise testados para ILTB, 62,5% apresentaram resultados PPD positivos e 40% apresentaram IGRA positivos⁴.

A sensibilidade e especificidade dos testes nessa população foi avaliada por uma metanálise. Para IGRA, considerando QFT como referência, estimou-se

sensibilidade de 53% e especificidade de 69%. Para PPD (positivo ≥ 10 mm), as estimativas foram de 31% e 63%, respectivamente⁵.

Por fim, para a estimativa de progressão para TB ativa, utilizaram-se os dados da população imunossuprimida de Auguste e colaboradores³.

Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos

Em um estudo realizado com 842 pacientes com doenças reumatológicas, 18,5% dos testados com IGRA e 46,2% dos testados com PPD apresentaram resultados positivos para ILTB. Dos testados com IGRA, nenhum apresentou progressão para TB ativa. Dos testados com PPD, 0,88% dos positivos e 1,43% dos negativos apresentaram progressão⁶. Os dados de sensibilidade e especificidade foram extraídos da metanálise de Auguste e colaboradores para a população imunossuprimida³.

6.2.5 Perspectiva

A análise foi realizada sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde.

6.2.6 Uso de recursos

Foram estimados os recursos utilizados para a realização dos testes diagnósticos de ILTB, quimioprevenção secundária com isoniazida, tratamento de TB ativa, manejo de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes.

Quimioprevenção secundária

Segundo o Manual de recomendações para o controle da TB no Brasil, publicado pelo Ministério da Saúde, os pacientes que apresentarem resultado positivo para ILTB devem realizar prevenção com isoniazida⁷. Este tratamento consiste na administração diária de 10 mg/kg de isoniazida, durante um período de seis a nove meses. Para este modelo, foi considerado o tratamento de nove meses.

Uma vez que a isoniazida é fornecida gratuitamente aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS), estes custos não foram considerados para a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

De acordo com os ensaios clínicos deste regime quimioprolático, os principais eventos adversos de grau 3-4, ou seja, que requerem intervenções médicas, e suas respectivas incidências nos pacientes tratados são neuropatia periférica (4,10%), *rash* (4,10%), hepatite (4,10%) e alanina transaminase (2,90%)⁸.

Uma equipe multidisciplinar formada por médicos, farmacêuticos e enfermeiros com experiência no Sistema de Saúde Suplementar estimou os recursos utilizados para o manejo destes eventos adversos.

Durante o tratamento, considerou-se que os pacientes realizam uma consulta médica e uma radiografia de tórax mensalmente⁷.

Tratamento de TB ativa

Considerou-se o tratamento de um caso de TB ativa utilizando o regime 2RHZE/4RE, que consiste em dois meses de indução com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, seguido de quatro meses de manutenção com rifampicina e isoniazida.

Esses medicamentos também são fornecidos pelo SUS e, portanto, seus custos não foram incluídos neste modelo.

Os eventos adversos considerados e suas respectivas incidências são: dor articular (14,48%), edema (8,54%), perda de memória (7,12%), acne (6,88%), prurido (6,65%) e epigastria (5,46%)⁹. Os recursos utilizados para o manejo desses eventos adversos foram estimados pela equipe multidisciplinar.

Assumiu-se que os pacientes em tratamento realizam consulta médica e baciloscopia mensalmente. Caso a baciloscopia seja positiva, realiza-se também cultura para micobactérias e análise de escarro. A partir do segundo mês, também são realizadas radiografias de tórax mensalmente⁷.

Complicações da TB ativa

A tuberculose ativa pode ter diversos desdobramentos clínicos com alto impacto ao paciente e ao sistema de saúde, assim foram analisadas as principais complicações. A meningite tuberculosa, também conhecida como tuberculose do sistema nervoso, ocorre em cerca de 1% da população com TB ativa¹⁰ e o diagnóstico é realizado por meio de uma tomografia computadorizada, punção lombar e realização de PCR (reação em cadeia da polimerase) para detecção de micobactéria no líquido cefalorraquiano¹¹. Além desses componentes, o tratamento é realizado pela

administração de corticoides (dexametasona 0,4 mg/k) por 60 dias e hospitalização (média de 34,5 dias)^{11,12}.

Cerca de 5% dos pacientes com tuberculose ativa desenvolvem insuficiência respiratória necessitando de internação, desses pacientes 16,7% precisam de internação na UTI e 15,4% necessitam de ventilação mecânica¹³. O aspergiloma pulmonar ocorre em 25% dos pacientes com TB ativa¹⁴, sendo que o diagnóstico é realizado com tomografia e fibrobroncoscopia¹⁵. Dos pacientes, 71% apresentam aspergiloma simples, necessitando de apenas um procedimento de lobectomia pulmonar, enquanto 29% apresentam a forma complexa da complicação e precisam realizar o procedimento duas vezes¹⁶. O tempo médio de estadia hospitalar é de 17,3 dias¹⁷.

Por fim, foi considerado o custo do tratamento da tuberculose multirresistente, que necessita de intervenção cirúrgica, ocorrendo com uma prevalência de 0,87% dos pacientes com TB ativa¹⁸. O diagnóstico e tratamento englobam a realização de tomografia, fibrobroncoscopia, lobectomia pulmonar e internação¹⁹. Visto que o procedimento realizado é o mesmo, assume-se que o tempo de internação seja o mesmo do apresentado por pacientes com aspergiloma.

6.2.7 Custos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados à realização dos testes diagnósticos, ao acompanhamento dos pacientes em quimioprofilaxia ou tratamento de TB e ao manejo de eventos adversos. Não foi aplicada nenhuma taxa de desconto devido ao curto horizonte temporal. Os custos foram expressos em reais (BRL).

Os custos dos testes diagnósticos (

Tabela 2) e dos procedimentos realizados para o acompanhamento dos pacientes em tratamento ou manejo de eventos adversos foram extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)²⁰. Os procedimentos fisioterapêuticos foram custeados segundo a Referência Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos²¹.

Tabela 2 Custo dos testes diagnósticos

Teste	Custo
Teste de liberação de interferon-gama (IGRA)	R\$ 536,29
Teste tuberculínico (PPD)	R\$ 14,88

Os custos dos materiais utilizados para a realização dos procedimentos foram extraídos da Tabela SIMPRO²². As taxas de hospitalização, observação, assistência de enfermagem, oxigenoterapia, respirador e monitorização foram estimadas pela equipe multidisciplinar.

O custo de tratamento de um paciente em quimioprofilaxia é de R\$ 1.724,14, como especificado na Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 3. Custo do tratamento de eventos adversos resultantes da quimioprofilaxia secundária.

Eventos adversos	Ocorrência	Total
Alanina transaminase grau ≥ 3	2,90%	R\$ 45,98
Hepatite	4,10%	R\$ 121,75
Rash ≥ 2	4,10%	R\$ 3,82
Neuropatia periférica ≥ 2	4,10%	R\$ 37,46

Tabela 4. Custo do acompanhamento de pacientes recendo quimioprofilaxia secundária.

Procedimento	Custo Unitário	Custo total
Consulta médica	R\$ 93,15	R\$ 838,35
Radiografia de tórax	R\$ 75,20	R\$ 676,79

O custo de tratamento de TB ativa foi de R\$ 17.807,84, como descrito na Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 5. Custo do tratamento dos eventos adversos decorrentes do tratamento da TB ativa.

Eventos adversos	Ocorrência	Custo total
------------------	------------	-------------

Dor articular	14,48%	R\$ 130,96
Edema	8,54%	R\$ 7,96
Perda de memória	7,12%	R\$ 49,11
Acne	6,88%	R\$ 12,82
Prurido	6,65%	R\$ 12,88
Epigastralgia	5,46%	R\$ 54,38

Tabela 6. Custo do acompanhamento do paciente com TB ativa

Procedimento	Custo Unitário	Custo total
Baciloscopia	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Cultura para micobactérias	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Análise de escarro	R\$ 14,35	R\$ 86,11
Consulta médica	R\$ 93,15	R\$ 558,90
Raio X de tórax	R\$ 75,20	R\$ 375,99

Tabela 7. Custo do tratamento de complicação da TB ativa.

Complicações	Incidência	Custo
Meningite tuberculosa	1%	R\$ 888,23
Insuficiência respiratória	5,0%	R\$ 2.739,75
Aspergiloma pulmonar	25,0%	R\$ 12.298,24
Tuberculose multirresistente	0,87%	R\$ 420,30

6.2.8 Eventos adversos

Foi realizado um micro-custeio dos eventos adversos relacionados à profilaxia e ao tratamento. Os recursos utilizados para o manejo de cada evento foram estimados pela equipe multidisciplinar.

Para o manejo de *rash*, acne e edema, a intervenção consistiu apenas na realização de consultas médicas em todos os casos.

Para alanina transaminase, considerou-se que 100% dos pacientes realizarão consultas médicas e exames de AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina e coagulograma. Além disso, estimou-se

que 70% dos pacientes realizarão ultrassonografia de abdômen total, 50% tomografia computadorizada e 10% terão necessidade de biópsia.

Para hepatite medicamentosa, considerou-se que 80% dos pacientes farão acompanhamento ambulatorial, 15% em pronto-socorro e 5% serão hospitalizados.

Para neuropatia periférica, a intervenção consiste em duas consultas médicas e uma eletroneuromiografia. Para dor articular, duas consultas médicas em 100% dos casos, duas ultrassonografias em 60%, e duas ressonâncias magnéticas em 20%. Para perda de memória, duas consultas médicas em todos os casos e duas ressonâncias magnéticas em 20% dos casos.

Dos pacientes que apresentam prurido, estimou-se que 98% farão acompanhamento ambulatorial e 2% em pronto socorro. Dos que apresentam epigastria, essas proporções são de 90% e 10%, respectivamente.

Os custos do manejo de um episódio de cada evento adverso estão sumarizados na Tabela 8.

Tabela 8 Custo do tratamento de eventos adversos

Evento Adverso	Custo por episódio	
Alanina transaminase grau ≥3	R\$	1.472,83
Hepatite	R\$	2.179,09
Rash ≥2	R\$	70,66
Neuropatia Periférica ≥2	R\$	868,68
Acne	R\$	141,32
Edema	R\$	70,66
Prurido	R\$	149,61
Espigastralgia	R\$	955,44
Dor articular	R\$	859,43
Perda de memória	R\$	644,79

6.2.9 Medida de efetividade

A medida de efetividade adotada neste modelo como **caso base** foi **caso de TB evitado**, uma vez que ele representa a finalidade global de um teste diagnóstico de ILTB. A partir das probabilidades de transição, pode-se estimar quantos

casos de TB ativa foram evitados em cada uma das populações, considerando os pacientes testados com IGRA ou PPD. Além desse, foi realizada uma segunda análise utilizando o **número de casos de falso-negativos evitados**.

Para o cálculo do resultado de custo-efetividade, considerou-se uma coorte de 1000 pacientes, dos quais 50% seriam testados com cada comparador. As estimativas para cada população estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 Casos de TB evitados a partir do diagnóstico com IGRA ou PPD

População	IGRA	PPD
HIV positivos	496	489
Doença renal avançada	492	484
Biológicos	500	494

IGRA: teste de liberação de interferon-gama; PPD: teste tuberculínico; HCT: transplante de células-tronco; T. renal: transplante renal

O resultado desta análise de custo-efetividade foi expresso através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esse índice é calculado a partir da divisão da diferença de custos entre a coorte testada com IGRA e PPD pela diferença de efetividade entre as coortes.

$$RCEI = \frac{\text{Custo IGRA} - \text{Custo PPD}}{\text{Casos de TB evitados com IGRA} - \text{Casos de TB evitados com PPD}}$$

6.2.10 Análise de Sensibilidade Determinística

Uma análise de sensibilidade determinística multivariada foi realizada para avaliar a influência da variabilidade e incerteza dos parâmetros utilizados no modelo na RCEI.

As probabilidades de transição foram variadas de acordo com os intervalos de confiança reportados nos estudos dos quais foram extraídos ou a partir de dados de estudos adicionais nas respectivas populações.

Os custos dos testes diagnósticos, de quimioprofilaxia e tratamento de TB foram variados em mais ou menos 20%.

6.2.11 Análise de Sensibilidade Probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística para testar a consistência dos resultados de acordo com a variabilidade e incerteza dos parâmetros. Foi utilizado o método de Monte Carlo e foram feitas 1000 simulações considerando a distribuição *beta moments* para as probabilidades de transição e gama para os custos.

Os resultados são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar), a qual mostra a probabilidade de custo-efetividade perante um determinado limiar de disposição a pagar.

6.2.12 Resultados

Pacientes HIV positivos

A partir da simulação de uma coorte de 1000 pacientes HIV positivos, estimou-se que a realização do teste de ILTB com IGRA está associada a um total de 496 casos de TB evitados, comparados a 489 pela realização de PPD. Os custos totais de IGRA foram de R\$429.037, comparados a R\$ 258.642 para PPD. A RCEI calculada para IGRA, comparado ao PPD, no Sistema de Saúde Suplementar, foi de R\$ 26.315 por caso de TB evitado (Tabela 10).

Tabela 10. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos

HIV +	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados	496	489	6
Custo	R\$ 429.037	R\$ 258.642	R\$ 170.396
RCEI			R\$ 26.315

RCEI – Razão de custo efetividade incremental

A análise adicional, o uso de IGRA em pacientes com HIV evita a ocorrência de 173 casos falso-negativos, com um RCEI de R\$ 984 (Tabela 11).

Tabela 11. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes HIV positivos para casos falso-negativos.

HIV +	IGRA	PPD	Incremental
-------	------	-----	-------------

Casos falso-negativos	18	191	173
Custo	R\$ 429.037	R\$ 258.642	R\$ 170.396
RCEI			R\$ 984

A análise de sensibilidade univariada mostra que as duas variáveis de maior impacto na análise são a sensibilidade do teste IGRA e a proporção de resultados negativos que migram para TB ativa (Figura 2).

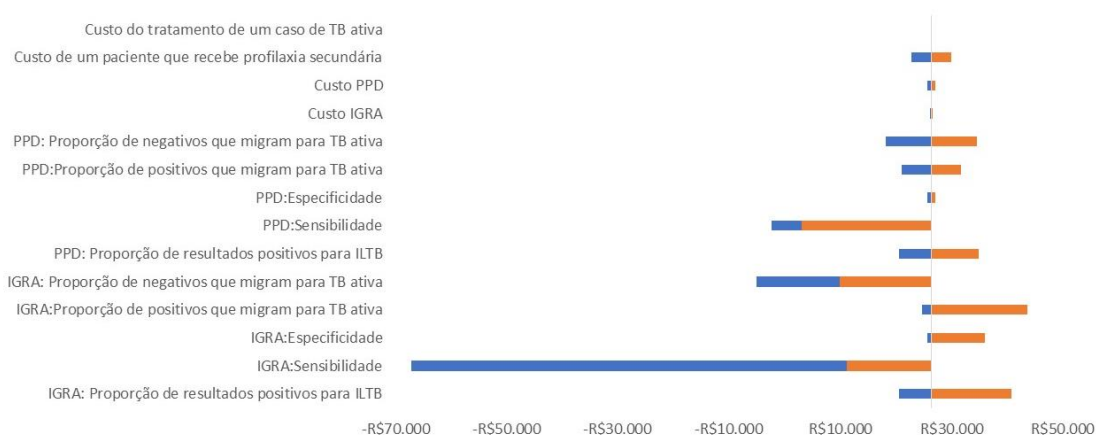


Figura 2. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativa evitados em pacientes com HIV.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os dados determinísticos, sendo que a maior parte das simulações mostraram que o teste IGRA é mais caro em relação aos custos totais e traz mais benefícios (maior número de casos de TB ativa evitados) (Figura 3A). O teste IGRA apresenta 50% de chance de ser a opção mais custo-efetiva quando a disposição a pagar é de cerca de R\$30.000, para o desfecho de casos de TB ativa evitados (Figura 3B).

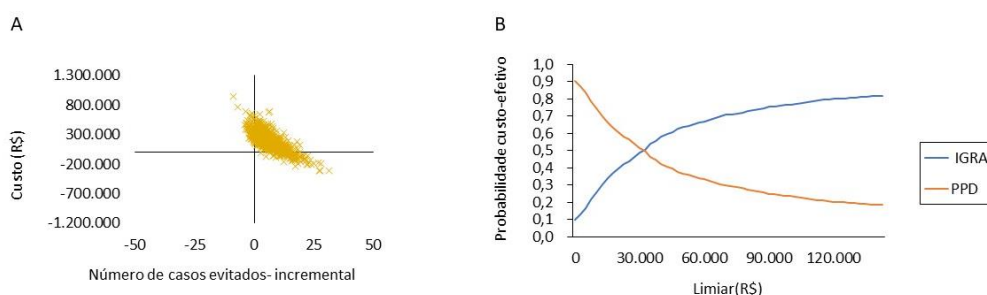


Figura 3. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com HIV.

Pacientes com doença renal avançada em hemodiálise

A partir da simulação de uma coorte de 1000 pacientes com doença renal avançada em hemodiálise, estimou-se que a realização do teste de ILTB com IGRA está associada a um total de 492 casos de TB evitados, comparados a 484 pela realização de PPD. Os custos totais de IGRA foram de R\$ 755.258, comparados a R\$ 823.146 para PPD.

Ao calcular a RCEI calculada para IGRA, comparado ao PPD, no Sistema de Saúde Suplementar, o teste IGRA é dominante, ou seja, apresenta menor custo e maior efetividade (Tabela 12).

Tabela 12. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD em pacientes com doença renal avançada em hemodiálise

Doença Renal e Hemodiálise	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados	492	484	8
Custo	R\$ 755.258	R\$ 823.146	-R\$ 67.888
ICER			IGRA domina PPD

A análise de sensibilidade univariada mostra que as duas variáveis de maior impacto na análise são a especificidade do teste IGRA e a proporção de resultados positivos para infecção latente de tuberculose na amostra avaliada (Figura 4).

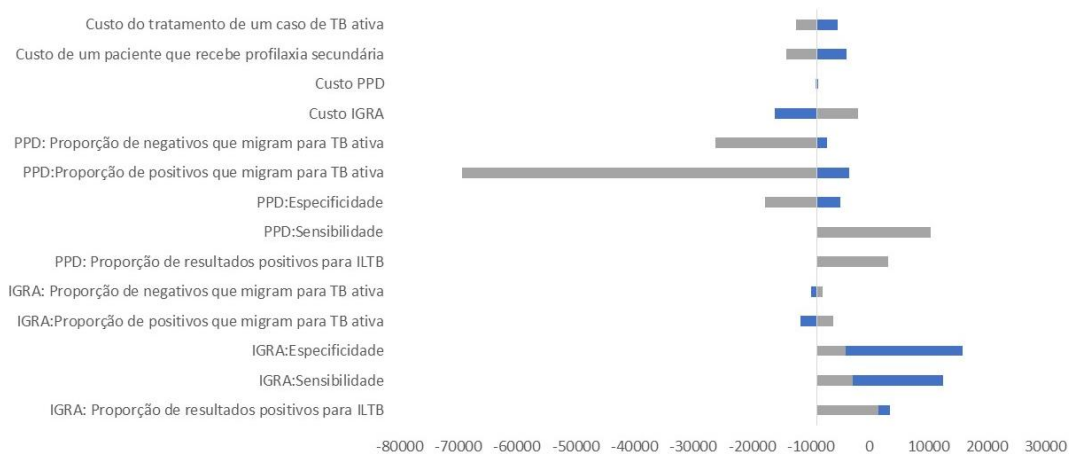


Figura 4. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativos evitados em pacientes com doença renal.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os dados determinísticos, sendo que a maior parte das simulações mostraram que o teste IGRA é mais barato em relação aos custos totais e traz mais benefícios (maior número de casos de TB ativa evitados) (Figura 5A). Independente da disposição a pagar, o teste IGRA é mais custo-efetivo do que o PPD (Figura 5B).

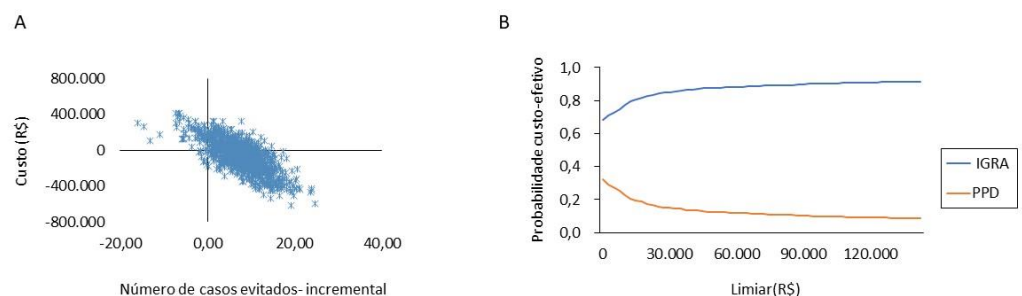


Figura 5. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com doença renal.

Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos imunobiológicos

A partir da simulação de uma coorte de 1000 pacientes reumáticos em tratamento com medicamentos imunobiológicos, estimou-se que, a realização do teste de ILTB com IGRA está associada a um total de 500 casos de TB evitados,

comparados a 494 pela realização de PPD. Os custos totais de IGRA foram de R\$ 427.628, comparados a R\$ 510.418 para PPD.

A RCEI calculada para IGRA, comparado ao PPD, no Sistema de Saúde Suplementar, mostrou que IGRA é dominante, ou seja, apresenta menor custo e maior efetividade (Tabela 13).

Tabela 13. Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD pacientes com doenças reumáticas em tratamento com medicamentos biológicos

Reumáticos	IGRA	PPD	Incremental
Casos de TB evitados	500	494	6
Custo	R\$ 427.628	R\$ 510.418	-R\$ 82.790
ICER			IGRA domina PPD

A análise de sensibilidade univariada mostra que as duas variáveis de maior impacto na análise são a sensibilidade do teste IGRA e a proporção de resultados positivos para infecção latente de tuberculose na amostra avaliada (Figura 6).

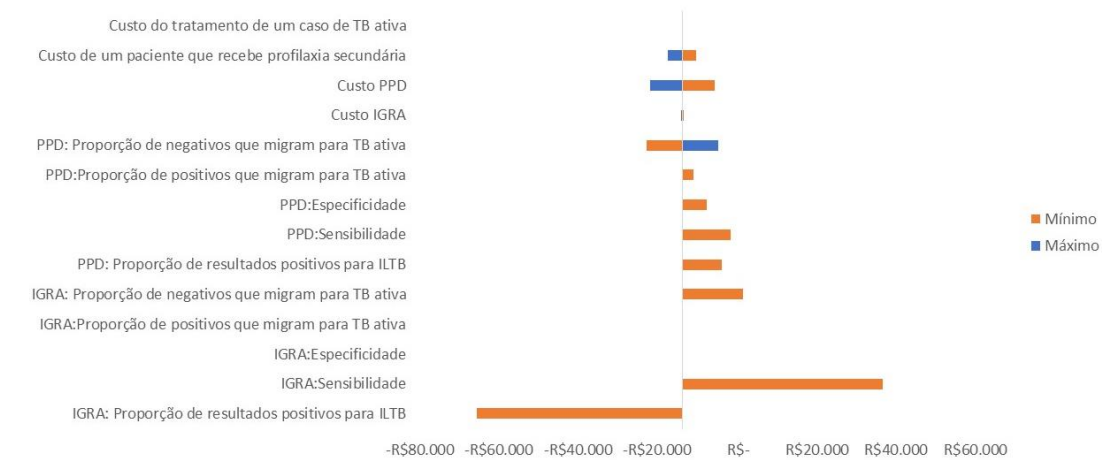


Figura 6. Diagrama de tornado para o desfecho de casos de TB ativos evitados em pacientes com artrite reumatoide.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os dados determinísticos, sendo que todas as simulações mostraram que o teste IGRA é mais barato em relação aos custos totais e traz mais benefícios (maior número de casos de TB ativa evitados) (Figura 7A). Independente da disposição a pagar, o teste IGRA é mais custo-efetivo do que o PPD (Figura 7B).

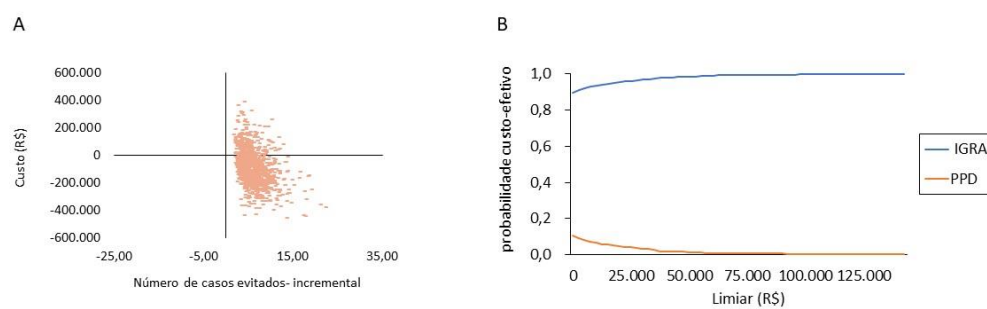


Figura 7. Gráfico de dispersão (A) e curva de aceitabilidade de custo efetividade (B) para o desfecho casos de TB ativos evitados em pacientes com artrite reumatoide.

7.4 Conclusões

Levando em consideração o caso base, ou seja, o custo para evitar um caso de tuberculose ativa, o uso de IGRA se mostrou dominante em pacientes com doença renal e pacientes com artrite reumatoide em tratamento com imunobiológicos. Esse resultado mostra que, ao apresentar maior valor preditivo positivo e negativo nessas populações, o uso de IGRA é responsável por menores custos de tratamento e maior efetividade (maior número de casos de TB ativa evitados).

Para pacientes com HIV, o custo para evitar um caso de tuberculose ativa é de aproximadamente R\$26 mil. No entanto, quando analisamos um cenário alternativo em que a medida de desfecho é o número de casos falso-negativos, a RCEI custa cerca de R\$ 900. Ou seja, R\$ 900 reais são pagos para evitar um caso de falso negativo, caso esse que não receberia tratamento para TB latente e teria não apenas o potencial de desenvolver tuberculose ativa e suas complicações, como o potencial de infectar outras pessoas. Sabendo que a sensibilidade de PPD em pacientes com HIV é prejudicada, como observada no estudo de Santini (2011)¹, o uso de um teste que previna a ocorrência de falso diagnóstico negativo nessa população é essencial.

A análise de impacto orçamentário não deve ser interpretada de maneira isolada, mas em conjunto com a análise de custo efetividade. O uso de IGRA em pacientes com HIV acarreta em um aumento de custo para o sistema de saúde, embora esse aumento seja acompanhado de aumento de benefício clínico. O uso de IGRA em pacientes com doença renal e utilizando imunobiológicos para artrite reumatoide tem o potencial de gerar economia ao sistema de saúde.

Importante notar que o modelo não leva em consideração a taxa de retorno de pacientes para a medição de PPD. Tal dado poderia resultar em maiores benefícios e maior economia à análise realizada.

2 RECOMENDAÇÕES E LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

A tuberculose ainda é um problema de saúde pública no Brasil, que afeta em média 33,5 pessoas a cada 100 mil habitantes por ano. Uma das principais estratégias para conter esta epidemia e reduzir os danos causados pela doença é melhorar o diagnóstico de casos de ILTB, a forma latente que, apesar de não ter demonstração clínica de sintomas, está associada ao desenvolvimento de TB ativa em cerca de 10% dos casos²².

Ainda que não haja um padrão-ouro no diagnóstico de ILTB, atualmente o PPD é a metodologia mais utilizada no Brasil. Entretanto, ela possui uma série de limitações, como reação cruzada com a vacina BCG e MBNT, relato de anergia/resultados falsos negativos em pacientes imunocomprometidos, risco de erro na mensuração do tamanho da endureção cutânea e necessidade de duas etapas para conclusão do exame^{4,23-27}.

Como alternativa, os testes IGRA utilizam técnicas imunoenzimáticas para a detecção da liberação de interferon-gama pelo *Mycobacterium tuberculosis* no sangue dos pacientes. Assim, é necessária apenas uma visita do paciente para a coleta da amostra, o que aumenta a probabilidade de finalização do diagnóstico. Internacionalmente, o uso de testes IGRA para o diagnóstico de ILTB é recomendado por várias diretrizes²⁸⁻³⁰.

De acordo com a revisão sistemática realizada, os testes IGRA demonstraram superioridade em relação ao PPD na predição do desenvolvimento de TB ativa^{23,24,31,32}. Em três^{24,31,32} dos quatro estudos prospectivos que compararam somente ELISA (QFT e QFT-GIT) a PPD, houve uma maior correlação entre QFT positivo e progressão para TB ativa, enquanto que para os dois estudos^{23,33} que compararam apenas ELISPOT (T-SPOT.TB) a PPD, a correlação a favor entre ELISPOT positivo e incidência de TB foi demonstrada em apenas um deles.

Ao melhorar a identificação de casos de ILTB através dos testes IGRA, pode-se considerar que os pacientes serão melhor diagnosticados, e, portanto, apenas aqueles que realmente possuem a infecção realizarão quimioprofilaxia. Além disso, como a predição de desenvolvimento de TB ativa pode ser melhor realizada com IGRA, o tratamento profilático dos pacientes corretos pode evitar o desenvolvimento de novos casos de TB.

Os testes IGRA demonstraram-se eficazes e custo-efetivos no diagnóstico de ILTB nas populações estudadas. Assim, essa metodologia apresenta-se como uma

alternativa para melhorar o diagnóstico de ILTB no Brasil, em alinhamento com os três pilares estabelecidos pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose.

3 REFERÊNCIAS

1. Santin M, Casas S, Saumoy M, Andreu A, Moure R, Alcaide F, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Nov 22];69(1):59–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146715>
2. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2008 Aug 5 [cited 2018 Nov 22];149(3):177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593687>
3. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 22];17(1):200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274215>
4. Lee SSJ, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, et al. High Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Patients in End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and Tuberculin Skin Test. *Infection* [Internet]. 2009 Apr 10 [cited 2018 Nov 22];37(2):96–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139810>
5. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, et al. The Diagnostic Accuracy of Tests for Latent Tuberculosis Infection in Hemodialysis Patients. *Transplantation* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Nov 22];99(5):1084–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286055>
6. Kim J-H, Won S, Choi C-B, Sung Y-K, Song GG, Bae S-C. Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *International Journal*

- of Rheumatic Diseases [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Nov 22];18(3):315–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351815>
7. Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2011.
 8. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2014 Aug 23 [cited 2018 Nov 22];384(9944):682–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835842>
 9. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Nov 23];34(12):1049–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001200010&lng=pt&tlng=pt
 10. SINAN. TabNet Win32 3.0: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 20]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>
 11. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Nov 20];35(10):1018–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001000011&lng=pt&tlng=pt
 12. Gusmão Filho FAR de, Marques-Dias MJ, Marques HH de S, Ramos SRT da S. Tuberculose do sistema nervoso central em crianças: 2. Tratamento e evolução. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Nov 20];59(1):77–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000100016&lng=pt&tlng=pt
 13. Silva DR, Gazzana MB, Dalcin P de TR. Tuberculose grave com necessidade de internação em UTI. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2012 Jun

[cited 2018 Nov 20];38(3):386–94. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000300015&lng=pt&tlng=pt

14. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011 Dec;89(12):864–72.
15. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. Nódulo intracavitário em tuberculose em atividade: diagnóstico diferencial de aspergiloma. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):562–3.
16. Ruiz Júnior RL, Oliveira FHS de, Piotto BLB, Muniz FA e S de SL, Cataneo DC, Cataneo AJM. Tratamento cirúrgico de aspergiloma pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2010 Dec [cited 2018 Nov 20];36(6):779–83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000600016&lng=pt&tlng=pt
17. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of Aspergillosis-Related Hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2018 Nov 20];31(6):1524–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/317487>
18. Da Cruz R, Vieira A, Fregona G, Palaci M, Dietze R, Leonor E, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo Epidemiological Profile of Multidrug-Resistant Tuberculosis cases in Espírito Santo [Internet]. Vol. 10, *Rev Bras Epidemiol*. 2007 [cited 2018 Nov 20]. Available from: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rbepid/v10n1/06.pdf
19. Marsico GA. Tratamento cirúrgico da tuberculose pulmonar multirresistente. Surgical treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis [Internet]. Vol. 18, *Pulmão RJ*. 2009 [cited 2018 Nov 20]. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2009/n_01/07.pdf
20. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 2016.
21. Crefito. Referencial Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos [Internet].

- 2018 [cited 2018 Jul 10]. Available from:
<http://www.crefito10.org.br/conteudo.jsp?ids=57>
22. Brasil. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. 2018. 49.
 23. Kim S-H, Lee S-O, Park JB, Park I-A, Park SJ, Yun S-C, et al. A Prospective Longitudinal Study Evaluating the Usefulness of a T-Cell-Based Assay for Latent Tuberculosis Infection in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Nov 22];11(9):1927–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749641>
 24. Lee Y-M, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, Kim D-Y, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Infection* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Nov 22];69(2):165–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647146>
 25. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Nov 22];142(1):63–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490872>
 26. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Nov 22];12(1):45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846592>
 27. Overton K, Varma R, Post JJ. Comparison of Interferon-γ Release Assays and the Tuberculin Skin Test for Diagnosis of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Nov 22];81(1):59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29256218>
 28. OMS. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2018.
 29. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated

- guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports [Internet]. 2010 Jun 25 [cited 2018 Nov 22];59(RR-5):1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577159>
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011 [cited 2018 Nov 22]; Available from: www.ecdc.europa.eu
 31. Moon SM, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Infectious Disease [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Nov 22];15(1):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823749>
 32. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Nov 22];17(10):1053–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716677>
 33. Sherkat R, Yaran M, Shoaie P, Mortazavi M, Shahidi S, Hamidi H, et al. Concordance of the tuberculin skin test and T-SPOT(®).TB test results in kidney transplant candidates. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Nov 22];19(Suppl 1):S26-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002890>