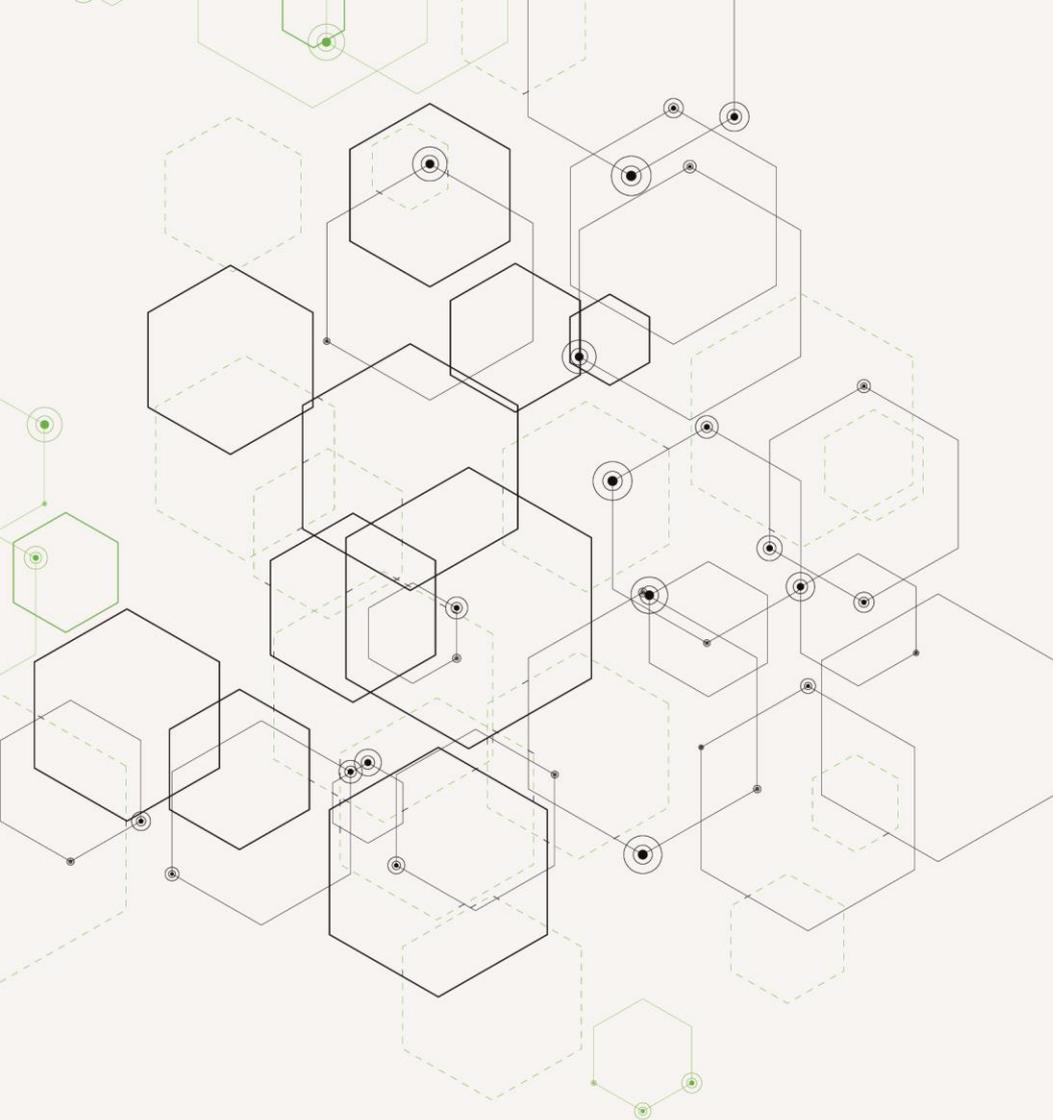


Relatório de **recomendação**

Agosto de 2020

PROCEDIMENTO

Teste de liberação interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos



Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

QUADRO 1- PRINCIPAIS TIPOS DE ESTUDOS UTILIZADOS NO PROCESSO DE INCORPORAÇÃO OU EXCLUSÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO ÂMBITO DO SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise Parecer Técnico-científico	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	144
Quadro 2- Pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante de acordo com o acrônimo picos.....	155
Quadro 3- Estratégia de busca nas bases informadas pelo demandante.	16
Quadro 4- Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....	188
Quadro 5- Estudos incluídos na avaliação crítica e principais resultados.	2020
Quadro 6- Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas nesta análise pela ferramenta robis.	299
Quadro 7- Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	311
Quadro 8- Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante.....	355
Quadro 9- Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante.	366
Quadro 10- Estimativa do número de pacientes elegíveis para realização do teste igra apresentada pelo demandante..	39
Quadro 11- <i>Market share</i> após a incorporação do teste igra apresentada pelo demandante.....	40
Quadro 12- Resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo misto elaborado pelo demandante com árvore de decisão (A) e modelo tipo Markov (B).	333
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	11
4.1	Infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis (ILTB).....	11
4.1.1	Diagnóstico da ILTB.....	12
4.1.2	Tratamento da ILTB.....	12
5.	A TECNOLOGIA.....	13
5.1	Descrição da tecnologia	13
5.2	Ficha técnica	13
5.3	Preço proposto para incorporação	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	15
6.2	Avaliação crítica da demanda	17
6.2.1	Evidências clínicas.....	20
6.2.2	Avaliação da qualidade dos estudos.....	28
6.2.3	Considerações sobre as evidências clínicas	29
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
7.1	Modelo e parâmetros incluídos.....	32
7.2	Custos.....	33
7.3	Resultados.....	36
7.4	Análise crítica.....	38
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	38
8.1	População elegível	39
8.2	Cenários	40
8.3	Resultados.....	40
8.4	Análise crítica.....	42
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	43
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas sobre acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de liberação de interferon-gama (do inglês *interferon gamma release assay* - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda foi apresentada pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML), em abril de 2020.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de liberação de interferon-gama (do inglês *interferon gamma release assay* - IGRA).

Indicação: Detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes imunocomprometidos.

Demandante: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Introdução: A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *M. tuberculosis* sem evidência, sintomas clínicos ou achados radiológicos de doença ativa. Estima-se que um terço da população mundial possua ILTB. A importância de diagnosticar a ILTB reside no potencial de reativação para a doença ativa e transmissível quando o indivíduo estiver imunossuprimido com comorbidades ou em terapia biológica. Quando identificado o potencial de desenvolvimento de doença ativa em um indivíduo com ILTB é recomendada a realização do tratamento preconizado, de forma a impedir que ocorra a reativação. A identificação e tratamento da ILTB constituem estratégias fundamentais para reduzir a carga global de tuberculose, especialmente em países em desenvolvimento.

Perguntas de pesquisa: O uso de IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB e capacidade para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa, em comparação ao PPD, em pacientes imunocomprometidos?

Evidências Clínicas: Foram analisadas dez revisões sistemáticas que avaliaram o desempenho do IGRA em relação ao PPD para os desfechos: 1) Acurácia na identificação de tuberculose latente; 2) Progressão para tuberculose ativa; e 3) Associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco. Quanto às evidências científicas observou-se que, em relação à acurácia diagnóstica de IGRA e PPD, houve melhor desempenho do teste IGRA. Em um dos estudos foi identificado que IGRA apresentou maior especificidade, que variou de 98% (IC95% 86,8 - 99,9%) a 100% (IC95% 97,6 - 100%), em comparação com o PPD, que variou de variou de 55% (IC95% 38,5-70,7) a 95% (IC95% 87,7-97,2%). Outro estudo identificou, para o PPD, considerando como padrão de referência o histórico de TB, a sensibilidade foi de 62% (51%–72%) e especificidade de 64% (61%–67%). Para o IGRA, considerando como padrão de referência a TB prévia, a sensibilidade foi de 59% (39%–76%) e especificidade de 68% (61%–75%). Foram identificadas em outra revisão, as seguintes medidas combinadas para o PPD: sensibilidade (46% IC 95% 38–54%), especificidade (86% IC 95% 75–93%), valor preditivo positivo (46,3% IC 95% 40–52) e valor preditivo negativo (88,7% IC 95% 87–89); e para o IGRA as medidas foram: sensibilidade (58% IC 95% 41–73%), especificidade (89% IC 95% 77–95%), VPP (72,7% IC 95% 68–76) e VPN (80,6% IC 95% 78–82). Em relação ao desempenho do IGRA em comparação com o PPD para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa, identificou-se que não houve diferença entre os testes. Um dos estudos identificou que os dois testes apresentam resultados semelhantes em relação ao risco de tuberculose (RR combinada de 2,11 [IC95% 1,29-3,46] para IGRA *versus* 1,60 [0,94-2,72] para PPD). Estudos que avaliaram a associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco, concluíram que IGRA apresenta melhor desempenho. Um dos estudos identificou forte associação de IGRA com histórico de infecção por TB (OR 6,01; IC 95% 2,66-13,56), com evidência radiológica (OR 2,97; IC 95%, 1,30-6,82) e contato (OR 3,52; IC 95% 1,69-7,31). Enquanto PPD apresentou fraca associação com histórico de infecção por TB (OR 1,95; IC 95% 1,17-3,23) e não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de PPD com evidência radiológica (OR 0,79; IC 95%, 0,90-3,25) ou contato (OR 0,88; IC 95% 0,43-1,82). Estudos que investigaram a influência da vacinação BCG na positividade dos testes identificaram que os resultados positivos dos testes IGRA não são afetados pela vacinação com BCG, diferentemente do PPD. Os estudos indicaram melhor desempenho do IGRA em pacientes imunocomprometidos e crianças quando comparado ao PPD. A principal limitação dos estudos de acurácia diagnóstica dos testes IGRA e PPD é a falta de um padrão-ouro diagnóstico, o que representa um problema para a detecção precisa da tuberculose latente.

Avaliação Econômica: Foi realizada análise de custo-efetividade utilizando modelo misto de árvore de decisão e Markov, que considerou diagnóstico da ILTB, quimioprofilaxia e tratamento da tuberculose ativa e suas complicações. O teste IGRA foi dominante (apresentou maior benefício clínico e menor custo) em relação ao PPD para as populações de crianças, pacientes com HIV positivo e pacientes candidatos a transplante de medula óssea. Para as demais populações não houve dominância do IGRA. Para a população com doença inflamatória intestinal, bem como para pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, os testes apresentaram a mesma efetividade (mesmo número de casos de TB ativa evitados), e houve um aumento no custo de R\$ 115,00 e R\$ 240,00, respectivamente. Para as populações de pacientes com doença renal avançada e pacientes com doenças reumáticas, os valores de RCEI foram, respectivamente, de R\$

24.199 e R\$ 12.894, por caso evitado de TB ativa. Como principal limitação da análise, julgou-se a ausência de clareza quanto aos pressupostos assumidos no modelo.

Análise de Impacto Orçamentário: O demandante realizou análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos, com *market share* que variou de 10% a 50% neste período. Nas populações de crianças contatos com casos de tuberculose ativa, pacientes HIV positivos e pacientes candidatos a transplante de medula óssea, foi estimada uma economia ao sistema de saúde, nos cinco anos compreendidos na análise, de R\$ 13.490.930,00, R\$ 168.218.045,00 e R\$ 11.538,00, respectivamente. Houve economia, pois, foi assumido pelo demandante que, com a utilização do teste IGRA, são poupados recursos relativos ao tratamento da tuberculose ativa e suas complicações. Para as demais populações, houve impacto orçamentário incremental. O impacto acumulado nos cinco anos da análise, para a população de pacientes com doença renal avançada em diálise foi de R\$ 18.586.206,00, para a população de pacientes com doenças reumáticas foi de R\$ 8.049.834,00, para a população de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos o impacto acumulado foi de R\$ 1.279.048,00, e para a população de pacientes com doença inflamatória intestinal foi de R\$ 5.633.234,00. Considerando todas as populações, tem-se que o impacto orçamentário total da incorporação de IGRA para o diagnóstico da ILTB em indivíduos imunocomprometidos resultou em economia para o sistema de saúde de aproximadamente R\$ 148 milhões, em cinco anos, pois a população estimada de pacientes HIV positivos, para a qual houve economia de recursos, foi proporcionalmente maior em relação às demais.

Experiência internacional: De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ambos os testes IGRA e PPD podem ser utilizados para o diagnóstico da ILTB. O *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) recomendam a utilização dos testes IGRA no diagnóstico de ILTB, especificamente com o objetivo de identificar indivíduos para terapia preventiva. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a utilização de IGRA em conjunto ao PPD em pacientes gravemente imunocomprometidos e recomenda ou apenas IGRA, ou IGRA em conjunto ao PPD, para pacientes imunocomprometidos. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda os testes IGRA como um teste confirmatório para pessoas com PPD positivo ou em indivíduos imunocomprometidos com um PPD negativo, se houver suspeita de um teste falso-negativo.

Considerações Finais: A importância de diagnosticar a ILTB reside no potencial de reativação para a doença ativa e transmissível quando o indivíduo estiver imunossuprimido com comorbidades ou em terapia biológica. Em conclusão, a presente avaliação conclui que o teste IGRA para o diagnóstico de ILTB representa uma alternativa válida ao PPD, ou pode ser utilizado em conjunto com este, principalmente em indivíduos imunocomprometidos e crianças, além de representar a melhor escolha para indivíduos vacinados com BCG.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de liberação interferon-gama (IGRA) para detecção de ILTB em pacientes em uso de imunossupressores, pacientes HIV positivo e candidatos a transplante de medula óssea e órgãos. Considerou-se que para os grupos de pacientes supracitados há economia de recursos, uma vez que o tratamento de pacientes falso positivos para ILTB pode ser evitado. Além disso, o atual cenário envolvendo a dificuldade para a aquisição do teste tuberculínico pelo SUS também foi considerado, isso porque o status de 'produto para saúde' foi alterado para 'medicamento', resultando no atendimento das exigências de registro do teste pela única empresa que realiza o fornecimento ao país. A capacidade de infraestrutura e o nível de biossegurança dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública foram apresentadas como pontos positivos para execução do IGRA, levando em consideração que, em caso de incorporação da tecnologia, a aquisição do teste será destinada principalmente aos laboratórios da rede e consistirá em uma modalidade de compra de forma centralizada no âmbito do Ministério da Saúde. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa, de evolução crônica, causada *pelo Mycobacterium tuberculosis*. A transmissão ocorre por via respiratória, por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro, de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea (1). Os indivíduos com baciloscopia positiva no escarro (identificação do bacilo álcool-ácido resistente - BAAR, pelo método de Ziehl-Nielsen) possuem maior capacidade de transmissão, entretanto, aqueles com baciloscopia negativa no escarro e com outros exames bacteriológicos positivos, como cultura e testes moleculares, também podem transmitir a doença, apesar da menor infectividade (2).

Estudos sugerem que o adoecimento por tuberculose é determinado pela relação entre fatores provenientes do ambiente da comunidade, ambiente domiciliar e características individuais (3). A doença pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido. As principais formas de apresentação são a forma primária (primeiro contato do indivíduo com o bacilo, comum em crianças), a pós-primária ou secundária (mais comum em adolescentes e adultos jovens), e a miliar (forma grave da doença, comum em pacientes imunocomprometidos). Os sintomas clássicos, como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, podem ocorrer nas três apresentações. O tratamento da tuberculose no Brasil é padronizado e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para todos os casos diagnosticados (1).

Apesar de ser uma doença tratável e curável, a tuberculose constitui grave problema de saúde pública e continua sendo a principal causa de morte por uma doença infecciosa entre adultos em todo o mundo (4). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano de 2018, dez milhões de pessoas adoeceram por tuberculose e 1,5 milhão de pessoas morreram pela doença no mundo(5).

4.1 Infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)

Estima-se que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* adoeçam, sendo 5% nos dois primeiros anos que sucedem a infecção e 5% ao longo da vida, caso não recebam o tratamento preventivo preconizado. A tuberculose primária, que ocorre logo após a infecção, é comum em crianças e nos pacientes com condições imunossupressoras. Habitualmente é uma forma grave, porém com baixo poder de transmissibilidade. Em outras circunstâncias, o sistema imune é capaz de contê-la, pelo menos temporariamente. Os bacilos podem permanecer como latentes (infecção latente pelo *M. tuberculosis* – ILTB) por muitos anos até que ocorra a reativação, produzindo a chamada tuberculose pós-primária (ou secundária). O risco de desenvolver a tuberculose ativa depende de vários fatores, sendo o mais importante deles, o estado imunológico do indivíduo (1).

A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos de *M. tuberculosis* sem evidência sintomas clínicos ou achados radiológicos de doença ativa. Apesar de não haver teste padrão-ouro para ILTB, o que impossibilita a determinação da carga global real, estima-se que um terço da população mundial possua ILTB

(6). A importância de diagnosticar a ILTB reside no potencial de reativação para a doença ativa e transmissível quando o indivíduo estiver imunossuprimido com comorbidades ou em terapia biológica. Quando identificado o potencial de desenvolvimento de doença ativa em um indivíduo com ILTB é recomendada a realização do tratamento preconizado, de forma a impedir que ocorra a reativação. A identificação e tratamento da ILTB constituem estratégias fundamentais para reduzir a carga global de tuberculose, especialmente em países em desenvolvimento (6).

4.1.1 Diagnóstico da ILTB

Atualmente o teste padrão utilizado para detecção da ILTB no SUS é o teste tuberculínico PPD (do inglês *purified protein derivative* - PPD), que depende de uma resposta de hipersensibilidade tardia a uma proteína purificada derivada de *M. tuberculosis* (1). O PPD consta na tabela SIGTAP com o código 02.02.03.024-5 (intradermoreação com derivado proteico purificado) (7).

O PPD apresenta baixo custo e não requer componentes de laboratório. No entanto, os resultados deste teste podem ser confundidos pela identificação de micobactérias não tuberculosas (NTM), vacina *Bacille Calmette-Guerin* (BCG), status imunológico do indivíduo, fatores relacionados à realização do teste e leitura dos resultados (1).

A identificação recente de antígenos de *M. tuberculosis* ausentes na BCG e na maioria das MNT, permitiram o desenvolvimento de testes diagnósticos mais específicos como o teste de liberação de interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA). Esses testes detectam interferon-gama liberado pelas células T quando expostos a antígenos do *M. tuberculosis in vitro*. Os testes IGRA apresentam vantagens operacionais em relação ao PPD como o fato de serem realizados em uma única visita, com os resultados disponíveis em 24 horas e possuir uma interpretação padronizada. As limitações da sua utilização são o alto custo e a necessidade de laboratório equipado com pessoal treinado. Da mesma forma que o PPD, o IGRA não permite a distinção entre tuberculose latente ou ativa (1). A literatura mais recente tem sugerido que o IGRA pode apresentar maior utilidade diagnóstica em populações imunossuprimidas, mais propensas a ter um resultado falso-negativo no PPD (8,9).

4.1.2 Tratamento da ILTB

Considerando o elevado número de pessoas infectadas pelo *M. tuberculosis*, o tratamento da ILTB é uma alternativa para reduzir as ativações e a transmissão da TB, uma vez que pode reduzir o risco de adoecimento por tuberculose ativa em 60% a 90% (1).

No Brasil, até o momento, eram recomendados dois esquemas terapêuticos para o tratamento da ILTB: um com isoniazida durante o período de seis ou nove meses e outro com rifampicina, indicada em condições específicas, por um período de quatro meses. Em 2018, a OMS recomendou que, em países com alta incidência de tuberculose, a associação de rifapentina e isoniazida pode ser oferecida semanalmente por três meses como alternativa ao tratamento com isoniazida em monoterapia no tratamento de adultos e crianças (1,10). A associação de rifapentina com isoniazida por três meses administrada semanalmente, conhecida como esquema 3HP, tem sido colocada como alternativa terapêutica

aos tratamentos de longa duração com isoniazida por oferecer vantagens posológicas, principalmente mantendo a adesão do paciente até a conclusão do tratamento. Segundo a OMS, a disponibilidade de tratamentos mais curtos para pessoas com ILTB oferece uma oportunidade para galvanizar os esforços na ampliação do tratamento preventivo da TB (1,3). Recentemente houve a solicitação de incorporação de regimes terapêuticos com a rifapentina, e houve aprovação pela Conitec da incorporação no SUS da rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB), com a publicação da Portaria SCTIE Nº19/2020, publicada em 15 de junho de 2020 (11).

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição da tecnologia

O teste de liberação de interferon-gama (IGRA) quantifica (*in vitro*) a resposta imune celular dos linfócitos T CD4+ e CD8+ a antígenos específicos do *M. tuberculosis*, por meio da detecção da citocina interferon-gama (IFN- γ) liberada por essas células. O teste usa uma combinação de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10 da micobactéria para estimular células em sangue total heparinizado. Essas proteínas estão ausentes em todas as cepas da BCG e da maioria das micobactérias não-tuberculosas com exceção de *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Indivíduos infectados por MTB geralmente possuem linfócitos que reconhecem esses e outros antígenos das micobactérias. Este processo de reconhecimento envolve a produção e secreção da citocina IFN- γ . Os testes IGRA registrados atualmente no Brasil são o QuantiFERON-TB Gold Plus® e o T-SPOT® TB. A diferença entre eles é em relação à técnica para mensuração de interferon-gama. Enquanto o QuantiFERON-TB® Gold Plus (QFT®-Plus), assim como as versões anteriores desses testes, utilizam o ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme linked immunosorbent assay* - ELISA) para mensuração dos níveis de interferon-gama, o teste T-SPOT.TB® usa o ensaio *immunospot* ligado à enzima (*enzyme linked immunospot* - ELISPOT) (12,13).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Produto para saúde.

Nome comercial:

- **QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)**

Nome da empresa: QIAGEN BIOTECNOLOGIA BRASIL LTDA.

Registro: 10322250071

Apresentação: 1 frasco (8UI/ml quando reconstituído); 1 frasco- Padrão IFN-g liofilizado; Concentrado 100x de conjugado liofilizado 0,3ml; Concentrado 20x de tampão de lavagem-100ml; Diluente Verde- 30ml; Solução de paragem de enzimas- 15 ml; Solução de substrato de enzimas- 30 ml.

Fabricante: QIAGEN GMBH – ALEMANHA

- **T-SPOT® TB**

Nome da empresa: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA

Registro: 80102512117

Apresentação: TB.300: 1 x 1 placa de microtitulação: 96 poços, fornecidos como 12 tiras x 8 poços; 2 x 0,8mL de Painel A; 2 x 0,8mL de Painel B; 2 x 0,8mL de controle positivo; 1 x 50 ul de conjugado (200x); 1 X 25mL de substrato BCIP/NBTplus.

Fabricante: OXFORD IMMUNOTEC LIMITED - REINO UNIDO

Patente: Não foram identificadas informações relativas às patentes dos testes.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1- APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

Apresentação	Preço unitário proposto para a incorporação ¹	Preço praticado em compras públicas ²
QuantiFERON®-TB GOLD Plus (QFT® Plus)	R\$ 61,69	-
T-SPOT® TB	Não apresentado no dossiê	-

1: No dossiê apresentado pelo demandante há a informação de que este foi o preço informado pelo fabricante e considerado nos estudos econômicos realizados.

2: Não foram localizados registros de compras públicas do teste (catmat 415257 descrição: Reagente analítico 4, tipo: conjunto completo, tipo de análise: quantitativo interferon gama humano, apresentação: teste, característica adicional: elisa) em consulta às bases Banco de Preços em Saúde (BPS) e SIASG nos últimos 18 meses. Acesso em 22/06/2020. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML) sobre acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de liberação de interferon-gama (IGRA - do inglês *interferon gamma release assay*) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). O documento original encaminhado pelo demandante será referenciado ao longo do texto e pode ser consultado nos anexos deste relatório.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O Quadro 2 apresenta a pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICOS para busca e seleção de evidências elaborada pelo demandante.

QUADRO 2- PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADA PELO DEMANDANTE DE ACORDO COM O ACRÔNIMO PICOS.

P	Paciente	Pacientes imunocomprometidos
I	Intervenção	Testes de liberação de interferon-gama (IGRA)
C	Comparador	Teste tuberculínico (prova tuberculínica – PPD)
O	Desfecho	Progressão para tuberculose ativa e acurácia na identificação de tuberculose latente
S	Tipo de estudo	Estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Foram apresentadas as seguintes questões:

- O uso de IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB em comparação ao PPD em pacientes imunocomprometidos?
- O uso de IGRA tem maior capacidade em detectar pacientes com ILTB e assim prevenir o surgimento de casos de TB ativa em comparação ao PPD em pacientes imunocomprometidos?
- O desempenho de IGRA é influenciado pelo estado de imunocomprometimento dos pacientes?

Foram consultadas as bases de dados PubMed, Lilacs e Scopus, utilizando as estratégias de busca que constam no Quadro 3. Foram considerados como critérios de elegibilidade os estudos que trouxessem a comparação da capacidade dos IGRAs em relação ao PPD em identificar ILTB e prever o desenvolvimento de TB ativa. Foram excluídos estudos realizados em animais ou células, estudos avaliando somente as populações de imigrantes, militares, contatos de casos

com TB ativa ou profissionais de saúde, artigos trazendo como desfecho apenas a taxa de concordância entre os testes e artigos de opinião ou revisões narrativas.

QUADRO 3- ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES INFORMADAS PELO DEMANDANTE.

MEDLINE			
#1	População	"Latent Tuberculosis"[Mesh] OR "latent tuberculosis infection"[TIAB] OR "LTBI"[TIAB]	3.840
#2	Intervenção	"Interferon-gamma Release Tests"[Mesh] OR "interferon-gamma release tests"[TIAB] OR "interferon-gamma release assays"[TIAB] OR "IGRA"[TIAB] OR "T-SPOT"[TIAB] OR "QuantiFERON"[TIAB] OR "QFT"[TIAB]	3.166
#3	Comparador	((("Tuberculin Test"[Mesh] OR "tuberculin test"[TIAB] OR TST[TIAB] OR "Mantoux test"[TIAB] OR "Mantoux skin test"[TIAB] OR PPD[TIAB]))	25.505
#4	Tipo de Estudo	((("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields]) OR ("longitudinal studies"[MeSH Terms] OR ("longitudinal"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "longitudinal studies"[All Fields] OR "prospective"[All Fields]) OR ("cross-sectional studies"[MeSH Terms] OR ("cross-sectional"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cross-sectional studies"[All Fields] OR ("cross"[All Fields] AND "sectional"[All Fields]) OR "cross sectional"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]))	6.797.650
		#1 AND #2 AND #3 AND #4	700
LILACS			
#1	População	tw:(("mh:(("Tuberculose Latente")) OR (mh:(("Latent Tuberculosis")) OR (tw:(("Infecção Tuberculosa Latente")) OR (tw:(("ILTB"))))	
#2	Intervenção	tw:(("tw:(("ensaio de liberação de interferon-gama")) OR (tw:(("teste de liberação de interferon-gama")) OR (tw:(("igra")) OR (tw:(("t-spot")) OR (tw:(("quantiferon")) OR (tw:(qft)))	
#3	Comparador	(mh:(("teste tuberculínico")) OR (tw:(("Prova Tuberculínica")) OR (tw:(("ppd")) OR (tw:(("mantoux"))	
		#1 AND #2 AND #3	63
SCOPUS			
#1	TITLE-ABS-KEY("latent tuberculosis infection" OR "latent tuberculosis" OR "LTBI")		5.879
#2	TITLE-ABS-KEY("Interferon-gamma Release Tests" OR "interferon-gamma release assays" OR "IGRA" OR "T-SPOT" OR "QuantiFERON" OR "QFT")		7.080
#3	TITLE-ABS-KEY("Tuberculin Test" OR "tuberculin test" OR TST OR "Mantoux test" OR "Mantoux skin test" OR PPD)		39.836
	# 1 AND #2 AND #3		1.518
#4	DOCTYPE(le OR ed)		3,239,581
#5	(TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans)))		2,318,911
#6	INDEX(Medline)		24,587,778
	(#1 and #2 and #3) and not #4 and not #5 and not #6		323

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

A estratégia de busca retornou 983 títulos e três estudos foram identificados por busca manual, sendo excluídos 848 estudos após a análise cuidadosa do título e do resumo. O texto completo dos 99 estudos foi avaliado, tendo sido identificados e incluídos 69 estudos no documento apresentado pelo demandante. Entre os estudos incluídos, 13 foram estudos observacionais com pacientes com HIV, 13 foram estudos sobre diagnóstico de infecção latente de tuberculose ativa em crianças, sendo 12 estudos observacionais e uma revisão sistemática com metanálise e os demais estudos foram realizados com pacientes imunossuprimidos com outras condições clínicas, sendo duas revisões sistemáticas e quatro revisões sistemáticas com metanálise. No documento apresentado pelo demandante está apresentada a tabela com as características de todos os estudos incluídos e sua descrição detalhada.

Foi relatado que o risco de viés dos estudos primários foi avaliado utilizando a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) e para as revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta ROBIS (*Risk of bias in systematic reviews*). A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). De acordo com o demandante, todos os estudos primários apresentaram baixo risco de viés e aplicabilidade adequada para todos os domínios tanto para pacientes com HIV+ como para crianças. A maior parte das revisões sistemáticas apresentou baixo risco de viés. A avaliação da qualidade da evidência realizada pelo GRADE resultou em um nível de evidência moderado, que foi reduzido devido à imprecisão.

6.2 Avaliação crítica da demanda

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica, em geral, os estudos de acurácia diagnóstica são realizados em amostras pequenas de casos, o que leva a estimativas com imprecisões consideráveis. Dessa forma, a elaboração de revisões sistemáticas e o cálculo da metanálise permitem o aumento da precisão da estimativa de desempenho do teste avaliado. Além disso, a metanálise de estudos de testes diagnósticos permite investigar a consistência do desempenho do teste entre diferentes delineamentos de estudos diagnósticos, em diferentes perfis de população (14). Diante desses aspectos, esta avaliação crítica teve por objetivo analisar estudos de revisão sistemática que buscaram avaliar se o uso do teste IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB em comparação ao PPD, teste atualmente recomendado no SUS para esta condição clínica. Por esse motivo, dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as revisões sistemáticas e excluídos os estudos primários (Quadro 4).

QUADRO 4- AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Jones et al. 2007 (15)		Estudo primário (Transversal)
Elzi et al. 2011 (16)		Estudo primário (Retrospectivo)
Oni et al. 2012 (17)		Estudo primário (Transversal)
Yang et al. 2013 (18)		Estudo primário (Prospectivo)
Pullar et al. 2014 (19)		Estudo primário (Longitudinal)
Rose et al. 2014 (20)		Estudo primário (Retrospectivo)
Souza et al. 2014 (21)		Estudo primário (Transversal)
Bourgarit et al. 2015 (22)		Estudo primário (Prospectivo)
Mandalakas et al. 2015 (23)		Estudo primário (Prospectivo)
Leung et al. 2016 (24)		Estudo primário (Prospectivo)
Lin et al. 2016 (25)		Estudo primário (Transversal)
Khawcharoenporn et al. 2017 (26)		Estudo primário (Prospectivo)
Klautau et al. 2018 (27)		Estudo primário (Transversal)
Lucas et al. 2010 (28)		Estudo primário (Prospectivo)
Adetifa et al. 2010 (29)		Estudo primário (Transversal)
MacHingaidze et al. 2011 (30)	X	Revisão sistemática e metanálise
Song et al. 2012 (31)		Estudo primário (Retrospectivo)
Rutherford et al. 2012 (32)		Estudo primário (Prospectivo)
Garazzino et al. 2014 (33)		Estudo primário (Retrospectivo)
Kim et al. 2015 (34)		Estudo primário (Retrospectivo)
Calzada-Hernández et al. 2015 (35)		Estudo primário (Retrospectivo)
Howley et al. 2015 (36)		Estudo primário (Transversal)
Perez-Porcuna et al. 2016 (37)		Estudo primário (Transversal)
Gudjónsdóttir et al. 2016 (38)		Estudo primário (Retrospectivo)
Kim et al. 2017 (39)		Estudo primário (Retrospectivo)
Gabriele et al. 2017 (40)		Estudo primário (Transversal)
Passalent et al. 2007 (41)		Estudo primário (Estudo transversal)
Lee et al. 2009 (12)		Estudo primário (Prospectivo)
Hoffmann et al. 2010 (42)		Estudo primário (Prospectivo)
Seyhan et al. 2010 (43)		Estudo primário (Transversal)
Rogerson et al. 2013 (44)	X	Revisão sistemática e metanálise
Al Wakeel et al. 2015 (45)		Estudo primário (Prospectivo)
Ferguson et al. 2015 (46)	X	Revisão sistemática e metanálise
Seyhan et al. 2016 (47)		Estudo primário (Prospectivo)
Ponce de Leon et al. 2008 (48)		Estudo primário (Transversal)
Vassilopoulos et al. 2011 (49)		Estudo primário (Transversal)
Tannus Silva et al. 2012 (50)		Estudo primário (Transversal)
Jung et al. 2012 (51)		Estudo primário (Prospectivo)
Hsia et al. 2012 (52)		Estudo primário (Análise combinada)
Kleinert et al. 2012 (53)		Estudo primário (Prospectivo)
Costantino et al. 2013 (54)		Estudo primário (Prospectivo)
Klein et al. 2013 (55)		Estudo primário (Prospectivo)

Song et al. 2013 (56)	X	Revisão sistemática e metanálise
Jung et al. 2014 (57)		Estudo primário (Prospectivo)
Lee et al. 2015 (58)		Estudo primário (Prospectivo)
Kim et al. 2015 (34)		Estudo primário (Retrospectivo)
Ruan et al. 2016 (59)	X	Revisão sistemática e metanálise
Sargin et al. 2018 (60)		Estudo primário (Transversal)
Papay et al. 2011 (61)		Estudo primário (Transversal)
Çekiç et al. 2015 (62)		Estudo primário (Retrospectivo)
Abreu et al. 2016 (63)		Estudo primário (Prospectivo)
Al-Taweel et al. 2018 (64)		Estudo primário (Transversal)
Amorim et al. 2019 (65)		Estudo primário (Transversal)
Kim et al. 2010 (66)		Estudo primário (Prospectivo)
Mansour et al. 2012 (67)		Estudo primário (Prospectivo)
Hadaya et al. 2013 (68)		Estudo primário (Prospectivo)
Moon et al. 2013 (69)		Estudo primário (Prospectivo)
Kim et al. 2013 (70)		Estudo primário (Prospectivo)
Lee et al. 2014 (71)		Estudo primário (Prospectivo)
Muñoz et al. 2015 (72)		Estudo primário (Prospectivo)
Myint et al. 2019 (73)	X	Revisão sistemática
Nasiri et al. 2019 (74)	X	Revisão sistemática
Kim et al. 2009 (75)		Estudo primário (Retrospectivo)
Laffitte et al. 2009 (76)		Estudo primário (Retrospectivo)
Gupta et al. 2011 (77)		Estudo primário (Transversal)
Bélarde et al. 2011 (78)		Estudo primário (Prospectivo)
Ringrose et al. 2011 (79)		Estudo primário (Prospectivo)
Tavast et al. 2012 (80)		Estudo primário (Retrospectivo)
Paluch-Oleś et al. 2013 (81)		Estudo primário (Prospectivo)
Ramos et al. 2013 (82)		Estudo primário (Transversal)
Kim et al. 2014 (83)		Estudo primário (Prospectivo)
Sester et al. 2014 (84)		Estudo primário (Prospectivo)
Cadavid et al. 2016 (85)		Estudo primário (Transversal)
Sellami et al. 2018 (86)		Estudo primário (Transversal)

Fonte: Elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Após análise crítica do material encaminhado pelo demandante foram considerados adequados e transparentes: a pergunta de pesquisa (PICOS), a estratégia de busca para cada base utilizada, as bases de dados (PubMed, Lilacs e Scopus), os critérios de elegibilidade e a seleção dos estudos. Contudo, ao reproduzir as estratégias de busca apresentadas pelo demandante, foram recuperados 94 novos títulos na base Pubmed (794 *versus* 700). Dentre esses, foram identificadas três revisões sistemáticas, que não haviam sido consideradas pelo demandante.

No tópico das evidências clínicas serão abordados os principais dados de dez revisões sistemáticas, sendo que as três primeiras descritas foram recuperadas pela Secretaria-Executiva da Conitec, com a atualização da busca proposta pelo demandante, e as demais já estavam contempladas no dossiê da proposta de incorporação.

6.2.1 Evidências clínicas

Os estudos considerados nesta avaliação estão descritos no Quadro 5, que apresenta a população incluída e os principais resultados. Todos os estudos avaliaram o desempenho dos testes IGRA (testes comercialmente disponíveis QuantiFERON-TB® e T-SPOT®.TB) e PPD para identificação da tuberculose latente considerando os desfechos: 1) Acurácia na identificação de tuberculose latente; 2) Progressão para tuberculose ativa; e 3) Associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco.

QUADRO 5- ESTUDOS INCLUÍDOS NA AVALIAÇÃO CRÍTICA E PRINCIPAIS RESULTADOS.

Revisão Sistemática	Ano	População	Resultados
Diel et al. 2011 (87)	2011	60 estudos foram elegíveis para a inclusão para um ou mais dos seguintes tópicos: especificidade, VPN em pacientes com tuberculose ativa, VPN para progressão, PPV para progressão e associação de IGRA e PPD com exposição ao <i>M. tuberculosis</i> e com vacina com BCG	Especificidade dos testes IGRA variou de 98% (IC95% 86,8 a 99,9%) a 100% (IC95% 97,6 a 100%) e especificidade do PPD variou de 55% (IC95% 38,5-70,7) a 95% (IC95% 87,7-97,2%). VPN combinado para progressão para o PPD foi de 99,7% (IC95% 98,5–100%) em comparação com 100% no IGRA. A taxa de progressão para doença ativa entre os indivíduos que apresentaram resultado positivo para ILTB e que recusaram tratamento preventivo variou de 2,3 a 3,3% para o PPD, de 2,8 a 14,3% para o IGRA da marca QFT-G-IT e de 3,3 a 10% para o IGRA da marca T-SPOT®. TB.
Auguste et al. 2019 (88)	2019	25 estudos que avaliaram os seguintes subgrupos: crianças, indivíduos imunocomprometidos ou indivíduos que retornaram recentemente de países com alta incidência de TB.	Na população de crianças, as estimativas combinadas mostraram que PPD (5 mm) apresentava a maior sensibilidade (0,79; CrI 95% 0,55–0,95) para prever a progressão para tuberculose ativa, e que PPD (15 mm) apresentava a maior especificidade (0,94; CrI 95% 0,79–1,00). IGRA apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,67 (CrI 95% 0,35–0,90) e 0,73 (CrI95%: 0,36–0,93). Na população de pacientes imunocomprometidos IGRA apresentou mais alta sensibilidade (0,51; CrI95% 0,20–0,82) e apresentou especificidade de 0,86 (CrI95% 0,64-0,96) para prever a progressão para tuberculose ativa. PPD (10 mm) apresentou a mais alta especificidade (0,87; CrI95% 0,76– 0,97) e a sensibilidade de PPD (5 mm) foi de 0,38 (CrI95% 0,14-0,69). Para indivíduos que retornaram recentemente de países com alta incidência de TB o modelo previu que PPD (5 mm) apresentou mais alta sensibilidade combinada (0,90; CrI95% 0,78–0,98) e a especificidade foi mais elevada utilizando o PPD (15 mm) (0,76; CrI95% 0,59–0,92). IGRA apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,70 (CrI 95% 0,46–0,88) e 0,65 (CrI95%: 0,43–0,82).
Rangaka et al. 2012 (89)	2012	15 estudos que avaliaram adultos ou crianças, com ou sem HIV, livres de tuberculose ativa no início do estudo, totalizando em 26.680 participantes	Foi identificada associação moderada entre resultados positivos dos testes e tuberculose subsequente (RR não ajustado combinado 2,10 [IC95% 1,42 - 3,08]). Comparados com os resultados negativos do teste, os resultados positivos para IGRA e PPD foram praticamente os mesmos em relação ao risco de tuberculose (RR combinada nos cinco estudos que utilizaram ambos foi de 2,11 [IC95% 1,29-3,46] para IGRA versus 1,60 [0,94-2,72] para PPD no ponto de corte de 10 mm)
MacHingaidze et al. 2011 (30)	2011	20 estudos que avaliaram o desempenho dos testes em crianças imunocompetentes	Foi identificada maior especificidade de IGRA para detecção de ILTB em comparação ao PPD. A sensibilidade combinada do IGRA nos 6 estudos incluídos foi de 66% (IC 95%, 53% -78%), porém houve alta heterogeneidade. Os resultados com relação à sensibilidade são conflitantes. Dos 3 estudos identificados, um mostra superioridade de IGRA, um mostra superioridade do PPD e o último sugere similaridade entre os dois.

Rogerson et al. 2013 (44)	2013	47 estudos com um total de 6.828 adultos e crianças com doença renal em estágio terminal	Associação de IGRA e PPD com histórico de infecção por TB (OR, 6,01 [IC 95%, 2,66-13,56; P 0,001]; OR, 1,95 [IC 95%, 1,17-3,23; P 0,01], respectivamente). IGRA teve forte associação com evidência radiológica (OR, 2,97; IC 95%, 1,30-6,82; P 0,01) e contato (OR, 3,52; IC 95%, 1,69-7,31; P 0,001). Não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de PPD+ com evidência radiológica (OR, 0,79; IC 95%, 0,90-3,25; P 0,7) ou contato (OR, 0,88; IC 95%, 0,43-1,82; P 0,7). Resultado positivo de IGRA foi associado mais fracamente com BCG em comparação com resultado positivo de PPD (ROR, 0,30; IC 95%, 0,14-0,63; P 0,002). Não houve diferença na associação entre nascimento em país de alto risco (ROR, 2,25; IC 95%, 0,53-9,61; P=0,3) ou histórico de TB (ROR, 2,68; IC 95%, 0,97-7,43; P=0,06) entre QFT e PPD.
Ferguson et al. 2015 (46)	2015	17 estudos com um total de 2.899 pacientes em hemodiálise	Para o PPD, considerando como padrão de referência o contato prévio com casos de TB ativo, a sensibilidade do PPD foi de 31% (26%-36%) e especificidade de 63% (60%-65%). Considerando a radiografia como padrão, a sensibilidade foi de 47% (35%-60%) e especificidade de 63% (60%-67%). Considerando o histórico de TB, a sensibilidade foi de 62% (51%-72%) e especificidade de 64% (61%-67%). Para o IGRA, considerando como padrão de referência o contato prévio ou combinação de fatores (contato, radiografia e histórico de TB), a sensibilidade foi de 53% (46%-59%) e especificidade foi de 69% (65%-72%). Considerando como padrão de referência a TB prévia, a sensibilidade foi de 59% (39%-76%) e especificidade de 68% (61%-75%)
Song et al. 2013 (56)	2013	7 estudos totalizando em 405 pacientes com artrite reumatoide	Taxa de positividade do IGRA foi de 31,6% (89/282; variação de 11,4% a 44,6%) e a taxa de positividade do PPD foi de 23,0% (78/339; variação de 14,60% a 45%). A concordância entre IGRA e PPD na artrite reumatoide foi baixa (69,6%, k = 0,33, IC95% 0,188-0,478).
Ruan et al. 2016 (59)	2016	11 estudos totalizando em 1.940 pacientes com doenças reumáticas em tratamento com agentes biológicos	Vacinação com BCG foi correlacionada com resultado positivo de PPD (OR: 1,64, IC95% 1,06-2,53); Comparado ao PPD, os testes IGRA estiveram mais associados à presença de um ou mais fatores de risco para tuberculose (OR: 4,49, IC95% 2,73 – 7,39); Resultado negativo de IGRA não foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,90, IC95% 0,63 – 1,28) ou DMARDs (OR 0,96, IC95% 0,69 – 1,33); Resultado positivo de PPD foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69) e menos impactado por DMARDs (OR 0,78, IC95% 0,50-1,21).
Myint et al. 2019 (73)	2019	24 estudos totalizando em 7.811 pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos	Ambos os testes apresentaram associação com fatores de risco para TB (PPD: OR 3,17; IC 95% 1,55-6,48, IGRA: OR 2,78; IC 95% 1,55-5,01) e evidências radiológicas de TB prévia (PPD: OR 3,26; IC 95% 1,85-5,73, IGRA: OR 3,85; IC 95% 2,16-6,86); Positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB em relação ao PPD (OR relativo: 3,24; IC 95% 1,10-9,56).
Nasiri et al. 2019 (74)	2019	16 estudos com pacientes elegíveis a transplantes, sendo dois com pacientes elegíveis a transplante de células tronco e os demais com pacientes que necessitavam de transplante de órgãos sólidos	PPD: sensibilidade (46% [IC 95% 38-54%]), especificidade (86% [IC 95% 75-93%]), valor preditivo positivo (46,3% [IC 95% 40-52]) e valor preditivo negativo (88,7% [IC 95% 87-89]) IGRA: sensibilidade (58% [IC 95% 41-73%]), especificidade (89% [IC 95% 77-95%]), VPP (72,7% [IC 95% 68-76]) e VPN (80,6% [IC 95% 78-82]) SROC (<i>Summary receiver operating characteristic</i>) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80.

Fonte: Elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

A acurácia diagnóstica pode ser sumarizada por medidas do desempenho do teste índice em indivíduos com a doença e sem a doença (sensibilidade e especificidade do teste) ou nas implicações dos resultados positivos e negativos do teste índice (valores preditivos e razões de verossimilhança) (14).

Para qualquer novo teste para substituir o PPD, são necessárias evidências da maior acurácia diagnóstica do teste. É importante ressaltar que esse teste deve mostrar uma especificidade mais alta (capacidade de excluir a infecção por *M. tuberculosis*), especialmente em indivíduos com fatores de confusão, como a vacinação com BCG e pelo menos uma

sensibilidade semelhante. No entanto, a falta de um padrão-ouro para diagnosticar ILTB é um problema ao tentar determinar a precisão do diagnóstico dos testes IGRA e PPD (90). Uma maneira alternativa de avaliar a sensibilidade (definida como o número de verdadeiros positivos dividido pela soma dos verdadeiros positivos e falsos negativos), que não pode ser avaliada diretamente nesse contexto, é por meio da comparação do risco de desenvolver tuberculose ativa em indivíduos com risco aumentado de progressão da ILTB para doença ativa. A especificidade foi definida como o número de verdadeiros negativos dividido pela soma dos verdadeiros negativos e dos falsos positivos. Como não existe um padrão-ouro para determinar a ILTB, estudos de especificidade geralmente são conduzidos em países de baixa prevalência e ambientes em que a população não corre risco, e não há suspeita ou evidência de ILTB ou tuberculose prévia. A especificidade é, portanto, a medida da capacidade de um teste para classificar indivíduos saudáveis sem ILTB como negativos para o teste. Esta definição é válida tanto para os IGRA quanto para o PPD, independentemente do status de vacinação com a BCG (87).

O valor preditivo negativo (VPN) de um teste de triagem é definido como o número de resultados negativos verdadeiros dividido pela soma dos resultados negativos verdadeiros e negativos, todos em indivíduos com suspeita de doença. Com relação ao diagnóstico de tuberculose ativa, refere-se ao grau em que um teste não classifica uma pessoa com tuberculose ativa como negativa. Para pessoas suspeitas de ILTB, o VPN mede o grau em que um teste não classifica uma pessoa infectada com *M. tuberculosis* como resultado negativo, ou seja, a certeza de que uma pessoa com resultado negativo não possui ILTB. Novamente, devido à falta de um padrão-ouro para a identificação de ILTB, os estudos comumente determinam o VPN entre pacientes com tuberculose ativa confirmada, usando a proporção de pacientes com resultados de testes falso-negativos como substituto para a proporção de resultados falso-negativos em suspeitos de ILTB. O número de casos negativos verdadeiros é, conseqüentemente, o número de indivíduos suspeitos de tuberculose ativa que são posteriormente confirmados como não tendo doença ativa. O VPN para progressão é definido como a proporção de indivíduos com teste IGRA negativo que não progridem para tuberculose ativa em um estudo longitudinal de acompanhamento de indivíduos testados para ILTB. Posteriormente, esse valor reflete a capacidade de um teste de prever corretamente que um indivíduo com resultado negativo para ILTB não desenvolverá tuberculose ativa posteriormente, desde que não tenha mais exposição à infecção. Como apenas indivíduos infectados com *M. tuberculosis* podem desenvolver doenças, o VPN pode ser medido seguindo indivíduos com resultado negativo para ILTB ao longo do tempo e quantificando o número que permaneceu livre da doença ativa. O valor preditivo positivo (VPP) para progressão é definido como a proporção de indivíduos positivos no teste IGRA que desenvolvem tuberculose ativa em um estudo longitudinal de acompanhamento de indivíduos testados para ILTB. Posteriormente, esse valor reflete a capacidade de um teste de prever corretamente que um indivíduo com ILTB está em risco de desenvolver tuberculose ativa posteriormente. Quanto aos estudos de progressão do VPN, esse valor é medido seguindo indivíduos que obtiveram resultados positivos para ILTB ao longo do tempo e quantificando o número daqueles que desenvolveram doença ativa (87).

Como os desfechos para avaliação do desempenho dos testes foram variáveis entre os estudos, as características relevantes de cada estudo foram descritas abaixo individualmente. As estimativas de desempenho dos testes foram

informadas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e, quando disponíveis, foram informadas as estimativas agrupadas, que são as médias ponderadas das medidas de acurácia a partir dos tamanhos de amostra dos estudos.

Diel et al. 2011

Revisão sistemática e metanálise foi conduzida para comparar a acurácia do teste IGRA (QuantiFERON-TB® e T-SPOT®.TB) com o PPD para o diagnóstico da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* por meio das especificidades e valores preditivos negativo (VPN) e positivo (VPP) de ambos os testes (87). Foram consultadas as bases de dados Medline, Embase e Cochrane e identificadas 432 citações, das quais 60 artigos foram elegíveis para inclusão final em um ou mais dos seguintes tópicos: especificidade, VPN em pacientes com tuberculose ativa, VPN para progressão, VPP para progressão e identificação da associação de IGRA e PPD com a exposição ao *M. tuberculosis* e com a vacina BCG.

Nesta revisão, apenas quatro estudos publicados avaliaram a especificidade do IGRA. Identificou-se que a especificidade dos testes IGRA variou de 98% (IC95% 86,8 a 99,9%) a 100% (IC95% 97,6 a 100%). Foram excluídos estudos realizados em países com carga intermediária de tuberculose, pois mesmo indivíduos pertencentes a grupos de baixo risco podem ter sido expostos a infecção desconhecida por *M. tuberculosis* com um risco potencialmente maior de infecção do que o esperado em países de baixo risco. Em relação à comparação dos testes IGRA com o PPD, a especificidade do PPD variou de 55% (IC95% 38,5-70,7) a 95% (IC95% 87,7-97,2%), com uma especificidade combinada de 88,7% (IC95% 84,6- 92,0).

Para análise do VPN em pacientes com tuberculose ativa, 13 estudos selecionados avaliaram o VPN entre os casos confirmados de tuberculose e o VPN variou entre 74,4% e 100%. Embora os indivíduos com risco aumentado de desenvolver tuberculose tenham sido incluídos em todos os estudos, o VPN combinado para progressão foi alto nos cinco estudos realizados em países de baixa incidência. Para esses cinco estudos, o VPN combinado para o teste IGRA QFT-G-IT foi de 99,8% (IC95% 99,4-100%; três indivíduos contraíram tuberculose entre os 1.442 negativos) e 97,8% (IC95% 94,5-99,4%) para o teste IGRA T-SPOT®. TB (quatro indivíduos contraíram tuberculose ativa entre os 182 negativos). Por outro lado, o VPN de um estudo incluído, realizado na Tailândia, um país de carga intermediária, foi de 88% (IC95% 63,6-98,5%). Na maioria dos estudos avaliados, não foi possível comparar as estimativas de VPN de IGRA com as dos resultados do PPD. Em particular, em dois estudos realizados em pessoas infectadas pelo HIV, indivíduos negativos para PPD foram excluídos do seguimento. Apenas um estudo realizou um acompanhamento abrangente que incluiu indivíduos com resultado negativo no PPD e IGRA. Neste estudo, apenas um dos 354 contatos desenvolveu tuberculose, resultando em um VPN para o PPD de 99,7% (IC95% 98,5–100%) em comparação com 100% no IGRA.

Quatro estudos investigando a probabilidade de desenvolver doença ativa em indivíduos com resultado positivo de IGRA, ou seja, o VPP para progressão, foram incluídos. Dois estudos foram triagem de indivíduos HIV positivos, enquanto os outros dois consistiram em grandes investigações de contato entre indivíduos nativos e imigrantes na Alemanha e na Holanda. Apenas um estudo incluiu crianças com idade inferior a 16 anos. A taxa de progressão para doença ativa entre os indivíduos que apresentaram resultado positivo para ILTB e que recusaram tratamento preventivo

variou de 2,3 a 3,3% para o PPD, de 2,8 a 14,3% para o IGRA da marca QFT-G-IT e de 3,3 a 10% para o IGRA da marca T-SPOT®. TB.

Na revisão foram avaliados ainda estudos para identificar associação de IGRA e PPD com exposição ao *M. tuberculosis* e vacinação com BCG. Identificou-se que a positividade do PPD foi significativamente associada à vacinação com BCG como preditor independente em análises multivariadas com proporções que variaram entre 3,8 (IC95% 1,0-13,9) e 24,7 (IC95% 11,7-52,5) independentemente do contexto epidemiológico. Não foi encontrada correlação entre a positividade do IGRA e a vacinação com BCG. Em nove dos 10 estudos que compararam as chances de positividade dos testes com os gradientes de exposição ao *M. tuberculosis* ou com a presença de lesões na radiografia de tórax, o IGRA esteve mais associado à exposição que o PPD, independentemente da carga da doença no ambiente. Nesta revisão os estudos incluídos foram avaliados pela ferramenta QUADAS, e foi evidenciada alta qualidade destes estudos.

Auguste et al. 2019

Revisão sistemática e metanálise foi conduzida para comparar a sensibilidade e especificidade de IGRA e PPD para a predição da progressão para a tuberculose clínica (88). Foram incluídos estudos que avaliaram os seguintes subgrupos: crianças, indivíduos imunocomprometidos (indivíduos que apresentavam infecção por HIV, que realizaram transplantes, ou que iriam iniciar o tratamento com medicamentos biológicos anti-TNF), ou migrantes recentes de países com alta incidência de TB. Foram selecionados estudos a partir das bases MEDLINE e EMBASE, de 2009 a 2018, para estudos prospectivos que acompanharam indivíduos testados com IGRA e PPD mas não receberam tratamento. Foram incluídos 25 estudos, a maioria com risco moderado a alto de viés e tempo médio de acompanhamento de um a cinco anos.

Na população de crianças, as estimativas combinadas mostraram que PPD (5 mm) apresentava a maior sensibilidade (0,79; CrI 95% 0,55–0,95) para prever a progressão para tuberculose ativa, e que PPD (15 mm) apresentava a maior especificidade (0,94; CrI 95% 0,79–1,00). IGRA apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,67 (CrI 95% 0,35–0,90) e 0,73 (CrI95%: 0,36–0,93). Na população de pacientes imunocomprometidos IGRA apresentou mais alta sensibilidade (0,51; CrI95% 0,20–0,82) e apresentou especificidade de 0,86 (CrI95% 0,64-0,96) para prever a progressão para tuberculose ativa. PPD (10 mm) apresentou a mais alta especificidade (0,87; CrI95% 0,76– 0,97) e a sensibilidade de PPD (5 mm) foi de 0,38 (CrI95% 0,14-0,69). Para indivíduos que retornaram recentemente de países com alta incidência de TB o modelo previu que PPD (5 mm) apresentou mais alta sensibilidade combinada (0,90; CrI95% 0,78–0,98) e a especificidade foi mais elevada utilizando o PPD (15 mm) (0,76; CrI95% 0,59–0,92). IGRA apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,70 (CrI 95% 0,46–0,88) e 0,65 (CrI95%: 0,43–0,82).

O estudo concluiu que as evidências identificadas não indicaram superioridade de desempenho entre os testes avaliados, devido a intervalos de credibilidade amplos e sobrepostos. As evidências sobre acompanhamento de indivíduos que foram submetidos aos testes para ILTB e progrediram para TB clínica são escassas. Porém ressalta-se que os resultados foram baseados em um pequeno número de estudos com limitações metodológicas e grande incerteza em torno das estimativas agrupadas.

Rangaka et al. 2012

Revisão sistemática que avaliou o desempenho do IGRA em comparação com o PPD para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa e a capacidade preditiva, incluiu estudos que avaliaram adultos ou crianças, com ou sem HIV, livres de tuberculose ativa no início do estudo (89). Sete estudos sem possibilidade de viés de incorporação e relato de estratificação da linha de base com base nos resultados do IGRA, mostraram uma associação moderada entre resultados positivos e tuberculose subsequente (RR não ajustado combinado 2,10 [IC95% 1,42 - 3,08]). Comparados com os resultados negativos do teste, os resultados positivos para IGRA e PPD foram praticamente os mesmos em relação ao risco de tuberculose (RR combinada nos cinco estudos que utilizaram ambos foi de 2,11 [IC95% 1,29-3,46] para IGRA versus 1,60 [0,94-2,72] para PPD no ponto de corte de 10 mm). No entanto, a proporção de indivíduos positivos para IGRA em sete dos 11 estudos que avaliaram os IGRA e o PPD foi geralmente menor do que os indivíduos positivos para PPD. Os autores concluíram que nem o IGRA nem o PPD têm alta precisão na predição de tuberculose ativa, embora o uso de IGRA em algumas populações possa reduzir o número de pessoas consideradas para tratamento preventivo. Até que mais biomarcadores preditivos sejam identificados, os testes existentes para a infecção latente por tuberculose devem ser escolhidos com base na especificidade relativa em diferentes populações, logística, custo e preferências dos pacientes, em vez da capacidade preditiva.

MacHingaidze et al. 2011

A revisão sistemática realizada por MacHingaidze et al. avaliou a acurácia de teste IGRA comercialmente disponível (QuantiFERON), em comparação ao PPD, em crianças imunocompetentes para o diagnóstico de ILTB ou tuberculose ativa (30). Foram incluídos 20 estudos e foi apresentada metanálise apenas para as medidas de acurácia em crianças com TB ativa, o que não ocorreu para aquelas com ILTB. Foi identificado aumento da especificidade do IGRA para ILTB em crianças em comparação com PPD em cinco estudos. Em um desses estudos, realizado com 207 crianças identificou-se alta correlação entre os resultados negativos do QuantiFERON e PPD, porém apenas 23% das crianças com resultado positivo no PPD tiveram resultado positivo no QuantiFERON. Foi identificada associação entre resultados positivos no QuantiFERON e o aumento da exposição ao *M. tuberculosis*, sugerindo especificidade superior deste teste. Outro estudo incluído na revisão comparou IGRA e PPD em 184 crianças em idade escolar de alto risco para ILTB, identificando que IGRA e o PPD foram positivos em 33,2% e 43,5% das crianças, respectivamente ($P < 0,001$). De acordo com os autores, a menor proporção de crianças com IGRA positivo em comparação com PPD pode indicar que o IGRA é mais específico ou que o PPD é mais sensível para detecção de ILTB em crianças. Em outro estudo identificou-se que PPD foi positivo em 54% das crianças testadas e o QuantiFERON TB Gold (QTF) foi positivo em 39,6% das crianças. Houve moderada concordância entre o PPD e o IGRA ($\kappa = 0,78$) usando o corte de 10 mm. O quarto estudo incluído na revisão avaliou 336 crianças em risco de infecção para tuberculose e identificou que 17,3% delas tiveram resultado positivo no PPD e 17,9% tiveram IGRA positivo, e a concordância geral entre os dois testes foi intermediária ($\kappa = 0,533$).

A sensibilidade combinada do IGRA para diagnóstico de TB ativa em crianças nos 6 estudos incluídos foi de 66% (IC 95%, 53% -78%), porém houve alta heterogeneidade.

Rogerson et al. 2013

Revisão sistemática conduzida por Rogerson et al. (2013) identificou a relação entre a positividade do teste IGRA e fatores de risco clínicos para ILTB em pacientes com doença renal crônica (44). Os estudos foram predominantemente na população em diálise em países com prevalência de tuberculose de baixa a moderada, com taxa variável de vacinação por BCG. Nove estudos compararam testes IGRA com o PPD diretamente. Foi identificada associação de IGRA e PPD com histórico de infecção por TB (IGRA: OR 6,01 [IC 95%, 2,66-13,56; P 0,001]; PPD: OR 1,95 [IC 95%, 1,17-3,23; P 0,01]). IGRA teve forte associação com evidência radiológica (OR, 2,97; IC 95%, 1,30-6,82; P 0,01) e contato com caso de TB ativa (OR, 3,52; IC 95%, 1,69-7,31; P 0,001). Não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de um resultado positivo de PPD com evidência radiológica (OR, 0,79; IC 95%, 0,90-3,25; P 0,7) ou contato (OR, 0,88; IC 95%, 0,43-1,82; P 0,7). Resultado positivo de IGRA foi associado mais fracamente com BCG em comparação com resultado positivo de PPD (ROR, 0,30; IC 95%, 0,14-0,63; P 0,002). Não houve diferença na associação entre nascimento em país de alto risco (ROR, 2,25; IC 95%, 0,53-9,61; P=0,3) ou histórico de TB (ROR, 2,68; IC 95%, 0,97-7,43; P=0,06) entre IGRA e PPD.

Ferguson et al. 2015

Revisão sistemática foi realizada por Ferguson et al. (2015) para avaliar a acurácia diagnóstica de testes para detecção de ILTB em pacientes em hemodiálise, cuja importância deve-se à sua condição de imunossupressão desses pacientes (46). Houve heterogeneidade entre as definições usadas como padrão-ouro para a infecção latente por tuberculose nos estudos selecionados. Treze estudos tinham informações suficientes para determinar a acurácia diagnóstica em comparação com um padrão-ouro de contato anterior com alguém infectado com tuberculose; oito estudos demonstraram a precisão do diagnóstico em comparação com um padrão-ouro da história da tuberculose, e sete estudos forneceram um padrão ouro de evidências radiológicas anteriores. Cinco estudos também compararam com um padrão-ouro que englobava uma combinação dos fatores de risco mencionados anteriormente. Foram selecionados 17 estudos na metanálise.

O PPD apresentou sensibilidade combinada de 31% (26-36%, IC95%) e especificidade combinada de 63% (60% - 65%) em oito estudos que consideraram como o padrão de referência mais comum o contato prévio com um indivíduo infectado. Quando o padrão de referência foram evidências radiológicas a sensibilidade foi de 47% (35%–60%) e especificidade 63% (60%–67%). Quando a referência foi o histórico de TB, a sensibilidade foi de 62% (51%–72%) e especificidade de 64% (61%–67%).

O teste IGRA teve uma sensibilidade combinada de 53% (46% -59%) e especificidade de 69% (65% -72%) em nove estudos que consideraram como o padrão de referência mais comum o contato prévio com um indivíduo infectado ou combinação de contato prévio, radiografia de tórax e histórico de tuberculose. Quando considerada a TB prévia como padrão de referência, a sensibilidade foi de 59% (39%–76%) e especificidade de 68% (61%–75%). Concluiu-se que o teste

IGRA foi mais sensível que o PPD para o diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes em hemodiálise, oferecendo um nível comparável de especificidade.

Song et al. 2013

Revisão sistemática realizada por Song et al. (2013), que teve por objetivo avaliar os resultados dos testes IGRA e PPD para detectar ILTB em pacientes com artrite reumatoide, contemplou sete estudos totalizando em 405 pacientes (56). Identificou-se que a taxa de positividade do IGRA foi de 31,6% (89/282; variação de 11,4% a 44,6%) e a taxa de positividade do PPD foi de 23,0% (78/339; variação de 14,60% a 45%). A concordância entre IGRA e PPD na artrite reumatoide foi baixa (69,6%, $k = 0,33$, IC95% 0,188-0,478). Os autores concluem que há a necessidade da utilização de ambos os testes para detecção da ILTB em pacientes com artrite reumatoide (56).

Ruan et al. 2016

Ruan et al. (2016) realizaram revisão sistemática para avaliar o valor diagnóstico do IGRA para detecção de ILTB em pacientes com doença reumática antes do início do tratamento com medicamentos biológicos (59). Foram incluídos 11 estudos com um tamanho amostral total de 1940 indivíduos. A concordância dos resultados dos testes IGRA e PPD foi de 72% (intervalo de confiança de 95%). A vacinação com BCG foi correlacionada com resultados positivos de PPD (*odds ratio* OR 1,64, IC 95% 1,06 - 2,53). Comparado ao PPD, os testes IGRA estiveram mais associados à presença de um ou mais fatores de risco para tuberculose (OR: 4,49, IC95% 2,73 – 7,39). Nem os esteroides nem os antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) afetaram significativamente os resultados positivos de IGRA. Por outro lado, a positividade do PPD foi significativamente impactada pelo uso de esteroide (OR agrupado 0,45, IC 95% 0,30 - 0,69) e menos impactada pelo uso de DMARDs (OR agrupado 0,78, IC 95% 0,50 - 1,21). Em conclusão, em pacientes com doenças reumáticas com vacinação prévia com BCG ou atualmente em terapia com esteróides, os testes IGRA seriam a melhor opção para identificar ILTB em comparação com o PPD.

Myint et al. 2019

Revisão sistemática e metanálise elaborada por Myint et al. (2019) buscou avaliar o desempenho dos testes IGRA e PPD para identificação de tuberculose latente em pessoas submetidas a transplantes de órgãos sólidos (73). Foram incluídos 24 estudos que contemplaram um total de 7.811 pacientes. Foram considerados como *proxy* do padrão de referência, os fatores de risco clínicos ou radiológicos. A comparação direta entre os testes IGRA e PPD e fatores de risco clínicos indicou que ambos os testes estavam fortemente associados à presença de fatores de risco clínicos para TB (PPD: OR 3,17; IC 95% 1,55-6,48, IGRA: OR 2,78; IC95% 1,55-5,01) e evidência radiológica de TB passada (PPD: OR 3,26; IC95% 1,85-5,73, IGRA: OR 3,85; IC95% 2,16-6,86). A comparação relativa indicou que a positividade do IGRA foi mais fortemente associada à presença de evidência radiológica de TB do que a do PPD (OR relativo: 3,24; IC95% 1,10-

9,56). Embora não haja fortes evidências a favor da utilização do IGRA em relação ao PPD para diagnosticar TB latente, a positividade do IGRA está mais associada à presença de evidências radiológicas de TB prévia.

Nasiri et al. 2019

Revisão sistemática e metanálise conduzida por Nasiri et al. (2019) avaliou a acurácia diagnóstica dos testes IGRA e PPD para detecção de ILTB em candidatos a transplantes (74). Foram incluídos 16 estudos com pacientes elegíveis a transplantes, sendo dois com pacientes elegíveis a transplante de células tronco e os demais com pacientes que necessitavam de transplante de órgãos sólidos.

Como não existe um padrão ouro para determinar a ILTB, duas populações separadas foram selecionadas para estimar a sensibilidade (indivíduos com alto risco de TB) e a especificidade (indivíduos saudáveis de baixo risco). Foram considerados como indivíduos de alto risco para ILTB os participantes com qualquer contato prévio com TB ou com histórico de TB ou com evidência radiológica anterior ou com radiografia torácica anormal consistente com TB ou que residem em um país com alta carga de TB.

Os resultados expressos em medidas combinadas, mostraram, em relação ao PPD, sensibilidade de 46% [intervalo de confiança de 95% (IC) 38-54%], especificidade de 86% (IC 95% 75-93%), valor preditivo positivo de 46,3% (IC 95% 40-52%) e valor preditivo negativo de 88,7% (IC 95% 87-89%). Para IGRA, a sensibilidade foi de 58% (IC 95% 41-73%), especificidade de 89% (IC95% 77-95%), valor preditivo positivo de 72,7% (IC 95 % 68-76%) e valor preditivo negativo de 80,6% (IC 95% 78-82%). A curva SROC (*Summary receiver operating characteristic*) de PPD foi de 0,52 e de IGRA foi de 0,80. Os autores concluem que IGRA foi mais sensível e específico que o PPD no que diz respeito ao diagnóstico de ILTB nos candidatos a transplante.

6.2.2 Avaliação da qualidade dos estudos

O risco de viés nas revisões sistemáticas incluídas nesta análise foi avaliado pela ferramenta ROBIS. A ferramenta inclui três fases, sendo a primeira de avaliação da relevância, que é opcional e não é aplicável se o usuário não estiver desenvolvendo uma diretriz ou visão geral, a segunda fase que consiste em quatro domínios (critérios de elegibilidade para estudo, identificação e seleção de estudos, coleta e avaliação de dados e síntese e achados), e a terceira fase que é um resumo dos aspectos identificados na segunda fase da avaliação (91). O Quadro 6 apresenta o resultado da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas nesta análise.

QUADRO 6- AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NESTA ANÁLISE PELA FERRAMENTA ROBIS.

Revisão Sistemática	Fase 2				Fase 3
	Critérios de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés na revisão
Diel et al. 2011	😊	😊	😊	😊	😊
Auguste et al. 2019	😊	😊	😊	😊	😊
Rangaka et al. 2012	😊	😊	😊	😊	😊
MacHingaidze et al. 2011	😊	😞	?	😊	?
Rogerson et al. 2013	😊	?	?	😊	?
Ferguson et al. 2015	😊	😊	😊	😊	😊
Song et al. 2013	😞	😞	😞	😊	😞
Ruan et al. 2016	😊	😊	😊	😊	😊
Myint et al. 2019	😊	😊	😊	😊	😊
Nasiri et al. 2019	😞	😊	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto

Fonte: Elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Avaliou-se que a maior parte das revisões sistemáticas apresentou baixo risco de viés (46,59,73,74,87–89). Dois estudos apresentaram risco incerto (30,44) e um estudo apresentou alto risco de viés (56). O estudo de Nasiri et al (74) apresentou alto risco de viés apenas no domínio relacionado aos critérios de elegibilidade do estudo, porque foram selecionados estudos apenas de língua inglesa. O estudo de Machingaidze et al. (30) apresentou alto risco de viés na identificação e seleção dos estudos porque apenas uma base de dados foi analisada (PubMed) e foram selecionados apenas estudos em inglês. Houve risco incerto de viés na coleta de dados e avaliação de estudos porque não foi especificada a forma de avaliação de qualidade dos estudos, bem como o resultado dessa avaliação. O estudo de Rogerson et al. (44) apresentou risco incerto de viés para identificação e seleção de estudos, bem como coleta de dados e avaliação dos estudos porque não especificou se houve tentativa de minimizar erros na seleção de estudos e coleta de dados. A revisão de Song et al. (56) apresentou alto risco de viés na maior parte dos domínios; a estratégia de busca não foi apresentada de forma clara, não foi especificada se houve tentativa de minimizar erros na seleção de estudos e coleta de dados, avaliação da qualidade dos estudos não foi realizada.

6.2.3 Considerações sobre as evidências clínicas

Em relação aos resultados das revisões sistemáticas analisadas, observou-se:

- Estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica de IGRA e PPD identificaram melhor desempenho do teste IGRA. Em um dos estudos foi identificado que IGRA apresentou maior especificidade, que variou de 98% (IC95% 86,8 - 99,9%) a 100% (IC95% 97,6 - 100%), em comparação com o PPD, que variou de variou de 55% (IC95% 38,5-70,7) a 95% (IC95% 87,7-97,2%) (87). Outro estudo identificou, para o PPD, considerando como padrão de referência o contato prévio com casos de TB ativo, a sensibilidade do PPD foi de 31% (26%-36%) e especificidade de 63% (60%-65%). Considerando a radiografia como padrão, a sensibilidade foi de 47% (35%–60%) e especificidade de 63% (60%–67%). Considerando o histórico de TB, a sensibilidade foi de 62% (51%–72%) e especificidade de 64% (61%–67%). Para o IGRA, considerando como padrão de referência o contato prévio ou combinação de fatores (contato,

radiografia e histórico de TB), a sensibilidade foi de 53% (46%-59%) e especificidade foi de 69% (65%-72%) e considerando como padrão de referência a TB prévia, a sensibilidade foi de 59% (39%–76%) e especificidade de 68% (61%–75%) (46). Foram identificadas em outra revisão, as seguintes medidas combinadas para o PPD: sensibilidade (46% IC 95% 38–54%), especificidade (86% IC 95% 75–93%), valor preditivo positivo (46,3% IC 95% 40–52) e valor preditivo negativo (88,7% IC 95% 87–89); e para o IGRA as medidas foram: sensibilidade (58% IC 95% 41–73%), especificidade (89% IC 95% 77–95%), VPP (72,7% IC 95% 68–76) e VPN (80,6% IC 95% 78–82) (74).

- Em relação ao desempenho do IGRA em comparação com o PPD para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa, identificou-se que não houve diferença entre os testes. Um dos estudos identificou que os dois testes apresentam resultados semelhantes em relação ao risco de tuberculose (RR combinada de 2,11 [IC95% 1,29-3,46] para IGRA *versus* 1,60 [0,94-2,72] para PPD no ponto de corte de 10 mm) (89). Outro estudo identificou que, na população de crianças, as estimativas combinadas mostraram que PPD apresentava a maior sensibilidade (0,79; CrI 95% 0,55–0,95) e maior especificidade (0,94; CrI 95% 0,79–1,00) para prever a progressão para tuberculose ativa em relação ao IGRA, que apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,67 (CrI 95% 0,35–0,90) e 0,73 (CrI95%: 0,36–0,93). Na população de pacientes imunocomprometidos IGRA apresentou mais alta sensibilidade (0,51; CrI95% 0,20–0,82) e apresentou especificidade comparável ao PPD. Os autores destacaram que os intervalos de credibilidade das estimativas foram amplos e sobrepostos, não havendo indicação de superioridade de desempenho entre os testes avaliados (88).
- Estudos que avaliaram a associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco, concluíram que IGRA apresenta melhor desempenho. Um dos estudos identificou forte associação de IGRA com histórico de infecção por TB (OR 6,01; IC 95% 2,66-13,56), com evidência radiológica (OR 2,97; IC 95%, 1,30-6,82) e contato (OR 3,52; IC 95% 1,69-7,31). Enquanto PPD apresentou fraca associação com histórico de infecção por TB (OR 1,95; IC 95% 1,17-3,23) e não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de PPD com evidência radiológica (OR 0,79; IC 95%, 0,90-3,25) ou contato (OR 0,88; IC 95% 0,43-1,82) (44). Outro estudo identificou que, comparado ao PPD, o IGRA esteve mais associado à presença de um ou mais fatores de risco para tuberculose (OR: 4,49, IC95% 2,73 – 7,39). Além disso, o resultado negativo de IGRA não foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,90, IC95% 0,63 – 1,28) ou DMARDs (OR 0,96, IC95% 0,69 – 1,33), enquanto que o resultado positivo de PPD foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69) e menos impactado por DMARDs (OR 0,78, IC95% 0,50-1,21) (59). Um terceiro estudo concluiu que ambos os testes apresentaram associação com fatores de risco para TB (PPD: OR 3,17; IC 95% 1,55-6,48, IGRA: OR 2,78; IC 95% 1,55-5,01) e evidências radiológicas de TB prévia (PPD: OR 3,26; IC 95% 1,85-5,73, IGRA: OR 3,85; IC 95% 2,16-6,86), enquanto que a positividade de IGRA foi mais fortemente associada com a presença de evidências radiológicas de TB em relação ao PPD (OR relativo: 3,24; IC 95% 1,10-9,56) (73).
- Estudos que investigaram a influência da vacinação BCG na positividade dos testes identificaram que os resultados positivos dos testes IGRA não são afetados pela vacinação com BCG, diferentemente do PPD. Um dos estudos identificou que a positividade do PPD foi significativamente associada à vacinação com BCG como preditor

independente em análises multivariadas com proporções que variaram entre 3,8 (IC95% 1,0-13,9) e 24,7 (IC95% 11,7-52,5) independentemente do contexto epidemiológico e que não foi encontrada correlação entre a positividade do IGRA e a vacinação com BCG (87). Outro estudo identificou que resultado positivo de IGRA foi associado mais fracamente com BCG em comparação com resultado positivo de PPD (ROR, 0,30; IC 95%, 0,14-0,63; P 0,002) (44). E um terceiro estudo concluiu que a vacinação com BCG foi correlacionada com resultado positivo de PPD (OR: 1,64, IC95% 1,06-2,53) (59).

- De forma geral, revisões sistemáticas que avaliaram IGRA comparado ao PPD em indivíduos imunocomprometidos identificaram medidas que indicam melhor desempenho do IGRA em grupos de pacientes em hemodiálise (46), pacientes com artrite reumatoide (56), pacientes com doenças reumáticas (59), pacientes submetidos a transplantes de órgão sólidos (73), pacientes candidatos a transplantes (74), pacientes com doença renal crônica (44) e em crianças (30).

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) com o objetivo de determinar a relação custo-efetividade do teste IGRA em comparação ao PPD, no diagnóstico de ILTB em pacientes imunocomprometidos, na perspectiva do SUS.

A ACE foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (92) (Quadro 7).

QUADRO 7- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado à proposta de incorporação.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: IGRA	Adequado à proposta de incorporação, pois considerou o teste atualmente disponível no SUS (PPD) como comparador.
	Comparador: PPD	
População em estudo e subgrupos	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças contatos com casos de TB ativa; • Pacientes HIV positivos; • Pacientes com doença renal avançada em diálise; • Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos. • Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos • Pacientes candidatos a transplante de medula óssea • Pacientes com doença inflamatória intestinal 	Adequado à proposta de incorporação.

Horizonte temporal	5 anos	Foi considerado adequado. De acordo com as Diretrizes Metodológicas, o horizonte temporal deve corresponder ao período de tempo em que ocorrem as consequências e os custos relevantes, e nesta análise, a consequência é evitar a ocorrência da tuberculose ativa. As pessoas com ILTB possuem o maior risco de adoecimento (desenvolvimento da tuberculose ativa) nos primeiros dois anos após a primoinfecção, mas o período de latência pode se estender por muitos anos.
Taxa de desconto	Não foi aplicada	Inadequado, pois o horizonte temporal foi de 5 anos. De acordo com as Diretrizes Metodológicas, as estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado ano, sendo necessário o ajuste pela passagem do tempo. No caso de custos que serão incorridos no futuro, deve-se aplicar uma taxa de desconto para trazê-los ao valor presente.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Custo por caso de tuberculose ativa evitado	Adequado à proposta de incorporação.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos relacionados à realização dos testes diagnósticos, ao acompanhamento dos pacientes em quimioprofilaxia ou tratamento de tuberculose e ao manejo de eventos adversos	Adequado à proposta de incorporação.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação.
Método de modelagem	Modelo de misto com árvore de decisão e modelo de estados transicionais do tipo Markov	Adequado à proposta de incorporação.
Pressupostos do modelo	-	Não estão descritos em item específico na proposta de incorporação.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado à proposta de incorporação.

Fonte: Elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

7.1 Modelo e parâmetros incluídos

Na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi utilizado um modelo misto que contemplou árvore de decisão e modelo de estados transicionais do tipo Markov 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 indivíduo desenvolver TB ativa ou não haver progressão.

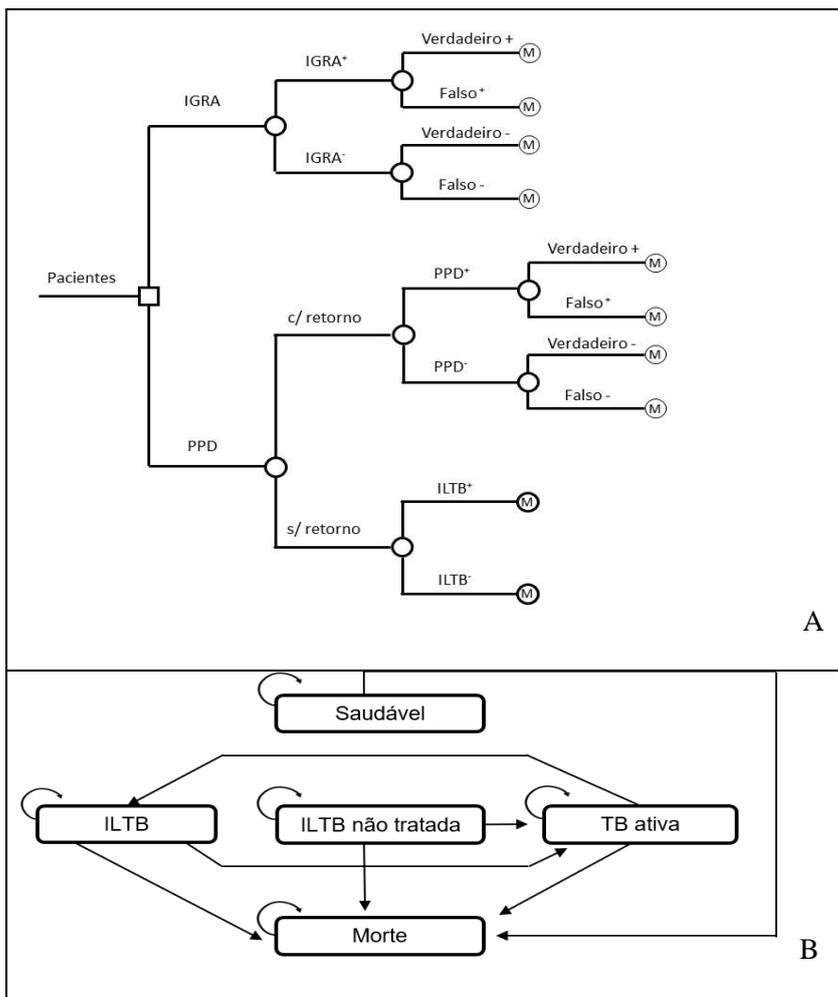


FIGURA 1- MODELO MISTO ELABORADO PELO DEMANDANTE COM ÁRVORE DE DECISÃO (A) E MODELO TIPO MARKOV (B).

Todos os parâmetros incluídos na árvore de decisão e no modelo de Markov foram apresentados pelo demandante, com a especificação das fontes da literatura em que os dados foram obtidos. As probabilidades de transição consideradas na árvore de decisão foram apresentadas para as seguintes populações: crianças e pacientes com HIV, com artrite reumatoide, com insuficiência renal, com inflamação intestinal e candidatos a transplante de órgãos sólidos e de medula óssea. Para o modelo de Markov foram apresentadas as probabilidades entre os estados transacionais, para cada uma das populações referidas.

7.2 Custos

Em relação aos custos utilizados para alimentar o modelo, foram apresentados os custos médicos diretos utilizados (Quadro 8), relacionados à realização dos testes diagnósticos e ao acompanhamento dos pacientes em quimioprofilaxia e tratamento de tuberculose ativa.

Em relação aos custos dos testes diagnósticos, o demandante incluiu o valor de uma consulta de enfermagem (R\$ 6,30) para os pacientes que realizaram o teste IGRA e duas consultas (R\$12,60) para os que realizaram o teste PPD, gerando os custos para os testes IGRA e PPD de R\$ 67,99 e R\$ 16,52, respectivamente. De fato, a realização do teste PPD envolve a necessidade de duas visitas, enquanto o IGRA necessita de apenas uma visita. Porém, nesse componente de custos, não foram considerados custos relacionados à estrutura laboratorial necessária à realização do teste IGRA. De acordo com informações que constam na descrição da tecnologia, na proposta apresentada pelo demandante, além do kit do teste e dos equipamentos e material adicional para coleta de sangue do paciente, os seguintes materiais são necessários, e não são fornecidos, para a realização do teste Quantiferon, que utiliza metodologia ELISA: tubo de coleta de sangue de heparina de lítio (opcional); estufa que atinja $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ e mantenha a temperatura estável; pipetas calibradas de volume variável para o fornecimento de 10 µl a 1000 µl com pontas descartáveis; pipeta multicanal calibrada com capacidade para fornecer entre 50 µl e 100 µl com pontas descartáveis (opcional); agitador de microplacas; água deionizada ou destilada (2L); lavadora de microplacas (recomendada lavadora automática); leitor de microplacas equipado com filtro de 450 nm e filtro de referência de 620 a 650 nm. Como estes custos não foram considerados diretamente, seria necessário tornar clara essa informação como um dos pressupostos do estudo.

Em relação aos custos com medicamentos e recursos de saúde para tuberculose, foram incluídos custos relacionados aos medicamentos usados em quimioprofilaxia, tratamento de tuberculose ativa, tratamento de complicações, exames complementares e diárias hospitalares. Para obtenção do custo do tratamento de quimioprofilaxia, foi considerado que a profilaxia deve ser feita pelo período de 6 meses, considerando a dose de 10 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 300 mg/dia, sendo necessária a realização da prova tuberculínica após 3 meses de tratamento. Para o caso base foi considerado um adulto com 70kg de peso corporal. Considerou-se a realização de duas radiografias e três consultas médicas no período de tratamento e custos para tratamento de hepatotoxicidade (R\$ 69,95) para 1,80% da população acometida por este evento adverso. É importante ressaltar que houve a recente incorporação, no SUS, do medicamento rifapentina, a ser utilizada em conjunto com isoniazida no esquema 3HP, para tratamento de indivíduos com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB), pela Portaria SCTIE/MS Nº 19/2020. O custo apresentado no relatório de incorporação para o esquema de tratamento 3HP considerando preço da rifapentina com desconto global foi de R\$ 72,00 (11). No momento da apresentação dessa proposta de incorporação do IGRA, o medicamento disponível para o tratamento de indivíduos com ILTB era a isoniazida.

Os custos de tratamento de tuberculose ativa incluíram os medicamentos no esquema recomendado e incluíram consultas e exames. Foram considerados ainda os custos da busca por contatos dos pacientes que desenvolveram tuberculose ativa, assumindo que cada caso de TB ativa tenha quatro contatos e que eles realizam PPD, radiografia de tórax e uma consulta médica. Considerou-se que, dos contatos, 40% apresentem PPD positivo e, portanto, realizam a quimioprofilaxia. Assim, o custo total do tratamento da tuberculose ativa é de R\$ 148,03. Considerou-se também o custo médio por hospitalização por tuberculose, de R\$1.500,00.

QUADRO 8- CUSTOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE ELABORADA PELO DEMANDANTE.

Componente	Custos considerados no modelo apresentado pelo demandante		
Testes diagnósticos	Teste	Custo	Fonte
	Teste IGRA	R\$ 61,69	Fabricante
	Teste tuberculínico (PPD)	R\$ 3,92	Painel de Preços
Medicamentos e recursos de saúde para tuberculose	Componente	Custo	Fonte
	estadia hospitalar	R\$ 73,72	Sigtap
	diária UTI	R\$ 139,00	Sigtap
	rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração:150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	R\$ 0,49	MS
	isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg x 500	R\$ 0,46	MS
	consulta médica	R\$ 10,00	Sigtap
	consulta médica em emergência	R\$ 11,00	Sigtap
	radiografia tórax	R\$ 9,50	Sigtap
	baciloscopia direta p/ baar tuberculose	R\$ 4,20	Sigtap
	antibiograma p/ micobacterias	R\$ 13,33	Sigtap
	Isoniazida 100 mg	R\$ 0,07	MS
	AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, fosfatase alcalina, coagulograma	R\$ 16,13	Sigtap
	TC Crânio	R\$ 97,44	Sigtap
	PCR	R\$ 35,57	Sigtap
	Punção lombar	R\$ 7,04	Sigtap
	dexametsaona 0,4mg/ml - frasco 2,5ml	R\$ 0,50	BPS
	TC Tórax	R\$ 136,41	Sigtap
	Fibrobroncoscopia	R\$ 36,02	Sigtap
Lobectomia Pulmonar	R\$ 1260,20	Sigtap	
Quimioprofilaxia	Procedimentos	Custo	Frequência de uso
	Isoniazida 100 mg	R\$ 35,10	540
	prova tuberculínica	R\$ 16,52	1
	consulta médica	R\$ 30,00	3
	radiografia tórax	R\$ 19,00	2
	Hepatotoxicidade	R\$ 1,26	1,8%
Tratamento da tuberculose ativa	Componente	Custo	Proporção de uso
	Rifampicina associada à isoniazida, pirazinamida e etambutol, concentração:150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	R\$118,46	240 (4 comprimidos por 2 meses)
	isoniazida 200 mg + rifampicina 300 mg	R\$110,23	240 (2 comprimidos por 4 meses)

consulta médica	R\$ 30,00	3
radiografia tórax	R\$ 19,00	2
baciloscopia direta p/ baar tuberculose	R\$8,40	2
antibiograma p/ micobacterias	R\$ 13,33	1

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.3 Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante foram apresentados de forma separada para cada população, com a apresentação dos custos e efetividades dos dois testes e da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Para permitir melhor visualização, os resultados foram consolidados no Quadro 9.

QUADRO 9- RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE REALIZADA PELO DEMANDANTE.

População	Custo-efetividade de IGRA comparado ao PPD		
	Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
Crianças contatos com casos de TB ativa	PPD	R\$ 1.098	0,43
	IGRA	R\$ 872	0,22
	Incremental	-R\$ 225	0,21
	RCEI		IGRA domina PPD
Pacientes HIV positivos	PPD	R\$ 1.517	0,66
	IGRA	R\$ 1.104	0,35
	Incremental	-R\$ 413	0,31
	RCEI		IGRA domina PPD
Pacientes com doença renal avançada em diálise	PPD	R\$ 128	0,04
	IGRA	R\$ 285	0,03
	Incremental	R\$ 156	0,01
	RCEI		24.199
Pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos	PPD	R\$ 302	0,06
	IGRA	R\$ 521	0,04
	Incremental	R\$ 219	0,02
	RCEI		12.894

Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos	Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
	PPD	R\$ 32	0,0
IGRA	R\$ 273	0,0	
Incremental	R\$ 240	0	
RCEI	Maior custo e mesma eficácia		
Pacientes candidatos a transplante de medula óssea	Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
	PPD	R\$ 246	0,05
IGRA	R\$ 199	0,03	
Incremental	-R\$ 46	0,02	
RCEI	IGRA domina PPD		
Pacientes com doença inflamatória intestinal	Comparadores	Custos (BRL)	TB ativa
	PPD	R\$ 73	0,02
IGRA	R\$ 187	0,02	
Incremental	R\$ 115	0,00	
RCEI	Maior custo e mesma eficácia		

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para as populações de crianças, pacientes com HIV positivo e pacientes candidatos a transplante de medula óssea, identificou-se que IGRA foi dominante, pois apresentou menor custo e maior benefício clínico (redução nos casos de TB ativa) em relação ao PPD.

Para a população que apresenta doença inflamatória intestinal e é elegível ao tratamento com medicamentos biológicos, bem como para pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, os testes apresentaram a mesma efetividade (mesmo número de casos de TB ativa). Para essas duas populações não foi apresentado o valor da RCEI, apenas o custo incremental. Para as populações de pacientes com doença renal avançada e pacientes com doenças reumatológicas em tratamento com medicamentos biológicos, os valores de RCEI foram, respectivamente, de R\$ 24.199 e R\$ 12.894, por caso evitado de TB ativa.

A partir desses resultados da análise de custo-efetividade conclui-se que o teste IGRA foi dominante (apresentou maior benefício clínico e menor custo) em relação ao PPD para as populações de crianças, pacientes com HIV positivo e pacientes candidatos a transplante de medula óssea. Para as demais populações não houve dominância do IGRA.

De acordo com o demandante, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Entretanto, não foram apresentados os gráficos de tornado com os resultados da análise determinística univariada. Para cada população, juntamente com o resultado da análise de custo-efetividade, foram apresentados gráficos de dispersão como resultado das simulações das análises probabilísticas, mostrando importantes variações entre custo incremental e efetividade incremental, para as diferentes populações analisadas.

7.4. Análise crítica

De forma geral, considerando as orientações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (92), foram considerados adequados, além dos aspectos contemplados no quadro 5: 1) a descrição das populações analisadas, com a justificativa de que são aqueles indivíduos que mais se beneficiarão da utilização dos testes IGRA, de acordo com os resultados das evidências científicas; 2) a representação do modelo, com a apresentação da estrutura do modelo tanto da árvore de decisão, com todas as probabilidades em cada braço, quanto do modelo de Markov, com todos os estados transicionais; 3) a transparência na descrição dos valores utilizados para alimentação do modelo, tanto para os parâmetros, quanto para os custos, com as indicações das fontes consultadas para obtenção dos valores, com exceção do custo do teste IGRA.

Avaliou-se como inadequadas: 1) ausência de especificação da fonte do custo do teste IGRA considerado na análise. Na tabela que apresenta o custo do teste, há apenas a informação de que o preço foi fornecido pelo fabricante. Porém, no Brasil há dois testes IGRA de diferentes fabricantes com registro válido na ANVISA (QuantiFERON-TB Gold Plus® e o T-SPOT® TB). Como no dossiê da empresa, em relação ao item “Domínio técnico”, que apresenta a descrição da tecnologia, são abordados aspectos apenas relativos ao teste QuantiFERON-TB, presume-se que o custo do teste apresentado no estudo econômico se refere a esta marca comercial, porém essa informação deveria estar claramente descrita na avaliação econômica; 2) a ausência de clara descrição dos pressupostos assumidos no modelo, em item específico, pois todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão devem ser apresentados, bem como deve haver descrição do impacto desses pressupostos metodológicos nos resultados obtidos da análise; e 3) ausência dos gráficos de tornado com os resultados da análise de sensibilidade determinística univariada, que permite a identificação da influência da variação de cada parâmetro por vez, enquanto os outros parâmetros permanecem inalterados. É importante destacar que a análise de sensibilidade permite avaliar a influência da variabilidade dos parâmetros incluídos no modelo no resultado da análise de custo-efetividade. No presente estudo não houve clareza quanto aos parâmetros que mais impactariam nos resultados obtidos, pois não foram apresentados os resultados da análise determinística que permitiria identificar alterações na RCEI a partir da variação de importantes parâmetros, como, por exemplo, o custo dos testes.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação do teste IGRA no diagnóstico de ILTB em pacientes imunocomprometidos e crianças, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos.

8.1 População elegível

De acordo com o demandante, o número de pacientes elegíveis para realização do teste para cada uma das populações foi calculado pelo método epidemiológico, conforme disposto no Quadro 10. Os cálculos consideraram a projeção da população brasileira e que proporção da população coberta pelo SUS é de 77%.

Para estimar a população de crianças, foi aplicada a taxa de incidência de tuberculose divulgada pelo Ministério da Saúde em 2018 (33,5 casos a cada 100 mil habitantes) e a taxa da população do assistida pelo SUS. Considerou-se que cada caso teria duas crianças contatos. Para a população de pacientes HIV positivos, foi considerada a taxa de prevalência na população brasileira de acordo com o Ministério da Saúde (0,6%). A estimativa do número de pacientes HIV positivos elegíveis para o teste de ILTB no SUS foi realizada a partir da projeção da taxa de prevalência no número de beneficiários a cada ano. Além disso, foi aplicada a taxa de 46,3%, referente à proporção de pacientes com HIV que apresentam a contagem de CD4+ > 350, visto que essa é a parcela da população com HIV que deve realizar o acompanhamento para diagnóstico de ILTB, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Para estimar a população com artrite reumatoide elegível ao tratamento com medicamentos imunobiológicos, foram utilizados os dados disponíveis no relatório de recomendação da Conitec Nº 234, em que a prevalência desses pacientes foi de 0,023% em relação à população total. Para estimar a população de pacientes candidatos a transplantes, foi considerado o Registro Brasileiro de Transplantes de 2018, segundo o qual foram realizados 5.929 transplantes de órgãos sólidos e 3.091 pacientes submetidos a transplantes de medula óssea. Nos dois casos aplicou-se a prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS. Para a população de pacientes com doença renal avançada em hemodiálise, foi considerado quantitativo obtido a partir da literatura e foi calculada uma prevalência anual de 11,34 pacientes a cada 100 mil habitantes e uma incidência de 53,83 casos/100 mil. Para estimar o número de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, foi utilizada a taxa de prevalência de 26,6/100.000 habitantes, aplicando-se esta prevalência ao número de pacientes que utilizam o SUS.

QUADRO 10- ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS PARA REALIZAÇÃO DO TESTE IGRA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crianças	109.245	110.051	110.830	111.581	112.303
HIV	452.958	456.299	459.531	462.645	465.640
Reumáticos	37.991	38.271	38.542	38.804	39.055
Órgãos sólidos	4.447	4.480	4.511	4.542	4.571
TMO	2.413	2.431	2.448	2.465	2.481
Insuficiência renal	85.491	86.122	86.732	87.319	87.885
Doenças inflamatórias intestinais	43.372	43.692	44.001	44.299	44.586

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

8.2 Cenários

O demandante calculou o impacto orçamentário utilizando dois cenários:

- **Cenário atual:** com a utilização apenas do teste PPD para diagnóstico de ILTB em pacientes imunocomprometidos e crianças.
- **Cenário proposto:** com a utilização do teste IGRA e do teste PPD para diagnóstico de ILTB em pacientes imunocomprometidos e crianças, nos primeiros anos de incorporação, considerando *market share* que variou de 10% no primeiro ano a 50% no quinto ano de incorporação do teste IGRA, conforme apresentado no Quadro 11.

QUADRO 11- MARKET SHARE APÓS A INCORPORAÇÃO DO TESTE IGRA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
IGRA	0%	0%	0%	0%	0%
PPD	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto					
IGRA	10%	20%	30%	40%	50%
PPD	90%	80%	70%	60%	50%

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

8.3 Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante foram apresentados de forma separada para cada população. Para permitir melhor visualização, os resultados foram consolidados no Quadro 12. A partir dos valores de impacto orçamentário informados pelo demandante para cada ano de incorporação, foi calculado, pela Secretaria-Executiva da Conitec, o impacto orçamentário acumulado nos cinco anos de incorporação para cada população.

Nas populações de crianças contatos com casos de tuberculose ativa, pacientes HIV positivos e pacientes candidatos a transplante de medula óssea, foi estimada uma economia ao sistema de saúde, nos cinco anos compreendidos na análise, de R\$ 13.490.930,00, R\$ 168.218.045,00 e R\$ 11.538,00, respectivamente. Para as demais populações, houve impacto orçamentário incremental. O impacto acumulado nos cinco anos da análise, para a população de pacientes com doença renal avançada em diálise foi de R\$ 18.586.206,00, para a população de pacientes com doenças reumatológicas foi de R\$ 8.049.834,00, para a população de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos o impacto acumulado foi de R\$ 1.279.048,00, e para a população de pacientes com doença inflamatória intestinal foi de R\$ 5.633.234,00.

Considerando todas as populações, tem-se que o impacto orçamentário total da incorporação de IGRA para o diagnóstico da ILTB em indivíduos imunocomprometidos e crianças resultou em economia para o sistema de saúde de

aproximadamente R\$ 148 milhões, nos cinco anos da análise, que seria justificada pelo fato de que a utilização do teste IGRA no diagnóstico da ILTB resultaria na redução dos casos que desenvolveriam tuberculose ativa, e ocorreria portanto redução nos custos decorrentes do tratamento da doença e suas complicações. Apesar de haver incremento no impacto orçamentário para a utilização do teste IGRA por algumas populações, o valor da economia gerada pela utilização do teste em pacientes HIV positivos foi muito superior aos valores adicionais decorrentes do uso de teste nas outras populações. Ao analisar os quantitativos de pacientes em cada população, percebe-se que na análise o demandante considerou que o teste seria utilizado por aproximadamente 450 milhões de pacientes HIV positivos a cada ano, enquanto o somatório de todas as outras populações consideradas é de aproximadamente 280 milhões de pessoas a cada ano.

QUADRO 12- RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADA PELO DEMANDANTE.

População	Impacto Orçamentário					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Crianças contatos com casos de TB ativa	Cenário atual	R\$27.070.028	R\$52.738.310	R\$77.410.314	R\$100.456.434	R\$121.986.715
	Cenário proposto	R\$27.039.270	R\$51.986.397	R\$75.287.577	R\$96.388.124	R\$115.469.503
	Impacto orçamentário	-R\$30.758	-R\$751.914	-R\$2.122.736	-R\$4.068.310	-R\$6.517.212
Pacientes HIV positivos	Cenário atual	R\$ 214.200.636	R\$ 410.385.947	R\$ 582.895.859	R\$ 736.778.753	R\$ 876.646.074
	Cenário proposto	R\$ 210.655.626	R\$ 396.882.550	R\$ 553.981.468	R\$ 687.762.026	R\$ 803.407.555
	Impacto orçamentário	-R\$ 3.545.011	-R\$ 13.503.397	-R\$ 28.914.391	-R\$ 49.016.727	-R\$ 73.238.519
Pacientes com doença renal avançada em diálise	Cenário atual	R\$4.600.573	R\$6.819.301	R\$8.665.262	R\$10.203.041	R\$11.486.230
	Cenário proposto	R\$5.597.727	R\$9.019.661	R\$12.239.507	R\$15.293.094	R\$18.210.624
	Impacto orçamentário	R\$997.154	R\$2.200.360	R\$3.574.245	R\$5.090.053	R\$6.724.394
Pacientes com doenças reumáticas	Cenário atual	R\$ 3.712.718	R\$ 5.749.882	R\$ 7.776.376	R\$ 9.756.852	R\$ 11.684.124
	Cenário proposto	R\$ 4.066.656	R\$ 6.599.038	R\$ 9.255.962	R\$ 11.997.174	R\$ 14.810.957
	Impacto orçamentário	R\$ 353.937	R\$ 849.156	R\$ 1.479.585	R\$ 2.240.322	R\$ 3.126.834
Pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos	Cenário atual	R\$ 73.906	R\$ 100.961	R\$ 121.876	R\$ 138.109	R\$ 150.771
	Cenário proposto	R\$135.441	R\$244.905	R\$364.603	R\$492.543	R\$627.178
	Impacto orçamentário	R\$61.535	R\$143.944	R\$242.728	R\$354.434	R\$476.407
Pacientes candidatos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	

a transplante de medula óssea	Cenário atual	R\$ 241.614	R\$ 353.699	R\$ 448.206	R\$ 527.548	R\$ 594.270
	Cenário proposto	R\$244.924	R\$356.940	R\$448.442	R\$522.247	R\$581.248
	Impacto orçamentário	R\$3.310	R\$3.240	R\$235	-R\$5.301	-R\$13.022
Pacientes com doença inflamatóri a intestinal		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	Cenário atual	R\$1.038.873	R\$1.600.830	R\$2.199.369	R\$2.817.739	R\$3.450.227
	Cenário proposto	R\$1.354.596	R\$2.277.463	R\$3.281.727	R\$4.350.121	R\$5.476.366
	Impacto orçamentário	R\$315.723	R\$676.633	R\$1.082.358	R\$1.532.381	R\$2.026.139

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

8.4 Análise crítica

Na análise de impacto orçamentário apresentada, foram considerados adequados a perspectiva do estudo, o comparador utilizado (teste atualmente disponível no SUS) e *market share* proposto que, ao fim de cinco anos, estima que 50% dos pacientes imunocomprometidos realizariam IGRA para o diagnóstico de ILTB, enquanto que a outra metade dos pacientes continuaria utilizando o PPD, teste atualmente disponível no SUS.

Em relação à definição da população considerada na análise de impacto orçamentário, determinada por método epidemiológico, foram consideradas adequadas as fontes de obtenção do número de pacientes em cada população considerada para utilização do teste IGRA, com exceção do número de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, para a qual não foi descrita a fonte de obtenção dos dados. Em relação à utilização da proporção coberta pelo SUS, considerada 77% nos cálculos realizados pelo demandante, entende-se que seria necessário, além dos resultados apresentados, apresentar um cenário que considerasse que uma proporção maior de pacientes elegíveis realizariam o teste IGRA no SUS, inclusive porque os medicamentos para a quimioprofilaxia são disponibilizados no SUS.

No texto da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante não houve a descrição dos custos considerados para cada um dos testes. Presume-se que seriam aqueles apresentados na análise de custo-efetividade, que contemplaram os custos do teste diagnóstico (testes e consultas de enfermagem), da quimioprofilaxia e do tratamento da tuberculose ativa e suas complicações, porém seria desejável essa informação no texto. A transparência nos dados utilizados na análise de impacto orçamentário é fundamental para a confiança nas estimativas obtidas.

Não foi apresentada pelo demandante nenhuma análise de sensibilidade da AIO como orienta a diretriz de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (94). Poderiam ser apresentados cenários alternativos contemplando, por exemplo, uma maior proporção de pacientes elegíveis que realizariam o teste IGRA no SUS. A análise de sensibilidade por cenários é o modelo mais recomendado pois pode ajudar a mitigar as incertezas na estimativa dos parâmetros do modelo.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do teste interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA) por outras instituições e agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) sendo elas: Organização Mundial da Saúde (OMS), *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Foram encontradas as seguintes análises:

- **Organização Mundial da Saúde (OMS):**

Grupo de trabalho constituído pela OMS para avaliar testes para ILTB em pessoas vivendo com HIV, mulheres grávidas, adolescentes, profissionais de saúde e contatos domiciliares identificou um risco relativo combinado estimado para PPD foi de 1,49 (IC 95%, 0,79; 2,80) e o do IGRA foi de 2,03 (IC 95%, 1,18; 3,50) (6). Apesar de a estimativa para o IGRA ter sido ligeiramente superior à do PPD, os intervalos de 95% para as estimativas para o PPD e IGRA se sobrepuseram e eram imprecisos. Além disso, havia evidências limitadas da utilidade preditiva dos testes em populações de risco específicas. Foi destacado que o desempenho imperfeito desses testes pode levar a resultados falso-negativos, particularmente para crianças pequenas e indivíduos imunocomprometidos, como pessoas vivendo com HIV. Porém, os testes são importantes para identificar a conversão recente de um resultado negativo em positivo, principalmente entre contatos de pessoas com TB pulmonar, o que é uma boa prática para iniciar o tratamento preventivo da TB. Estudos recentes entre profissionais de saúde testados em série para ILTB nos Estados Unidos mostraram que conversões de negativo para positivo e reversões de positivo para negativo são mais comumente identificadas com IGRA do que com PPD. Em relação à vacinação com Bacille Calmette-Guérin (BCG), o estudo identificou que a vacina reduz a especificidade do PPD, o que favorece a escolha pelo teste IGRA. No entanto, o impacto da vacinação com BCG depende da cepa da vacina utilizada, da idade em que a vacina é administrada e do número das doses administradas, portanto não deve ser um fator determinante na escolha do teste (6).

A OMS recomenda que o resultado do teste para ILTB não seja um requisito para iniciar o tratamento preventivo da TB para pessoas vivendo com HIV e contatos domésticos de crianças com menos de 5 anos, principalmente em países com alta incidência, dado que benefícios claros superam os riscos. Os testes IGRA são mais caros e tecnicamente mais complexos de executar do que o PPD, pois requerem infraestrutura de laboratório, conhecimento técnico e equipamentos específicos. No entanto, apenas uma única visita é necessária para obter um resultado. O PPD é menos oneroso e pode ser realizado em campo, mas requer uma cadeia de frio, duas visitas para realização e treinamento em injeção intradérmica, leitura e interpretação (6).

A conclusão de estudo realizado pela OMS é que tanto o PPD como o IGRA podem ser usados para testar ILTB, com recomendação forte, evidência de qualidade muito baixa, por avaliação pelo GRADE. Ambos os testes requerem uma resposta imune competente para identificar pessoas infectadas com TB e são testes imperfeitos para medir a progressão para a doença ativa. O PPD pode exigir significativamente menos recursos que o IGRA e pode ser de mais fácil execução

pelos profissionais em ambientes com restrições de recursos. Contudo, escassez global recorrente e falta de estoque de PPD podem reduzir nos programas de ILTB. De acordo com a Organização, a disponibilidade e a acessibilidade dos testes determinarão qual será escolhido pelos clínicos e gestores (6).

- ***Center for Disease Control and Prevention (CDC):***

De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* ambos os testes – IGRA e PPD – podem ser utilizados para o diagnóstico da ILTB. Eles podem ser usados para fins de vigilância e para identificar pessoas que provavelmente se beneficiarão do tratamento (95).

- ***European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC):***

O *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* avaliou que os testes IGRA têm papel no diagnóstico de ILTB, especificamente com o objetivo de identificar indivíduos para terapia preventiva. De acordo com estudo realizado pelo ECDC, com base no valor preditivo positivo (VPP) para progressão, o IGRA pode ser usado como parte de uma avaliação geral dos riscos para identificar indivíduos para tratamento preventivo (por exemplo, pessoas imunocomprometidas, crianças, contatos próximos, e indivíduos expostos recentemente). Da mesma forma, apesar das limitações dos estudos disponíveis, o alto valor preditivo negativo (VPN) de progressão dos testes IGRA indica que, no momento do teste e no contexto de uma avaliação geral dos riscos, progressão para tuberculose ativa em indivíduos imunocompetentes com IGRA com resultados negativos é muito improvável. Portanto, os testes IGRA podem ser usados neste contexto (96).

- ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE):***

O NICE recomenda a utilização de IGRA em conjunto ao PPD em pacientes gravemente imunocomprometidos, como aqueles com contagem de CD4+ inferiores a 200 células/mm³, ou após transplante de órgão sólido ou célula tronco alogênica. Para pacientes imunocomprometidos, recomenda ou apenas IGRA ou IGRA em conjunto ao PPD. Para crianças, no entanto, o IGRA só deve ser utilizado caso o PPD não esteja disponível. Para crianças com idade entre 4 semanas de vida a 17 anos que tiveram contato com casos de TB ativa, o NICE recomenda que IGRA seja utilizado em caso de PPD negativo (97).

- ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):***

Avaliação realizada pelo CADTH indicou que o teste IGRA parece ser mais específico do que o teste PPD para identificação de TB latente em indivíduos que receberam a vacina BCG ou imunocomprometidos. As diretrizes recomendam os testes IGRA como um teste confirmatório para pessoas com PPD positivo ou em indivíduos imunocomprometidos com um PPD negativo se houver suspeita de um teste falso-negativo (98).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A principal limitação dos estudos de acurácia diagnóstica dos testes IGRA e PPD é a falta de um padrão-ouro diagnóstico, o que representa um problema para a detecção precisa da tuberculose latente. Frequentemente os padrões de referência incluem contato recente com alguém que foi infectado com tuberculose, histórico de doença ativa ou radiografia de tórax indicativa de infecção. Alguns estudos também usam uma combinação desses fatores; no entanto, não há consenso na literatura sobre o padrão-ouro aplicável na prática clínica;
- Em relação às evidências científicas observou-se que, em relação à acurácia diagnóstica de IGRA e PPD, houve melhor desempenho do teste IGRA. Em um dos estudos foi identificado que IGRA apresentou maior especificidade, que variou de 98% (IC95% 86,8 - 99,9%) a 100% (IC95% 97,6 - 100%), em comparação com o PPD, que variou de variou de 55% (IC95% 38,5-70,7) a 95% (IC95% 87,7-97,2%). Outro estudo identificou, para o PPD, considerando como padrão de referência o histórico de TB, a sensibilidade foi de 62% (51%–72%) e especificidade de 64% (61%–67%). Para o IGRA, considerando como padrão de referência a TB prévia, a sensibilidade foi de 59% (39%–76%) e especificidade de 68% (61%–75%). Foram identificadas em outra revisão, as seguintes medidas combinadas para o PPD: sensibilidade (46% IC 95% 38–54%), especificidade (86% IC 95% 75–93%), valor preditivo positivo (46,3% IC 95% 40–52) e valor preditivo negativo (88,7% IC 95% 87–89); e para o IGRA as medidas foram: sensibilidade (58% IC 95% 41–73%), especificidade (89% IC 95% 77–95%), VPP (72,7% IC 95% 68–76) e VPN (80,6% IC 95% 78–82).
- Em relação ao desempenho do IGRA em comparação com o PPD para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa, identificou-se que não houve diferença entre os testes. Um dos estudos identificou que os dois testes apresentam resultados semelhantes em relação ao risco de tuberculose (RR combinada de 2,11 [IC95% 1,29-3,46] para IGRA *versus* 1,60 [0,94-2,72] para PPD no ponto de corte de 10 mm). Outro estudo identificou que, na população de crianças, as estimativas combinadas mostraram que PPD apresentava a maior sensibilidade (0,79; CrI 95% 0,55–0,95) e maior especificidade (0,94; CrI 95% 0,79–1,00) para prever a progressão para tuberculose ativa em relação ao IGRA, que apresentou sensibilidade e especificidade de respectivamente 0,67 (CrI 95% 0,35–0,90) e 0,73 (CrI95%: 0,36–0,93), porém os intervalos de credibilidade das estimativas foram amplos e sobrepostos, não havendo indicação de superioridade de desempenho entre os testes avaliados.
- Estudos que avaliaram a associação de resultados positivos dos testes e a ocorrência de fatores de risco, concluíram que IGRA apresenta melhor desempenho. Um dos estudos identificou forte associação de IGRA com histórico de infecção por TB (OR 6,01; IC 95% 2,66-13,56), com evidência radiológica (OR 2,97; IC 95%, 1,30-6,82) e contato (OR 3,52; IC 95% 1,69-7,31). Enquanto PPD apresentou fraca associação com histórico de infecção por TB (OR 1,95; IC 95% 1,17-3,23) e não houve evidência suficiente para determinar direção da associação de PPD com evidência radiológica (OR 0,79; IC 95%, 0,90-3,25) ou contato (OR 0,88; IC 95% 0,43-1,82). Outro estudo identificou que, comparado ao PPD, o IGRA esteve mais associado à presença de um ou mais fatores de risco para tuberculose (OR: 4,49, IC95% 2,73 – 7,39). Além disso, o resultado negativo de IGRA não foi afetado pelo uso de

esteroides (OR 0,90, IC95% 0,63 – 1,28) ou DMARDs (OR 0,96, IC95% 0,69 – 1,33), enquanto o resultado positivo de PPD foi afetado pelo uso de esteroides (OR 0,45, IC95% 0,30-0,69). Estudos que investigaram a influência da vacinação BCG na positividade dos testes identificaram que os resultados positivos dos testes IGRA não são afetados pela vacinação com BCG, diferentemente do PPD, em que a positividade foi significativamente associada à vacinação como preditor independente em análises multivariadas com proporções que variaram entre 3,8 (IC95% 1,0-13,9) e 24,7 (IC95% 11,7-52,5). A maior parte das revisões sistemáticas avaliadas tiveram baixo risco de viés.

- A orientação clínica para o diagnóstico de ILTB é especialmente importante para indivíduos que apresentam risco aumentado de progressão para tuberculose ativa, como imunossuprimidos com comorbidades ou em terapia biológica. Os estudos indicaram melhor desempenho do IGRA em grupos de pacientes em hemodiálise, pacientes com artrite reumatoide, pacientes com doenças reumáticas, pacientes submetidos a transplantes de órgão sólidos, pacientes candidatos a transplantes, pacientes com doença renal crônica e em crianças, quando comparado ao PPD.
- Identificou-se que há recomendação dos testes IGRA por instituições e agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, para o diagnóstico de ILTB nos programas de rastreamento da tuberculose. De acordo com a OMS, tanto o PPD como o IGRA podem ser usados para testar ILTB, ambos os testes requerem uma resposta imune competente para identificar pessoas infectadas com TB. O PPD pode exigir significativamente menos recursos que o IGRA e pode ser de mais fácil execução pelos profissionais em ambientes com restrições de recursos. Contudo, a escassez global recorrente e falta de estoque de PPD podem reduzir a sua disponibilidade nos programas de ILTB. De acordo com a Organização, a disponibilidade e a acessibilidade dos testes devem determinar qual será escolhido pelos clínicos e gestores.
- A análise de custo-efetividade apresentada foi realizada por modelo misto de árvore de decisão e modelo de Markov que simulou desde a testagem inicial do indivíduo para ILTB pelos dois testes até a realização da quimioprofilaxia ou tratamento da TB ativa, no caso da sua ocorrência. O teste IGRA foi dominante (apresentou maior benefício clínico e menor custo) em relação ao PPD para as populações de crianças, pacientes com HIV positivo e pacientes candidatos a transplante de medula óssea. Para as demais populações não houve dominância do IGRA. Para a população com doença inflamatória intestinal e elegível ao tratamento com medicamentos biológicos, bem como para pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos, os testes apresentaram a mesma efetividade (mesmo número de casos de tuberculose ativa evitados), e houve um aumento no custo em R\$ 115,00 e R\$ 240,00, respectivamente. Para as populações de pacientes com doença renal avançada e pacientes com doenças reumáticas em tratamento com medicamentos biológicos, os valores de RCEI foram, respectivamente, de R\$ 24.199 e R\$ 12.894, por caso evitado de TB ativa. Como principal limitação da análise, julgou-se a ausência de clareza quanto aos pressupostos assumidos no modelo.

- O demandante realizou análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos, com *market share* que variou de 10% a 50% neste período. Nas populações de crianças contatos com casos de tuberculose ativa, pacientes HIV positivos e pacientes candidatos a transplante de medula óssea, foi estimada uma economia ao sistema de saúde, nos cinco anos compreendidos na análise, de R\$ 13.490.930,00, R\$ 168.218.045,00 e R\$ 11.538,00, respectivamente, cuja soma representa R\$ 181.720.513,00. Houve economia, pois, foi assumido pelo demandante que, com a utilização do teste IGRA, são poupados recursos relativos ao tratamento da tuberculose ativa e suas complicações. Para as demais populações, houve impacto orçamentário incremental. O impacto acumulado nos cinco anos da análise, para a população de pacientes com doença renal avançada em diálise foi de R\$ 18.586.206,00, para a população de pacientes com doenças reumatológicas foi de R\$ 8.049.834,00, para a população de pacientes candidatos a transplante de órgãos sólidos o impacto acumulado foi de R\$ 1.279.048,00, e para a população de pacientes com doença inflamatória intestinal foi de R\$ 5.633.234,00, cuja soma representa impacto de R\$ 33.548.322,00. Considerando todas as populações, tem-se que o impacto orçamentário total da incorporação de IGRA para o diagnóstico da ILTB em indivíduos imunocomprometidos resultou em economia para o sistema de saúde de aproximadamente R\$ 148 milhões, em cinco anos, pois a população estimada de pacientes HIV positivos (para a qual houve economia de recursos) foi proporcionalmente maior em relação às demais.
- Uma vez considerada a utilização do teste IGRA realizado por ensaio imunoenzimático (ELISA), avalia-se que a implementação seria viável dada a existência de equipamentos e materiais necessários para sua realização na rede de laboratórios do SUS. Para o paciente, a principal vantagem do teste IGRA é a sua realização em apenas uma visita para a coleta da amostra, enquanto, para a realização do PPD, são necessárias duas visitas pois há necessidade de que o paciente retorne ao laboratório para leitura e interpretação dos resultados.
- A importância de diagnosticar a ILTB reside no potencial de reativação para a doença ativa e transmissível quando o indivíduo estiver imunossuprimido com comorbidades ou em terapia biológica. Em conclusão, a presente avaliação conclui que os testes IGRA para o diagnóstico de ILTB são uma alternativa válida ao PPD, ou pode ser utilizado em conjunto com este, principalmente em indivíduos imunocomprometidos e crianças, além de representar a melhor escolha para indivíduos vacinados com BCG.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de liberação interferon-gama (IGRA) para detecção de ILTB em pacientes em uso de imunossupressores, pacientes HIV positivo e candidatos a transplante de medula óssea e órgãos.

Considerou-se que para os grupos de pacientes supracitados há economia de recursos, uma vez que o tratamento de pacientes falso positivos para ILTB pode ser evitado. Além disso, o atual cenário envolvendo a dificuldade para a aquisição do teste tuberculínico pelo SUS também foi considerado, isso porque o status de 'produto para saúde' foi alterado para 'medicamento', resultando no atendimento das exigências de registro do teste pela única empresa que realiza o fornecimento ao país.

A capacidade de infraestrutura e o nível de biossegurança dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública foram apresentadas como pontos positivos para execução do IGRA, levando em consideração que, em caso de incorporação da tecnologia, a aquisição do teste será destinada principalmente aos laboratórios da rede e consistirá em uma modalidade de compra de forma centralizada no âmbito do Ministério da Saúde.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2019. 364 p.
2. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc.* 1975;50(1):90–106.
3. Boccia D, Hargreaves J, de Stavola BL, Fielding K, Schaap A, Godfrey-Faussett P, et al. The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in zambia: A case-control study. *PLoS One.* 2011;6(6).
4. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet.* 2019.
5. World Health Organization; Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
6. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.
7. Brasil, Ministério da Saúde. SIGTAP Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2020;2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202030245/06/2020>
8. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: A head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):68–73.
9. Hoffmann M, Tsinalis D, Vernazza P, Fierz W, Binet I. Assessment of an Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patient. *Swiss Med Wkly.* 2010 May;140(19–20):286–92.
10. BRASIL M da S. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Ministério da Saúde. 2018.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). 2020; Available from: file:///Users/isispolianna/Desktop/MATERIAIS_RELATORIO_IGRA/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_ILTB_CP_14_2020_.pdf
12. 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.* 2009 Apr;37(2):96–102.
13. 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. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018 Jan;81(1):59.
14. Ministério da Saúde. Diretriz metodológica Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de estudos de Acurácia Diagnóstica [Internet]. 1ª. Brasília; 2014. 116 p. Available from: chrome-extension://oemmnadbldboiebfnladdacbfmadadm/http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizs/RevisaaSistemática_MetanaliseEstudos.pdf
15. Jones S, de Gijzel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Nov;11(11):1190–5.
16. Elzi L, Steffen I, Furrer H, Fehr J, Cavassini M, Hirschel B, et al. Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2011 Nov;11:319.
17. Oni T, Gideon HP, Bangani N, Tsekela R, Seldon R, Wood K, et al. Smoking, BCG and employment and the risk of tuberculosis infection in HIV-infected persons in South Africa. *PLoS One.* 2012;7(10):e47072.
18. Yang C-H, Chan P-C, Liao S-T, Cheng S-H, Wong W-W, Huang L-M, et al. Strategy to better select HIV-infected individuals for latent TB treatment in BCG-vaccinated population. *PLoS One.* 2013;8(8):e73069.

19. Pullar ND, Steinum H, Bruun JN, Dyrhol-Riise AM. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec;14:667.
20. Rose W, Kitai I, Kakkar F, Read SE, Behr MA, Bitnun A. QuantiFERON Gold-in-tube assay for TB screening in HIV infected children: Influence of quantitative values. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1).
21. Souza JMO, Evangelista MDSN, Trajman A. Added value of quantiFERON TB-gold in-tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
22. Bourgarit A, Baron G, Breton G, Tattevin P, Katlama C, Allavena C, et al. Latent Tuberculosis Infection Screening and 2-Year Outcome in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients in a Low-Prevalence Country. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug;12(8):1138–45.
23. Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G, Gie RP, Schaaf HS, Cotton MF, et al. Optimizing the detection of recent tuberculosis infection in children in a high tuberculosis-HIV burden setting. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr;191(7):820–30.
24. Leung CC, Chan K, Yam WC, Lee MP, Chan CK, Wong KH, et al. Poor agreement between diagnostic tests for latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in Hong Kong. *Respirology*. 2016 Oct;21(7):1322–9.
25. Lin W-C, Lin H-H, Lee SS-J, Sy C-L, Wu K-S, Chen J-K, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-b. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Oct;49(5):729–36.
26. Khawcharoenporn T, Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Srisungngam S, Apisarnthanarak A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for Tuberculosis Prevention in HIV-Infected Patients. *Jpn J Infect Dis*. 2017 Sep;70(5):502–6.
27. Klautau GB, da Mota NVF, Salles MJC, Burattini MN, Rodrigues DS. Interferon-gamma release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2018 Nov;18(1):585.
28. Lucas M, Nicol P, McKinnon E, Whidborne R, Lucas A, Thambiran A, et al. A prospective large-scale study of methods for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in refugee children. *Thorax*. 2010 May;65(5):442–8.
29. Adetifa IMO, Ota MOC, Jeffries DJ, Hammond A, Lugos MD, Donkor S, et al. Commercial interferon gamma release assays compared to the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in childhood contacts in the Gambia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):439–43.
30. MacHingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):694–700.
31. Song S, Jeon D, Kim JW, Kim YD, Kim S-P, Cho JS, et al. Performance of confirmatory interferon- γ release assays in school TB outbreaks. *Chest*. 2012;141(4):983–8.
32. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Apr;16(4):496–502.
33. Garazzino S, Galli L, Chiappini E, Pinon M, Bergamini BM, Cazzato S, et al. Performance of interferon-gamma release assay for the diagnosis of active or latent tuberculosis in children in the first 2 years of age: a multicenter study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):e226-31.
34. 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. *Int J Rheum Dis*. 2015 Mar;18(3):315–22.
35. Calzada-Hernandez J, Anton-Lopez J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jimenez E, Ricart-Campos S, Martin de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Dec;13:54.
36. Howley MM, Painter JA, Katz DJ, Graviss EA, Reves R, Beavers SF, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jan;34(1):35–9.
37. Perez-Porcuna TM, Pereira-da-Silva HD, Ascaso C, Malheiro A, Buhner S, Martinez-Espinosa F, et al. Prevalence and Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Young Children in the Absence of a Gold Standard. *PLoS One*.

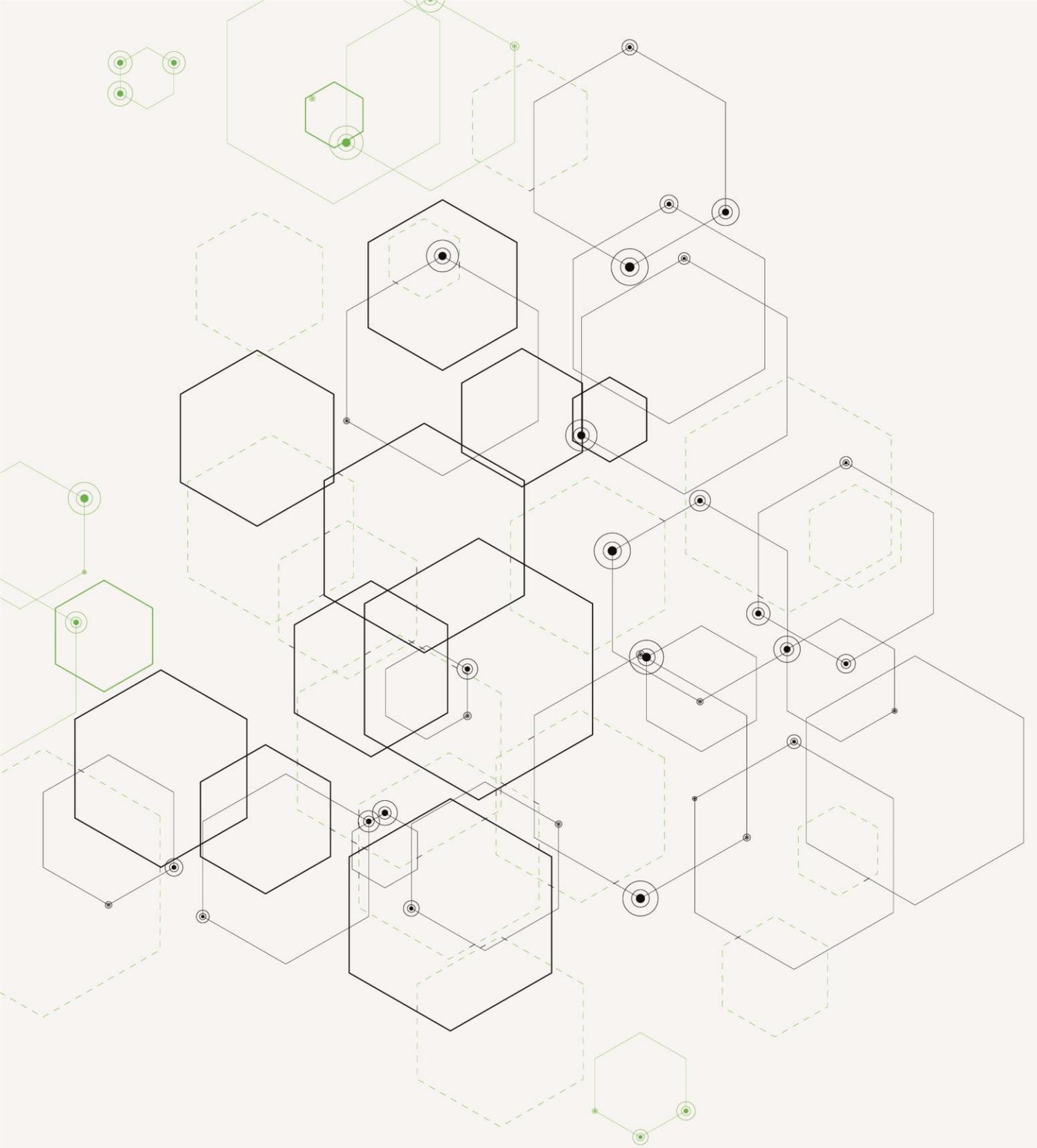
- 2016;11(10):e0164181.
38. Gudjónsdóttir MJ, Kötz K, Nielsen RS, Wilmar P, Olausson S, Wallmyr D, et al. Relation between BCG vaccine scar and an interferon-gamma release assay in immigrant children with “positive” tuberculin skin test (≥ 10 mm). *BMC Infect Dis.* 2016 Oct;16(1):540.
 39. Kim Y, Kim BK, Choi HJ, Ryu SW, Kim ES, Chang YS, et al. Lessons learned from continued TB outbreaks in a high school. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188076.
 40. Gabriele F, Trachana M, Simitsopoulou M, Pratsidou-Gertsis P, Iosifidis E, Pana ZD, et al. Performance of QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in children receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *World J Pediatr.* 2017 Oct;13(5):472–8.
 41. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;2(1):68–73.
 42. Hoffmann M, Tsinalis D, Vernazza P, Fierz W, Binet I. Assessment of an Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patients. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(19–20):286–92.
 43. Seyhan EC, Sokucu S, Altin S, Gunluoglu G, Trablus S, Yilmaz D, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Apr;12(2):98–105.
 44. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: A systematic review. *Am J Kidney Dis [Internet].* 2013;61(1):33–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.019>
 45. Al Wakeel JS, Makoshi Z, Al Ghonaim M, Al Harbi A, Al Suwaida A, Al Gahtani F, et al. The use of Quantiferon-TB gold in-tube test in screening latent tuberculosis among Saudi Arabia dialysis patients. *Ann Thorac Med.* 2015;10(4):284–8.
 46. 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.* 2015 May;99(5):1084–91.
 47. Seyhan EC, Gunluoglu G, Gunluoglu M, Tural S, Sökücü S. Predictive value of the tuberculin skin test and QuantiFERON-tuberculosis Gold In-Tube test for development of active tuberculosis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Med.* 2016;11(2):114–20.
 48. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):776–81.
 49. Vassilopoulos D, Tsirikla S, Hatzara C, Podia V, Kandili A, Stamoulis N, et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Dec;18(12):2102–8.
 50. Tannus Silva DGS, Silva BD, Torres PP, Santana Junior PJ, Junqueira-Kipnis AP, Fouad Rabahi M. Latent Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis: Evaluating Cellular Response and High-Resolution Computed Tomography. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(5):144–9.
 51. Jung YJ, Lyu J, Yoo B, Lee C-K, Kim Y-G, Yang S-K, et al. Combined use of a TST and the T-SPOT(R).TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF-alpha treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Oct;16(10):1300–6.
 52. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, Matteson EL, Xu S, et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2068–77.
 53. Kleinert S, Tony H-P, Krueger K, Detert J, Mielke F, Rockwitz K, et al. Screening for latent tuberculosis infection: performance of tuberculin skin test and interferon-gamma release assays under real-life conditions. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1791–5.
 54. Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat A-C, Loeuille D, Dintinger H, Bene MC, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay results. *J Rheumatol.* 2013 Dec;40(12):1986–93.
 55. Klein M, Jarosova K, Forejtova S, Becvar R, Sedova L, Pavelka K, et al. Quantiferon TB Gold and tuberculin skin tests for the detection of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor alpha blocking agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):111–7.

56. Song GG, Bae SC, Lee YH. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(3):279–83.
57. Jung YJ, Lee JY, Jo K-W, Yoo B, Lee C-K, Kim Y-G, et al. The “either test positive” strategy for latent tuberculosis infection before anti-tumour necrosis factor treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):428–34.
58. Lee H, Park HY, Jeon K, Jeong B-H, Hwang J-W, Lee J, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti-tumor necrosis factor treatment. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119260.
59. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):417–25.
60. Sargin G, Sentürk T, Ceylan E, Telli M, Çıldag S, Dogan H. Anti-TNF tedavisi öncesinde romatizmal hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu saptanmasında TDT, QuantiFERON-TB Gold test ve T-SPOT.TB testi. TT - TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients. *Tuberk Toraks.* 2018;66(2):136–43.
61. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):84–90.
62. Çekiç C, Aslan F, Vatansever S, Topal F, Yüksel ES, Alper E, et al. Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):241–6.
63. Abreu C, Almeida F, Ferraz R, Dias CC, Sarmento A, Magro F. The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among Inflammatory Bowel Disease patients. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1438–43.
64. Al-Taweel T, Strohl M, Pai M, Martel M, Bessissow T, Bitton A, et al. A Study of Optimal Screening for Latent Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct;63(10):2695–702.
65. Amorim RF, Viegas ERC, Carneiro AJ V, Esberard BC, Chinem ES, Correa RS, et al. Superiority of Interferon Gamma Assay Over Tuberculin Skin Test for Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients in Brazil. *Dig Dis Sci.* 2019 Jan;
66. Kim S-H, Lee S-O, Park I-A, Park SJ, Choi S-H, Kim YS, et al. Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010 Apr;12(2):113–9.
67. Ahmed Mansour;Magda Abdel-Salam;Tarek Besheer;Mohamed Al-Arman. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube testing in the detection of latent tuberculosis in liver transplant candidates. *Egypt Liver J.* 2012;2(3):67–71.
68. Hadaya K, Bridevaux P-O, Roux-Lombard P, Delort A, Saudan P, Martin P-Y, et al. Contribution of Interferon-γ Release Assays (IGRAs) to the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection After Renal Transplantation. *Transplant J.* 2013 Jun;95(12):1485–90.
69. 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. *Transpl Infect Dis.* 2013 Feb;15(1):104–9.
70. Kim J-S, Cho J-H, Park G-Y, Kang Y-J, Kwon O, Choi J-Y, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold With Tuberculin Skin Test for Detection of Latent Tuberculosis Infection Before Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Oct;45(8):2899–902.
71. 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. *J Infect.* 2014 Aug;69(2):165–73.
72. Muñoz L, Gomila A, Casas S, Castellote J, Arnan M, Rafecas A, et al. Immunodiagnostic Tests’ Predictive Values for Progression to Tuberculosis in Transplant Recipients. *Transplant Direct.* 2015 Apr;1(3):1–5.
73. Maung Myint T, Rogerson TE, Noble K, Craig JC, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2019 Aug;33(8).
74. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, Mardani M, Zamani S, Migliori GB, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection [Internet].* 2019;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01285-7>
75. Kim EY, Lim JE, Jung JY, Son JY, Lee KJ, Yoon YW, et al. Performance of the tuberculin skin test and interferon-

- gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec;9:207.
76. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):797–800.
 77. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG*. 2011 Oct;28(2):95–101.
 78. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Nov;17(11):2340–9.
 79. Ringrose JS, Sanche SE, Taylor-Gjevve RM. Detecting latent tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):790–4.
 80. Tavast E, Tuuminen T, Pakkanen SH, Eriksson M, Kantele A, Jrvinen A, et al. Immunosuppression adversely affects TST but not IGRAs in patients with psoriasis or inflammatory musculoskeletal diseases. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
 81. Paluch-Oleś J, Magryś A, Koziół-Montewka M, Koszarny A, Majdan M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch Med Sci*. 2013;9(1):112–7.
 82. Ramos JM, Masia M, Rodriguez JC, Lopez C, Padilla S, Robledano C, et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med*. 2013 Aug;13(3):177–86.
 83. Kim H-C, Jo K-W, Jung YJ, Yoo B, Lee C-K, Kim Y-G, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy using both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In Tube assay. *Scand J Infect Dis*. 2014 Nov;46(11):763–9.
 84. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov;190(10):1168–76.
 85. Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM. Agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients eligible for biologic therapy management. *Dermatologia Rev Mex*. 2016;60(4):283–94.
 86. Sellami M, Fazaa A, Cheikh M, Miladi S, Ouenniche K, Ennaifer R, et al. Screening for latent tuberculosis infection prior to biologic therapy in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMID): Interferon-gamma release assay (IGRA) versus tuberculin skin test (TST). *Egypt Rheumatol [Internet]*. 2019;41(3):225–30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110116418301352>
 87. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):88–99.
 88. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: Systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1178–90.
 89. 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. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):45–55.
 90. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):433–50.
 91. Bristol Medical School. ROBIS Tool Risk of Bias in Systematic Reviews [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/robis-tool/>
 92. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ª edição. Brasília; 2014. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf
 93. Valentini MB, de Toledo MLG, Fonseca MO, Thiersch LMS, de Toledo ISB, Machado FCJ, et al. Evaluation of late presentation for HIV treatment in a reference center in Belo Horizonte, Southeastern Brazil, from 2008 to 2010.

Brazilian J Infect Dis. 2015 May;19(3):253–62.

94. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012. 76 p.
95. 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 Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports. 2010 Jun;59(RR-5):1–25.
96. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. 2011;
97. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis NICE guideline [NG33] Latent TB [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/Recommendations#latent-tb>
98. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Interferon-Gamma release Assays Testing versus Tuberculosis Skin Testing for Tuberculosis: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. 2011.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

